



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THÈSE

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Jacques Jonas

Le 17 Octobre 2011

PROSOPAGNOSIE TRANSITOIRE PROVOQUEE PAR STIMULATIONS INTRACEREBRALES DE REGIONS OCCIPITO-TEMPORALES SPECIFIQUES DES VISAGES

Hervé Vespignani	Professeur	Président
Gérard Barroche	Professeur	Juge
Marc Debouverie	Professeur	Juge
Louis Maillard	Docteur en Médecine	Juge
Catherine Liégeois-Chauvel	Directrice de Recherche INSERM	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ –

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS
Médecine Générale
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN (*à c. 1.12.2011*) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

« Et cette sympathie se produit en particulier quand la nature nous présente des êtres aux proportions normales, tels que notre attention se divise également entre toutes les parties de la figure sans se fixer sur aucune d'elles : notre faculté de percevoir se trouvant alors bercée par cette espèce d'harmonie, rien n'arrête plus le libre essor de la sensibilité, qui n'attend jamais que la chute de l'obstacle pour être émue sympathiquement. »

Henri Bergson, Essai sur les données immédiates de la conscience.

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Hervé Vespignani

Professeur de Neurologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Vous nous guidez et soutenez avec bienveillance dans notre formation de neurologue et d'épileptologue.

Veillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements pour votre accueil bienveillant dans votre service et votre confiance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Louis Maillard

Praticien Hospitalier, Neurologue

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir guidé vers la voie de l'Epileptologie et des Neurosciences Cognitives.

Votre soutien, votre confiance, votre amitié, vos connaissances cliniques et scientifiques nous sont très précieux.

Votre force de travail, votre enthousiasme et vos travaux sont pour nous une source d'inspiration.

Veillez recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Marc Debouverie

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos plus vifs remerciements pour l'intérêt porté à ce travail.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Gérard Barroche

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos plus vifs remerciements pour l'intérêt porté à ce travail.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame Catherine Liégeois-Chauvel

Directrice de Recherche INSERM

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir initié à la recherche et de nous avoir fait découvrir le domaine passionnant de la reconnaissance des visages.

Veillez recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES

Monsieur le Docteur Jean-Pierre Vignal

Praticien Hospitalier, Neurologue

Vous nous guidez dans notre formation d'épileptologue et dans nos recherches scientifiques.

Votre érudition et votre expérience nous sont très précieuses.

Veillez recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Patrick Chauvel

Professeur de Physiologie et de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir dans votre service.

Vos connaissances scientifiques et cliniques, votre érudition et votre insatiable curiosité sont pour nous une source d'inspiration.

Veillez recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude

A Médéric Descoins et Laurent Koessler

Je vous remercie pour votre aide.

Travailler à vos côtés, m'enrichir de vos savoirs et de votre amitié me sont très précieux.

Veillez recevoir ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Bruno Rossion

Merci pour ton aide et ton expérience.

A Mirela Muresan

Merci de m'avoir guidé vers la Neurologie et de m'avoir toujours soutenu.

Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes parents

Merci de m'avoir toujours soutenu.

Je vous aime.

A tous mes amis

A tous mes co-internes

**A toute l'équipe médicale, paramédicale et administrative du service de Neurologie du
CHU de Nancy**

Serment

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

Introduction	22
1. Historique	22
1.1. Neuropsychologie et naissance de la notion de prosopagnosie	23
1.2. Etudes comportementales	25
1.3. Electrophysiologie	25
1.4. Neuroimagerie	27
1.5. Modèles	28
1.5.1. Modèle de Damasio et al. (1982)	28
1.5.2. Modèle de Bruce et Young (1986)	30
1.5.3. Modèle de Haxby et al. (2000)	31
1.5.4. Nécessité d'une étape intermédiaire	32
2. L'encodage structurel des visages	33
2.1. Concepts	33
2.1.1. Trois processus séparables	33
2.1.2. Un processus global (holistique/configurationnel)	34
2.2. Données chez les sujets sains	34
2.2.1. Etudes comportementales	34
2.2.2. Etudes neurophysiologiques : la N170	36
2.2.3. Données de neuroimagerie fonctionnelle	36
2.3. Données chez les patients prosopagnosiques	37
2.3.1. Données neuropsychologiques	38
2.3.2. Données neuroanatomiques	39
2.3.3. Données de neuroimagerie fonctionnelle : le cas de PS	40
3. La mémoire des visages	44
3.1. Données chez les sujets sains : neuroimagerie	44
3.2. Données chez un sujet épileptique	45
3.3. Données chez les patients prosopagnosiques	46
4. Problématique	47
4.1. Le rôle de l'OFA dans le traitement des visages	47

4.2. Le substrat anatomique du traitement h./c. des visages	48
4.3. Le substrat anatomique de la mémoire de visages	49
4.4. Le réseau neuronal d'identification des visages	50
5. La présente étude	52
Méthodologie	53
1. Patients	53
1.1. Patiente 1 : KV	53
1.1.1. Histoire clinique	53
1.1.2. Explo. électroencéphalographiques et de neuroimagerie	53
1.1.3. Explorations neuropsychologiques générales	54
1.1.4. Explo. neuropsych. du traitement des objets et des visages	55
1.1.5. Explorations ophtalmologiques	58
1.2. Patiente 2 : CD	58
1.2.1. Histoire clinique	58
1.2.2. Explo. électroencéphalographiques et de neuroimagerie	58
1.2.3. Explorations neuropsychologiques générales	59
1.2.4. Explorations ophtalmologiques	60
2. Explorations électrophysiologiques	60
2.1. Enregistrements stéréo-électroencéphalographiques	60
2.1.1. Procédure d'implantation des électrodes intracérébrales	60
2.1.2. Schéma d'implantation des électrodes intracérébrales	61
2.1.3. Enregistrements SEEG	62
2.2. Stimulations corticales	62
2.3. Potentiels évoqués intracérébraux	62
2.3.1. Matériel et tâche	62
2.3.2. Traitement des données SEEG et analyses statistiques	63
3. IRM fonctionnelle	64
3.1. Stimuli	64
3.2. Technique et acquisition des images IRMf	65
3.3. Traitement et analyse des données	66
3.4. Fusion des données de neuroimagerie	66
4. Neuropsychologie	67
4.1. Procédures communes	67

4.2. Expérience 1 : effet d'inversion des visages	67
4.2.1. Principe	67
4.2.2. Stimuli	67
4.2.3. Procédure	67
4.3. Expérience 2 : effet composite des visages	69
4.3.1. Principe	69
4.3.2. Stimuli	69
4.3.3. Procédure	70
Résultats	72
1. Patiente 1 : KV	72
1.1. Stimulations corticales	72
1.1.1. Caract. générales des stim. provoquant une prosopagnosie	72
1.1.2. Phéno. percept. et mnés. des stim. provo. une prosopagnos.	73
1.1.3. Localisation anatomique des plots O6, O7 et O8	75
1.2. Anatomie fonctionnelle	77
1.2.1. Potentiels évoqués intracérébraux	77
1.2.2. IRM fonctionnelle	78
1.2.3. Fusion des données fonctionnelles	80
1.3. Neuropsychologie	82
1.3.1. Expérience 1 : effet d'inversion des visages	82
1.3.2. Expérience 2 : effet composite des visages	83
2. Patiente 2 : CD	85
2.1. Stimulations corticales	85
2.1.1. Caract. générales des stim. provoquant une prosopagnosie	85
2.1.2. Phéno. mnés. des stim. provoquant une prosopagnosie	86
2.1.3. Localisation anatomique des plots F3, F4 et F5	87
2.2. Anatomie fonctionnelle : potentiels évoqués intracérébraux	89
2.3. Fusion des données anatomiques et fonctionnelles	90
Discussion	92
1. Résultats inédits	92
1.1. Perturbation de la perception et de la mémoire des visages	92
1.2. Précision anatomique et fonctionnelle des stimulations	93

1.2.1. Patiente 1 (KV)	93
1.2.2. Patiente 2 (CD)	94
2. OFA	95
2.1. OFA : un rôle central dans les proc. perceptifs d'identific. des vis.	95
2.2. L'OFA : le substrat anatomique de l'encodage structurel ?	96
3. FFA	97
3.1. FFA : un rôle central dans les processus mnésiques des visages	97
3.2. FFA : le substrat anatomique de la mémoire des visages ?	98
4. Vers un nouveau modèle d'identification des visages	99
Conclusion	103
Perspectives	104
Bibliographie	106
Abréviations	117
Annexes	119
Schéma d'implantation des électrodes intracérébrales de la patiente 1 (VK)	119
Schéma d'implantation des électrodes intracérébrales de la patiente 2 (CD)	120
Retranscription de la conversation entre le médecin et VK durant la stim. 7	121
Retranscription de la conversation entre le médecin et VK durant la stim. 6	122
Articles publiés et en préparation	124

Introduction

La perception des visages est probablement l'une des capacités les plus développées chez l'Homme. La perception des visages est une capacité rapide, efficace et présente dès la naissance (Morton et Johnson, 1991, Crouzet et al., 2010). A partir de la perception d'un visage, nous sommes capables d'extraire une multitude d'informations sur la personne essentielles pour les interactions sociales (âge, sexe, origine géographique, émotion, identité, intentions, contexte spatio-temporel des précédentes rencontres, métier, histoire personnelle...) et cela à travers les âges et quelque soit l'angle de vue, les variations de lumière ou la présence d'éléments extra-faciaux (chapeau, lunette...). Mais cette capacité est aussi fragile et peut être atteinte dans de nombreuses pathologies comme la maladie d'Alzheimer, l'autisme, la prosopagnosie acquise ou la prosopagnosie congénitale. L'étude des cas de prosopagnosie acquise a été le point de départ des recherches sur la perception des visages et représente l'une des sources d'informations les plus pertinentes dans ce domaine. L'analyse des perturbations de la perception des visages reste donc un moyen essentiel de mieux comprendre son fonctionnement.

1. Historique

Etant donné l'importance de la reconnaissance des visages pour la vie en société, les visages sont probablement pour l'Homme des stimuli « spéciaux » pour lesquels existent des processus de perception et de reconnaissance spécifiques par rapport aux autres stimuli. L'historique de la compréhension des mécanismes sous-jacents à la reconnaissance des visages est étroitement lié à la découverte d'éléments neuropsychologiques, comportementaux neurophysiologiques et de neuroimagerie en faveur d'un système neuronal dédié

spécifiquement au traitement des visages. Ces données ont abouti à l'élaboration de modèles de traitement spécifiquement dédiés aux visages.

1.1. Neuropsychologie et naissance de la notion de prosopagnosie

La plus importante preuve d'un système spécifique pour les visages vient probablement des cas humains de prosopagnosie. La prosopagnosie est définie par l'incapacité à reconnaître des personnes familières par leur visage et par l'incapacité à apprendre de nouveaux visages, associées à une capacité préservée à reconnaître un visage en tant que visage. Ce terme a été introduit pour la première fois par le psychiatre allemand Joachim Bodamer en 1947 afin de qualifier certains patients présentant un déficit isolé du traitement des visages (Figure 1) (Bodamer, 1947). Suivant cette observation, de nombreux cas de patients présentant un déficit de la reconnaissance des visages disproportionné par rapport aux autres classes de stimuli ont été rapportés dans la littérature (Hécaen and Angelergues, 1961, Damasio et al., 1982, Levine and Calvanio, 1989, Sergent and Villemure, 1989, Sergent and Signoret, 1992, Barton et al., 2002, Rossion et al., 2003a). Bien que ces patients avaient des difficultés à reconnaître des objets communs, ils apparaissaient bien plus déficitaires dans la reconnaissance des visages. Des cas de prosopagnosie pure, sans atteinte de la reconnaissance des objets, ont également été rapportés renforçant l'idée d'un système spécifique des visages (De Renzi, 1986, Rossion et al., 2003a, Riddoch et al., 2008). Les données neuro-anatomiques ont montré que les cas de prosopagnosie résultaient dans la plupart des cas de lésions occipito-temporales bilatérales ou parfois de lésions cérébrales unilatérales droites, mettant en évidence l'importance du cortex occipito-temporal droit dans le traitement des visages.

Aus der Württembergischen Heilanstalt Winnental
(kommiss. Direktor: Medizinalrat Dr. H. WILDERMUTH).

Die Prosop-Agnosie. (Die Agnosie des Physiognomieerkennens.)

Von
JOACHIM BODAMER.

(Eingegangen am 27. April 1947.)

Im Folgenden wird der Versuch gemacht, eine neue Unterform der agnostischen Störungen — die Prosopagnosie¹, eine Störung des Gesichts-, des Physiognomieerkennens — gesondert darzustellen und gegen die anderen Partialformen der Agnosie abzugrenzen. Als PÖTZL 1927 in seinen „Optisch-agnostischen Störungen“ zum erstenmal einen umfassenden Überblick über das Gesamtgebiet der Agnosien gab, brachte er das bis dahin Geleistete in eine gültige Nomenklatur und Gliederung, wobei er einerseits die nosologische Differenzierung der agnostischen Unterformen bis ins einzelne vervollkommnete, andererseits größere Erscheinungskomplexe topisch und klinisch heraussonderte und ihr Auftreten als quasi gesetzmäßig erklärte.

Er unterschied vier selbständig erscheinende Formen der Agnosie:

1. Die optische Agnosie für konkrete Gegenstände und deren Bilder (LISSAUERSche Seelenblindheit).
2. Die optische Agnosie für Vorgänge bzw. deren bildliche Darstellung (WOLPERTSche Simultanagnosie).
3. Die reine Wortblindheit, die immer mit einer Farbagnosie verbunden ist.
4. Die geometrisch-optischen Agnosien, die sowohl mit Störungen der Orientierung im Raum als auch mit optisch-motorischen Störungen verbunden sein können. Im Gegensatz zu dieser Einteilung kennt KLEIST nur zwei Gruppen von Agnosien: Die optisch-dingliche Agnosie und die optisch-räumliche Agnosie.

Schon WERNICKE und nach ihm REICHARDT hatten angenommen, daß sich die als „Seelenblindheit“ bezeichnete Störung, ähnlich wie die Aphasie, in mehrere voneinander unabhängige Einzelformen müsse auflösen lassen, und auch PÖTZL hielt es seinerseits nicht für ausgeschlossen, „daß spätere Untersuchungen noch weitere derartige Teilformen feststellen werden“.

¹ Griechisch prosopon = das Gesicht.

Figure 1. Première page de l'article original de Joachim Bodamer introduisant le terme de prosopagnosie, d'après Bodamer (1947). Nous pouvons lire à la première phrase : « *Par la suite, nous allons essayer de présenter séparément un nouveau sous-type de trouble agnostique – la prosopagnosie, un trouble de la reconnaissance physionomique des visages – et de l'isoler des autres sous-types d'agnosie.* »

1.2. Etudes comportementales

Des études comportementales ont montré que la perception et la reconnaissance d'un visage sont perturbées lorsque les visages sont présentés à l'envers (Sergent, 1984, Rhodes et al., 1993, Tanaka et Farah, 1993, Tanaka et Sengco, 1997, Arguin et Saumier, 1999). Cet effet, appelé l'effet d'inversion, est retrouvé spécifiquement pour les visages et pas pour les autres classes de stimuli comme les objets. Cette spécificité a été interprétée comme l'existence d'un traitement perceptif spécifique des visages par rapport aux autres stimuli.

1.3. Electrophysiologie

Les premières études électrophysiologiques mettant en évidence des processus spécifiques des visages viennent des enregistrements unitaires réalisés chez le singe mettant en évidence des cellules neuronales répondant spécifiquement aux visages au niveau du sillon temporal supérieur et du cortex temporal inférieur (Desimone, 1991, Gross, 1992).

Chez l'Homme, les études électrophysiologiques intra-crâniennes et intracérébrales réalisées chez des patients épileptiques ont mis en évidence un potentiel évoqué (PE) spécifiquement par les visages (c'est-à-dire plus ample pour les visages par rapport aux autres classe des stimuli), atteignant son maximum d'amplitude entre 150 et 200 ms et enregistré au niveau du cortex occipito-temporal ventral. Les études classiques d'Allison et al. (1994, 1999), McCarthy et al. (1999) et Puce et al. (1999) utilisant des électrodes sous-durales ont enregistré au niveau du cortex occipito-temporal ventral une composante N200 spécifiquement évoquée par les visages (Figure 2). En utilisant des électrodes intracérébrales, Halgren et al. (1994a) ont retrouvé des résultats similaires en mettant en évidence une composante P180 évoquée spécifiquement par les visages au niveau des mêmes régions cérébrales. Toutes ces études ont montré qu'un processus spécifique des visages survient entre 150 et 200 ms après la présentation du visage au niveau du cortex occipito-temporal ventral.

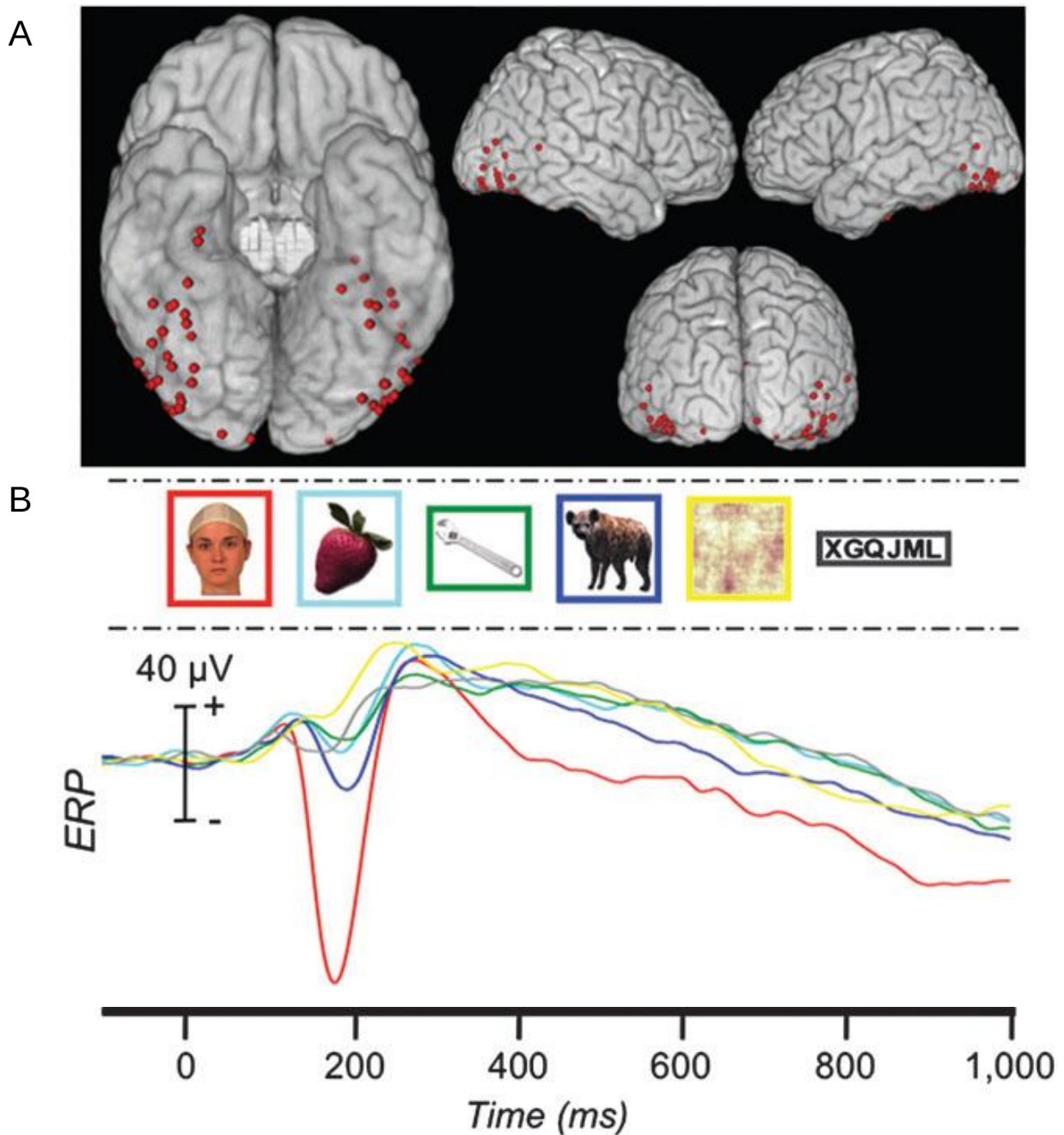


Figure 2. A. Localisation des sites d'enregistrement d'une composante N200 spécifiquement évoquée par les visages à la face ventrale du cortex occipito-temporal enregistrés par électrodes sous-durales (représentés par des points rouge). B. Potentiels évoqués enregistrés par électrodes subdurales au niveau d'un site N200 spécifique des visages (visages en rouge, fruits en bleu clair, objets en vert, animaux en bleu foncé, dessins abstraits en jaune, lettres en noir). D'après Engell et Mc Carthy (2011).

1.4. Neuroimagerie

A la fin des années 1990, les connaissances sur la perception des visages se sont grandement enrichies des données des études de neuro-imagerie qui ont mis en évidence plusieurs aires fonctionnelles répondant spécifiquement pour les visages. En IRM fonctionnelle (IRMf), Kanwisher et al. (1997) ont montré une activité plus importante pour les visages par rapport aux objets dans le gyrus fusiforme latéral avec une prédominance droite. Cette aire a été dénommée « fusiform face area » ou FFA et a été définie comme un module essentiel dans la perception des visages (Figure 3). Il a été montré que des tâches avec une attention dirigée vers les aspects dynamiques des visages (ex : direction des yeux) diminuent la réponse aux visages dans la FFA par rapport aux tâches avec une attention dirigée vers les aspects invariants du visage (Hoffman et Haxby, 2000). De plus, un phénomène de répétition-suppression a été montré pour la FFA lors de la répétition de visages identiques et non pas lors de la répétition de visages différents, révélant que la FFA traite les visages à un niveau catégoriel et individuel (Gauthier et al., 2000). Il a donc été suggéré que la FFA joue un rôle particulier dans la perception des éléments invariants du visage et donc dans l'identification du visage. En 2000, Gauthier et al. mettent en évidence une aire fonctionnelle qui montre une activité plus importante pour les visages par rapport aux objets dans le gyrus occipital inférieur appelée « occipital face area » ou OFA (Figure 3). De manière similaire à la FFA, il a été montré que l'OFA traite les visages à un niveau individuel et pas seulement à un niveau catégoriel (Gauthier et al., 2000). D'autres études ont également montré une activation dans la partie postérieure du sillon temporal supérieur (pSTS) (Puce et al., 1998, Haxby et al., 1999). Bien que le rôle précis de ces régions (OFA, FFA, pSTS) reste indéterminé, des dernières sont considérées comme faisant partie d'un réseau neuronal sous-tendant la perception des visages (Haxby et al., 2000).

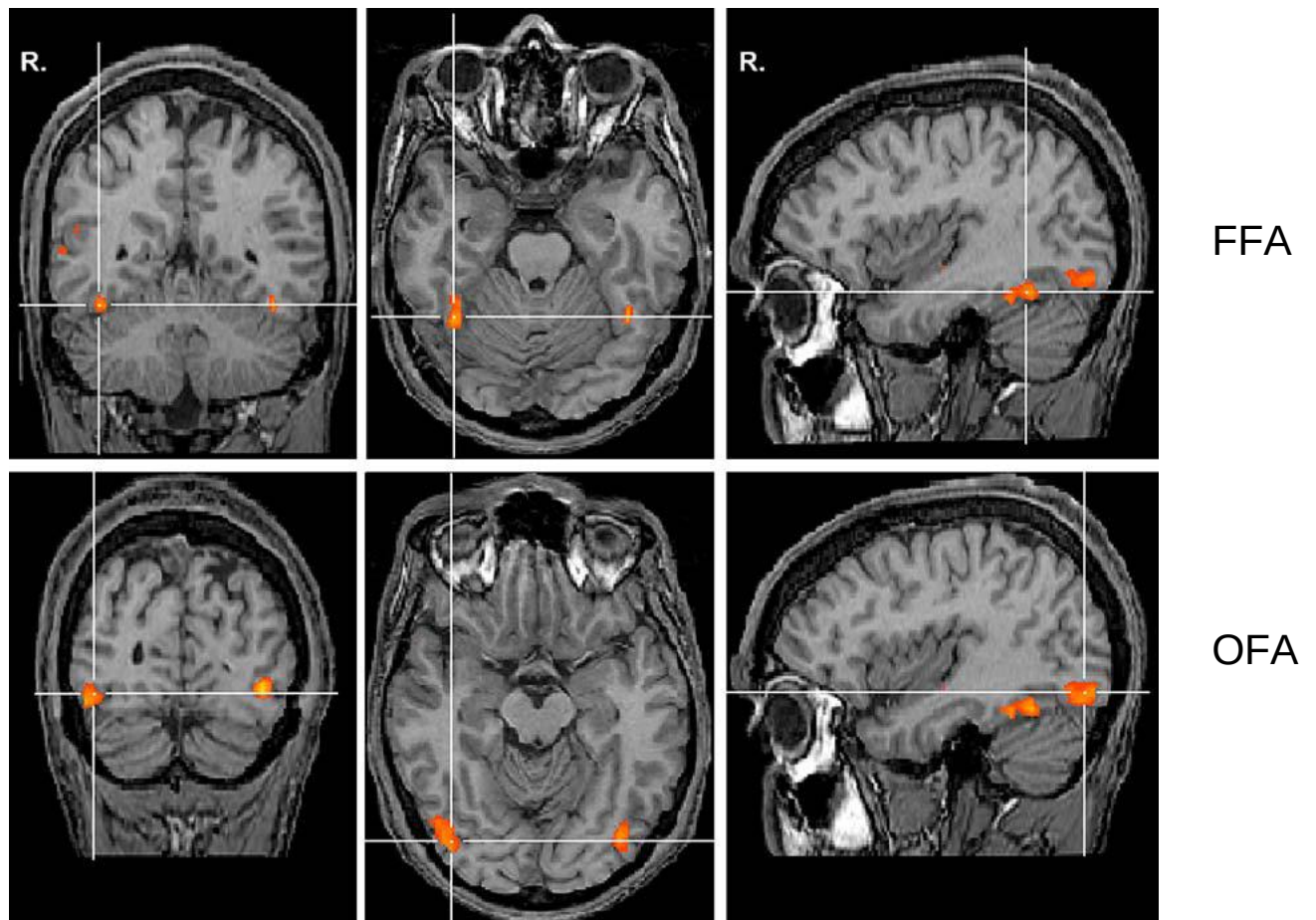


Figure 3. Activations IRMf montrant une activité supérieure pour les visages par rapport aux objets chez 17 sujets sains, d'après Schiltz et Rossion (2006). Vues coronales, axiales et transversales pour la FFA (en haut) et pour l'OFA (en bas).

1.5. Modèles

Suivant le développement des connaissances concernant le traitement des visages, plusieurs modèles ont été proposés pour tenter d'expliquer et d'intégrer ces données.

1.5.1. Modèle de Damasio et al. (1982)

Damasio et al. (1982) rappellent que les patients prosopagnosiques ne présentent pas de troubles perceptifs élémentaires (perception du sexe, de l'âge, de l'expression de la personne à partir de son visage), ni de troubles de la mémoire multimodale (accès aux

informations liées à la personne conservé par d'autres modalités, ex : par la voix, les éléments extra-faciaux comme des lunettes...). Ils en concluent qu'une étape intermédiaire entre les processus perceptifs élémentaires et la mémoire est atteinte chez les patients prosopagnosiques. Ils postulent que cette étape d'interface entre perception et mémoire consiste en une comparaison entre les informations perceptives du visage et un modèle du visage stocké (« template »). Un modèle de visage ou « template » est une perception d'un visage donné qui a été stockée en mémoire. Un modèle de visage ne contient aucune information mnésique mais un accès à la mémoire multimodale correspondant au visage donné. En résumé, ce modèle comprend trois étapes :

- analyse perceptive élémentaire du visage,
- comparaison de ces éléments perceptifs du visage et des modèles de visage stockés.

Si une correspondance existe entre les informations perceptives et un modèle de visage, l'accès à la mémoire multimodale correspondant au visage est permis,

-reconnaissance du visage avec génération d'un sentiment de familiarité et récupération des informations multimodales correspondant aux visages.

De manière plus précise, ils postulent que les modèles de visage seraient différents dans l'hémisphère droit et dans l'hémisphère gauche. Dans l'hémisphère gauche, les modèles seraient composés des éléments du visage séparés. La comparaison se ferait donc entre éléments séparés perçus et éléments séparés stockés. Dans l'hémisphère droit, les modèles seraient globaux. La comparaison se ferait donc entre une perception globale du visage et des modèles globaux des visages.

1.5.2. Modèle de Bruce et Young (1986)

Un modèle essentiel dans le traitement des visages a été proposé par Bruce et Young en 1986 dans lequel les processus impliqués dans la détermination de l'identité et des expressions sont distincts (Bruce et Young, 1986) (Figure 4). Les processus d'identification des visages comprennent plusieurs étapes :

- formation d'une description structurale tridimensionnelle du visage, invariante de l'angle de vue, par un processus appelé encodage structurel,
- comparaison entre la description structurale du visage et les visages connus, contenus dans des unités de reconnaissance faciale (FRU pour « face recognition units ») ; s'il existe une correspondance, un sentiment de familiarité est généré,
- récupération de l'identité de la personne (PIN pour « person identity nodes »), des données sémantiques, des données autobiographiques et du nom.

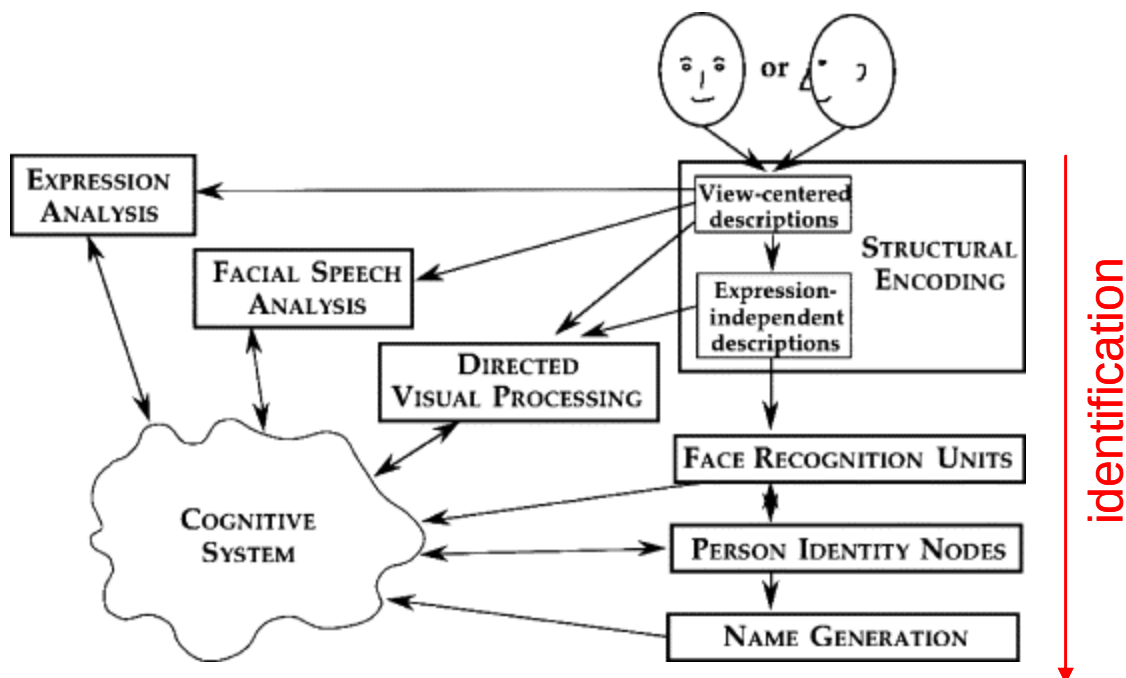


Figure 4. Modèle de traitement des visages de Bruce et Young (1986). La flèche rouge indique le sens des processus d'identification du visage.

1.5.3. *Modèle de Haxby et al. (2000)*

A partir du modèle de Bruce et Young (1986) et des données expérimentales en IRMf et en PE préexistantes, Haxby et al. (2000) proposent un modèle distribué et hiérarchique du traitement des visages (Figure 5). Ce modèle comprend un noyau (« core system ») impliqué dans le traitement visuel des visages et un système étendu (« extended system ») impliqué dans l'extraction d'informations (expression, identité, intentions, nom, informations sémantiques ou biographiques) à partir du traitement visuel des visages. D'après ce modèle, le traitement de l'identité implique de manière séquentielle les structures suivantes :

- l'OFA (ou « inferior occipital gyri ») qui serait impliquée dans la perception précoce des éléments du visage. Il est important de noter que ce rôle de traitement perceptif de bas niveau a été attribué à l'OFA en raison de sa localisation postérieure dans la voie ventrale, en accord avec la nature hiérarchique du système visuel chez les primates mais en l'absence de données expérimentales appuyant cette hypothèse,

- la FFA (ou « lateral fusiform gyri ») qui serait impliquée dans le traitement des éléments invariants des visages c'est-à-dire indépendants de l'expression du visage et essentiels à la détermination de l'identité du visage. C'est au sein du traitement des éléments invariants du visage que pourrait s'inclure l'étape d'encodage structurel des éléments invariants du visage pour la formation d'une description structurelle du visage, indépendante de l'expression,

- la région temporale antérieure qui serait impliquée, à partir des éléments invariants du visage, dans la récupération de l'identité de la personne et des informations sémantiques et biographiques liées au visage.

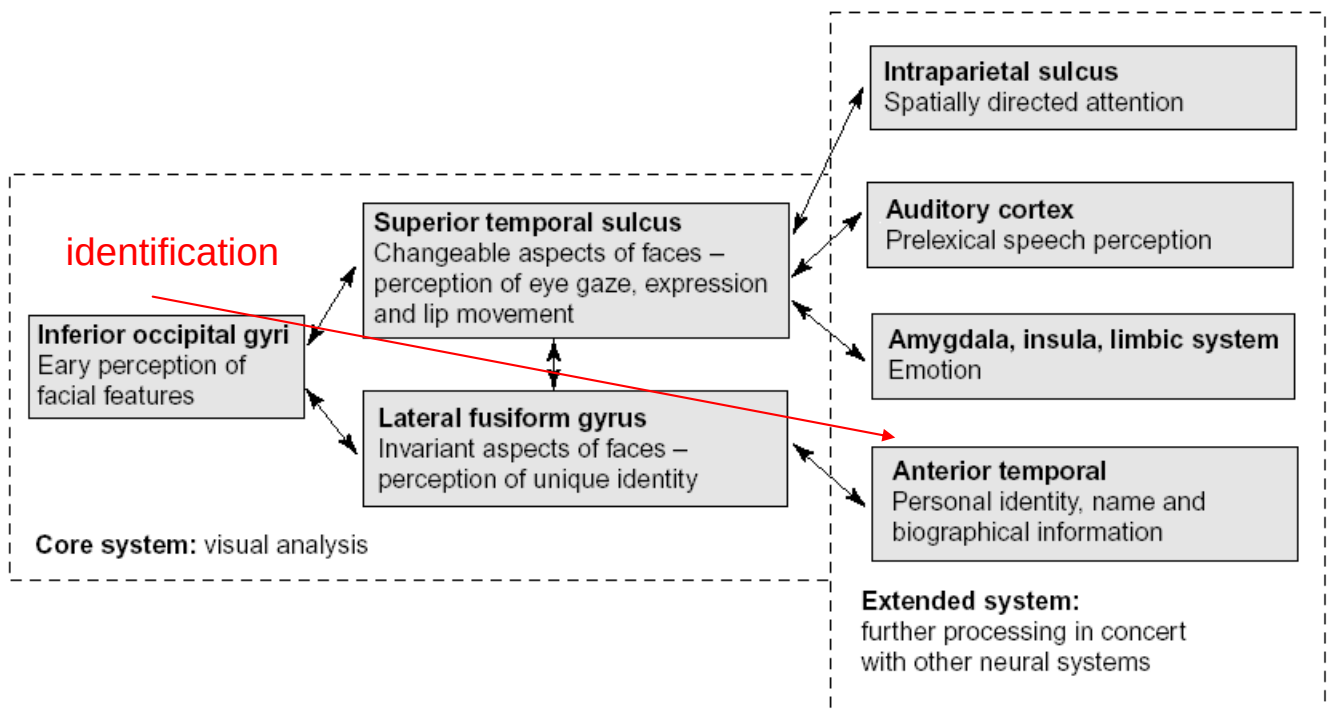


Figure 5. Modèle de traitement des visages de Haxby et al. (2000). La flèche rouge indique le sens des processus d'identification du visage.

1.5.4. Nécessité d'une étape intermédiaire

Ces 3 modèles de traitement des visages ont en commun l'existence d'une étape intermédiaire entre processus perceptifs élémentaires et mémoire essentielle à l'identification du visage : la formation d'une représentation globale à partir des éléments du visage.

2. L'encodage structurel des visages

La notion de perception globale du visage nécessaire pour son identification est déjà présente au XIX^{ème} siècle. En 1883, Galton écrit : « *l'expression générale d'un visage est la somme d'une multitude de petits détails, qui sont vu de manière successive avec une telle rapidité que nous paraissions les percevoir tous comme une unité* » (Galton, 1883). Plus tard, cette idée d'une nécessité d'un encodage structurel du visage pour l'identification s'est développée avec la mise en évidence de preuves d'un tel processus chez les sujets sains et de sa perturbation chez les sujets prosopagnosiques. Ces données ont permis l'apparition de nouvelles théories neuro-anatomiques.

2.1. Concepts

2.1.1. Deux processus séparables

Maurer et al. (2002) distinguent 2 grands types de processus séparables impliqués dans la perception des relations entre les éléments du visage :

- le processus configurationnel qui réfère à l'agencement spatial des éléments du visage et qui comprend les relations de 1^{er} ordre qui réfèrent à l'arrangement spatial universel des visages (ex : les yeux au-dessus du nez, le nez au-dessus de la bouche) et les relations de 2^{ème} ordre qui réfèrent à l'arrangement spatial de ces éléments les uns par rapport aux autres (ex : la distance entre la bouche et le nez, la distance inter-oculaire),

- le processus holistique qui réfère à la capacité d'intégrer les différents éléments du visage dans un tout.

2.1.2. Un processus global (holistique/configurationnel)

D'autres auteurs emploient les termes « holistique » ou « configurationnel » afin de qualifier la capacité de percevoir les multiples éléments d'un visage à l'endroit simultanément au sein d'une représentation unique et globale (Farah et al., 1998, Rossion, 2008a). Au contraire de la vision de Maurer et al. (2002), un seul processus unique détermine la réalisation d'une vision globale du visage : le processus holistique. Ramon et Rossion (2010) montrent d'ailleurs chez la patiente prosopagnosique PS que le déficit en traitement des relations spatiales entre les différents éléments du visage résulte du déficit d'un processus plus général, le traitement holistique.

2.2. Données chez les sujets sains

2.2.1. Etudes comportementales

Des études comportementales ont montré que la perception et la reconnaissance d'un visage sont perturbées lorsque les visages sont présentés à l'envers (Sergent, 1984, Rhodes et al., 1993, Tanaka et Farah, 1993, Tanaka et Sengco, 1997, Arguin et Saumier, 1999). Cet effet a été appelé l'effet d'inversion des visages. Considérant l'hypothèse que l'inversion des visages repose sur l'interruption du traitement holistique des visages lorsque le visage est présenté à l'envers, l'effet d'inversion des visages est considéré comme l'un des arguments en faveur de l'existence d'un traitement global du visage.

Dans une revue de la littérature, Maurer et al. (2002) montrent que les sujets sains sont sensibles aux relations de 1^{er} et de 2^{ème} ordre des visages ainsi qu'au contexte global des visages. Les études mettant en évidence l'importance du contexte facial sont particulièrement intéressantes. Les sujets sont plus lents et moins précis à reconnaître une partie du visage en présence du contexte global du visage. Cet effet est mis en évidence par l'effet composite des

visages (Young et al., 1987, Ramon et al., 2010). L'effet composite des visages est défini comme la difficulté à identifier une moitié de visage (supérieure ou inférieure) lorsqu'elle est alignée avec une autre moitié par rapport à la condition dans laquelle elle est non alignée avec une autre moitié (voir exemple Figure 6). Cet effet a été interprété comme le fait que lorsque la moitié du visage à identifier est alignée avec l'autre moitié, elle n'est pas perçue de manière isolée mais elle est intégrée dans une représentation globale. L'effet composite représente donc un autre argument neuropsychologique en faveur de l'existence d'un traitement holistique.

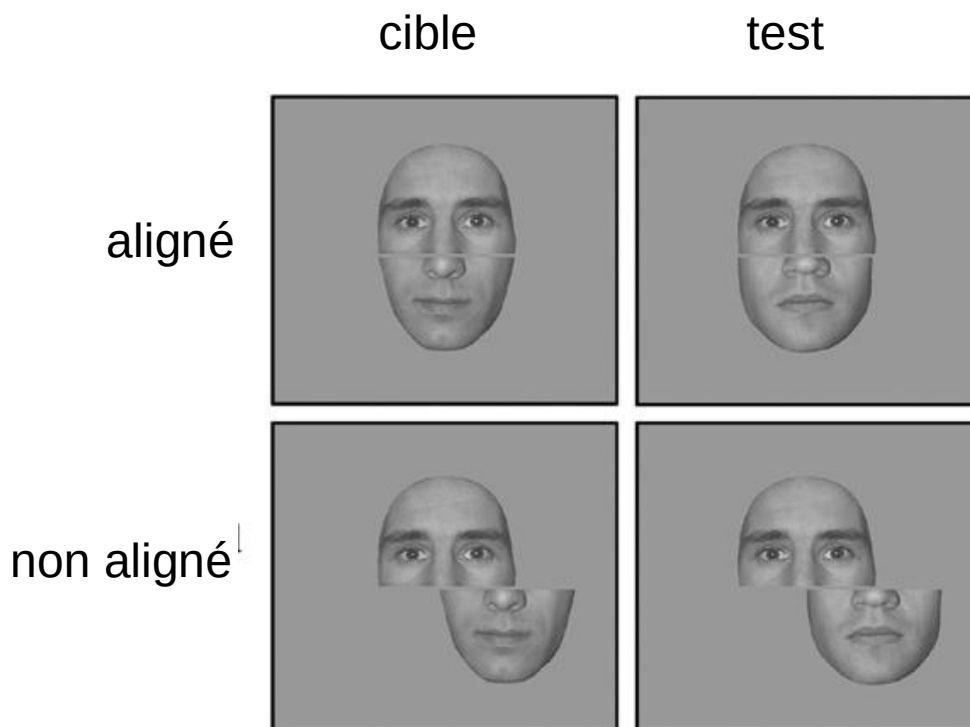


Figure 6. Exemples de stimuli utilisés pour mettre en évidence l'effet composite des visages, d'après Ramon et al. (2010). Les stimuli de gauche représentent les visages « cible » à mémoriser et les stimuli de droite les visages « test » dans les 2 conditions : « aligné » et « non aligné ». Pour les 2 conditions, la consigne est de déterminer si la partie supérieure du visage « test » est identique ou différente par rapport à celle du visage « cible ». Pour les sujets sains, les performances sont meilleures en condition « non aligné ».

2.2.2. Etudes neurophysiologiques : la N170

Comme cela a été indiqué ci-dessus, des études en PE (en surface, en intracrânien ou en intracérébral) ont mis en évidence un potentiel évoqué entre 150 et 200 ms dont l'amplitude était supérieure pour les visages par rapport aux autres classes de stimuli, évoquant une étape de traitement spécifique pour les visages à ces latences (Allison et al., 1994, 1999, Halgren et al., 1994a, Bentin et al., 1996, McCarthy et al., 1999, Puce et al., 1999, Bentin et Douell, 2000, Barbeau et al., 2008). Même s'il a été retrouvé des différences de latence et de polarité entre les études de scalp et des études intracérébrales, il est admis que ces études font référence à une composante identique : la N170. De nombreuses études ont montré que la N170 n'était pas modulée par le caractère connu des visages, la tâche cognitive, l'habituation, l'amorçage sémantique, l'attention ou par la répétition (Puce et al., 1999, Cauquil et al., 2000, Bentin and Douell, 2000, Eimer, 2000, Barbeau et al., 2008). Il a donc été proposé que ce potentiel reflète un processus obligatoire et invariant du traitement des visages comme l'encodage structurel de visages suggéré par le modèle de Bruce et Young (1986). Cette hypothèse est confortée par des études qui ont montré que la N170 est modulée en amplitude et en latence par l'inversion ou le brouillage des visages, c'est-à-dire lorsque la vision globale du visage n'est pas possible (Eimer et al., 1996, George et al., 1996, Rossion et al., 2000, Sagiv et Bentin, 2001). Eimer et McCarthy (1999) rapportent le cas du patient prosopagnosique PHD pour qui la N170 est absente alors qu'il présente un déficit aux tâches requérant l'encodage structurel des visages.

2.2.3. Données de neuroimagerie fonctionnelle

En IRMf, il a été montré l'absence de phénomène de répétition-suppression dans la FFA pour les visages identiques inversés alors que ce phénomène est retrouvé pour les visages identiques à l'endroit (Yovel et Kanwisher, 2004, Schiltz et Rossion, 2006, Mazard et al., 2006). Ce résultat a été interprété comme l'absence de traitement holistique au sein de la

FFA pour les visages inversés, en accord avec les données comportementales et l'effet d'inversion des visages (Tanaka et Farah, 1993). En utilisant les stimuli du paradigme de l'effet composite des visages (voir exemple Figure 6), Schiltz et Rossion (2006) ont montré un phénomène de répétition-suppression pour l'OFA et la FFA lors de la répétition de visages identiques alignés mais pas lors de la répétition de visages identiques non alignés. Ces données indiquent que les éléments des visages sont intégrés dans une représentation holistique dans les deux aires spécifiques des visages, l'OFA et la FFA. D'autre part, l'effet de répétition-suppression a été retrouvé plus important pour la FFA. Les auteurs ont en déduit que l'OFA pourrait traiter les éléments du visage de manière plus indépendante et la FFA de manière plus globale. L'ensemble de ces données IRMf convergent vers l'idée que le traitement holistique des visages est préférentiellement réalisé par la FFA. A l'opposé, Rotshtein et al. (2005) ont montré que l'activation IRMf de l'OFA est modulée par la structure physique du visage alors que l'activation IRMF de la FFA est modulée par l'identité du visage. Ils en concluent que l'OFA serait le substrat anatomique de l'encodage des visages alors que la FFA jouerait un rôle dans la mémoire des visages.

2.3. Données chez les patients prosopagnosiques

Après l'étude des patients prosopagnosiques dans les années 80, il a été proposé que les patients prosopagnosiques souffrent d'une incapacité à traiter les visages de manière holistique/configurationnelle (Levine et Calvino, 1989, Sergent et Villemure, 1989). A partir de l'évaluation d'un patient prosopagnosique (LH), Levine et Calvino (1989) ont conclu que la prosopagnosie est caractérisée par une incapacité à former une vision d'ensemble suffisante des éléments du visage pour structurer et cristalliser un concept cohérent. Ils ont décrit le patient LH comme incapable d'avoir « *une vision immédiate d'ensemble du visage [. . .] comme une entité d'un seul regard* ».

2.3.1. Données neuropsychologiques

De nombreuses études ont apporté des preuves supportant la vision que la prosopagnosie est liée à une incapacité à intégrer les éléments du visage au sein d'une représentation globale, holistique. Un déficit du traitement holistique a été mis en évidence chez de nombreux patients prosopagnosiques (LH, Levine et Calvino, 1989 ; BM, Sergent et Villemure, 1989 ; HJA Boutsen et Humphreys, 2002 ; GG, Busigny et al., 2010 ; PS, Ramon et al. 2010). En particulier, nombreuses études ont montré que les patients prosopagnosiques présentent un effet d'inversion des visages anormal. Contrairement aux sujets sains, les patients prosopagnosiques montrent un effet d'inversion diminué ou absent (Gauthier et al., 1999, Marotta et al., 2002, Delvenne et al., 2004, Busigny et Rossion, 2010). Cette donnée est interprétée comme la perte de l'avantage que représente le processus holistique lors de la perception d'un visage à l'endroit. Certains auteurs proposent que probablement tous les patients prosopagnosiques présentent un déficit du traitement holistique des visages et que les rares études rapportant des cas de patients avec un traitement holistique préservé présentent des biais méthodologiques (Busigny et al., 2010, Ramon et al., 2010). D'autres auteurs ont mis en évidence les difficultés des patients prosopagnosiques à traiter les distances relatives entre les éléments du visages (Barton et al., 2002, Joubert et al., 2003).

Le cas d'une patiente prosopagnosique PS a été particulièrement étudié. Il a été montré que cette patiente présente une prosopagnosie pure associée à un déficit du traitement holistique des visages. En effet, il a été montré chez PS : (i) l'absence d'effet d'inversion des visages (Busigny et Rossion, 2010) ; (ii) l'absence d'effet composite pour les visages (Ramon et al., 2010) ; (iii) une analyse locale des éléments du visage (analyse des éléments du visage les uns après les autres) (Orban de Xivry et al., 2008, Van Belle et al., 2010). L'analyse locale des éléments du visage (ou analyse élément par élément) a été mise en évidence chez de nombreux patients prosopagnosiques (Boutsen et Humphreys, 2002, Delvenne et al., 2004,

Riddoch et al., 2008, Orban de Xivry et al., 2008, Van Belle et al., 2010). Cette analyse locale est interprétée comme un processus stratégique permettant de compenser l'absence de traitement holistique des visages.

2.3.2. Données neuroanatomiques

Les lésions cérébrales des patients prosopagnosiques concernent la partie ventrale des cortex occipito-temporaux de manière bilatérale bien que de rares cas d'atteinte unilatérale aient été rapportés (voir exemple Figure 7) (Hécaen and Angelergues, 1961, Damasio et al., 1982, Sergent et Signoret, 1992, Sorger et al., 2007, Busigny et al., 2010). Ces données montrent l'importance du cortex occipito-temporal bilatéral dans le traitement holistique des visages. Les lésions cérébrales des patients prosopagnosiques sont caractérisées par leur étendue et leur grande variabilité. Aucun lien précis n'a pu donc être établi entre la localisation des lésions et le traitement holistique des visages.

Bouvier et Engel (2006) ont réalisé une analyse de chevauchement de lésions cérébrales dans les cas d'achromatopsie et de prosopagnosie. L'analyse anatomique des cas de prosopagnosie sans achromatopsie (8 cas) a révélé plusieurs régions lésionnelles occipito-temporales non contiguës avec une prédominance droite. Ces données appuient la vision d'un réseau distribué pour le traitement des visages (Haxby et al., 2000). Par contre, la superposition de données de chevauchement lésionnelles et d'études IRMf mettant en évidence les aires spécifiques des visages montre que l'OFA est plus proche des régions atteintes dans les cas de prosopagnosie que la FFA ou la pSTS. Bien que le nombre de cas de prosopagnosie analysés soit faible (8 cas), ces résultats mettent en avant le rôle de l'OFA dans l'identification des visages. A l'opposé, 3 cas de patients prosopagnosiques présentant des lésions unilatérales comprenant le gyrus fusiforme droit et épargnant le gyrus occipital

inférieur droit ont été rapportés, mettant en évidence le rôle central de la FFA (Wada et Yamamoto, 2001, Uttner et al., 2002).

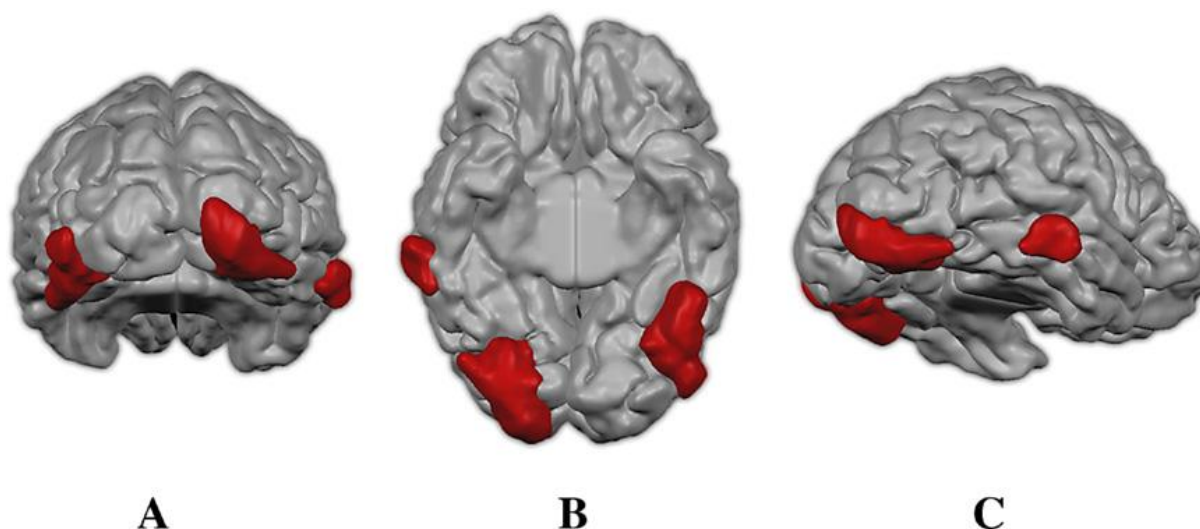


Figure 7. Représentations 3D des lésions de la substance grise de la patiente prosopagnosique PS, d'après Sorger et al. (2007) (A : vue postérieure ; B : vue ventrale ; C : vue ventro-latérale). Les lésions sont indiquées en rouge. Notez l'étendue et la bilatéralité des lésions.

2.3.3. Données de neuroimagerie fonctionnelle : le cas de PS

Le cas de la patiente prosopagnosique PS a été profondément étudié en imagerie fonctionnelle car les données neuro-anatomiques de PS ont montré que les lésions comprennent l'OFA droite mais préservent la FFA droite (Figure 8) (Rossion et al., 2003a, Sorger et al, 2007). Les données des études de neuroimagerie concernant PS ont abouti à un nouveau modèle de traitement des visages (Rossion, 2008b).

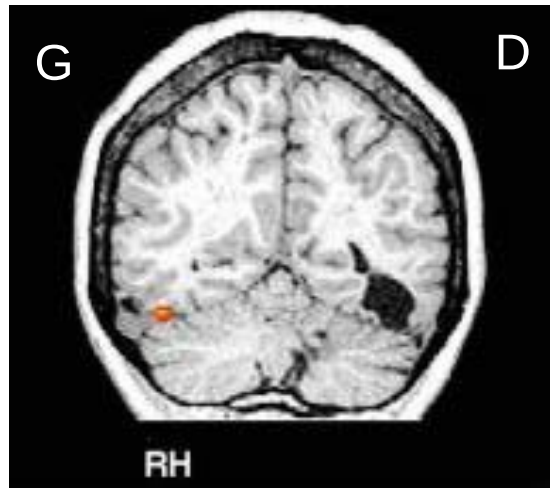


Figure 8. Activations IRMf chez PS pour les visages, coupe frontale passant par le cortex occipital, d'après Rossion et al. (2003a). Notez l'activation OFA à gauche et l'absence d'activation OFA à droite.

Dans l'hypothèse d'un modèle hiérarchique dans lequel la FFA reçoit ses informations de l'OFA, aucune activation pour les visages ne devrait être retrouvée pour la patiente PS (Haxby et al., 2000). Or il a été montré chez PS une activation préférentielle pour les visages par rapport aux objets dans le gyrus fusiforme droit (FFA) (Rossion et al., 2003a, Schiltz et al., 2006, Sorger et al., 2007). De plus, Schiltz et al. (2006) ont montré que contrairement aux sujets contrôles, la FFA de PS ne présente pas de phénomène de répétition-suppression pour des visages identiques en l'absence d'OFA. A ce stade, ces données montrent que l'OFA est nécessaire à la FFA pour l'individualisation des visages mais que la FFA reste sensible aux visages par rapport aux autres stimuli sans les informations entrantes de l'OFA.

Ces données ont abouti à l'élaboration d'un modèle de traitement non hiérarchique des visages (Figure 9) (Rossion, 2008b). La détection des visages se ferait dans la FFA par un processus holistique de détection des visages (1) dans lequel les stimuli visuels sont catégorisés comme des visages globaux, à partir d'informations du cortex visuel précoce. Cette voie directe serait indépendante de l'OFA (3). L'individualisation des visages

nécessiterait l'intégration holistique par la FFA (2) d'une analyse perceptive fine du visage (4) réalisée par l'OFA. L'individualisation des visages reposerait donc sur une boucle réentrante (5) dans laquelle la FFA guiderait l'analyse fine du visage par l'OFA qui serait ensuite intégrée dans une représentation holistique du visage pour son individualisation.

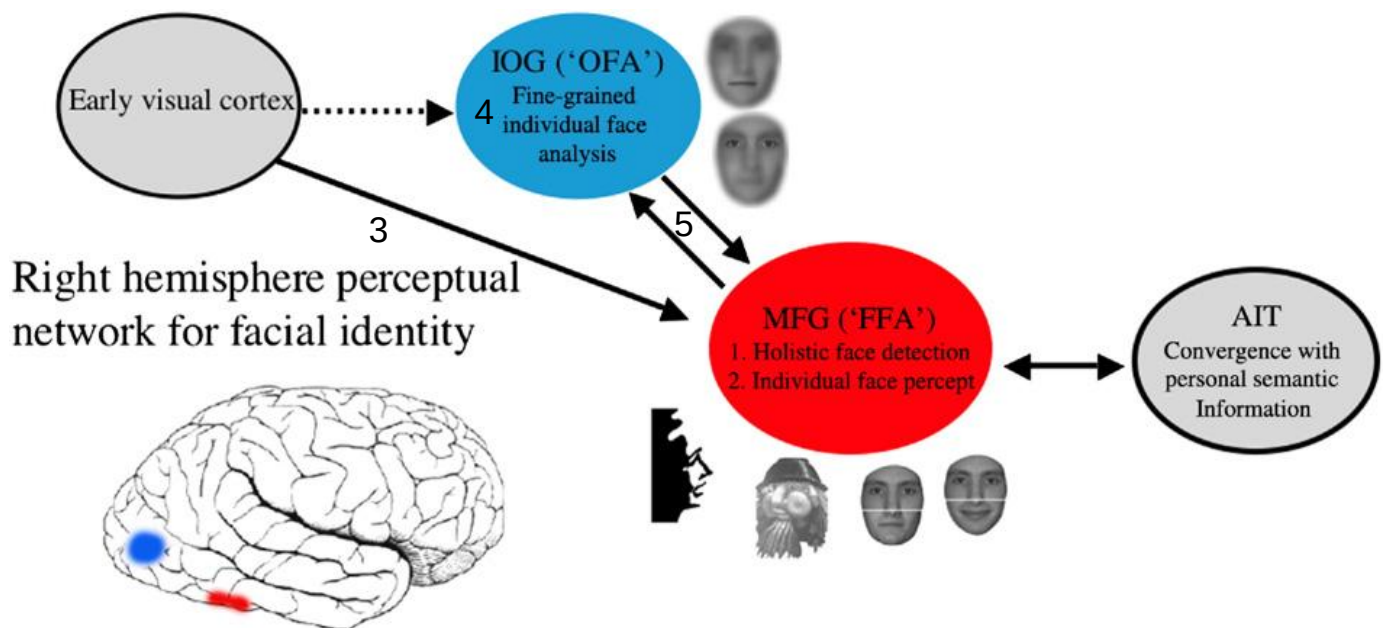


Figure 9. Modèle non hiérarchique du traitement des visages proposé par Rossion (2008).

Ce modèle a été appuyé par une étude récente utilisant des stimuli visuels dont la catégorisation comme visages nécessite un traitement de leur configuration globale plutôt que de leurs éléments (visages à 2 tons dits visages Mooney et visages type peintures d'Arcimboldo, voir exemple Figure 10) (Rossion et al., 2011). Cette étude a montré que : (i) PS catégorise les visages Mooney et Arcimboldo comme des visages de manière identique aux sujets contrôles ; (ii) les visages Mooney et les visages Arcimboldo activent la FFA sans activer l'OFA chez les sujets contrôles ; (iii) PS active de manière identique aux sujets contrôles la FFA lors de la catégorisation des visages Mooney et Arcimboldo. Ces données

montrent que la détection des visages nécessite la FFA indépendamment de l'OFA, surtout si la réalisation d'une configuration globale du stimulus est essentielle pour qu'il soit perçu comme un visage.



Figure 10. Exemples de stimuli visages Mooney (en haut) et visages Arcimboldo (en bas), d'après Rossion et al. (2011).

3. La mémoire des visages

Selon les modèles de Damasio et al. (1982) et Bruce et Young (1986), après l'étape d'encodage structurel des visages, il existe une étape de comparaison entre la représentation du visage perçu et les représentations de visages stockées. Ces visages déjà encodés seraient stockés dans une aire contenant la mémoire des visages. Peu de données concernant une éventuelle aire contenant la mémoire des visages sont rapportées dans la littérature.

3.1. Données chez les sujets sains : neuroimagerie

Afin de mettre en évidence les zones cérébrales impliquées dans la mémoire au sein du processus de traitement des visages, la plupart des études de neuroimagerie ont comparé la réponse des visages familiers à celle des visages non familiers. Une aire contenant la mémoire des visages devrait montrer une sensibilité pour les visages familiers. Ces études ont mis en évidence une importance du précunéus, du cortex temporal antérieur et de la région mésio-temporale (Sergent et al., 1992, Gorno-Tempini et al., 1998, Leveroni et al., 2000, Kosaka et al., 2003, Gobbini et al., 2004, Leibenluft et al., 2004, Rotshtein et al., 2005, Elfgren et al., 2006, Gobbini et Haxby, 2006). Des effets de familiarité au sein de la FFA ont été retrouvés de manière inconstante selon les études (Kosaka et al., 2003, Elfgren et al., 2006, Gobbini et Haxby, 2006). Cependant, les visages familiers contiennent des informations sémantiques et épisodiques, ce qui rend difficile la distinction entre les aires contenant la mémoire des visages et les aires contenant les informations sémantiques et épisodiques liées aux visages. Dans ce contexte, une étude PET a contrasté des visages familiers appris, ne contenant pas d'informations sémantiques ni épisodiques, et des visages inconnus (Rossion et al., 2001). Cette étude a montré des effets de familiarité non liés aux informations sémantiques et épisodiques au sein du cortex inférotemporal antérieur droit. Une autre étude similaire utilisant des visages familiers appris non associés à des informations sémantiques a montré

que l'OFA et la FFA sont sensibles à la familiarité (Rossion et al., 2003b). N'ayant pas retrouvé d'activations au niveau du cortex temporal antérieur, les auteurs en concluent que l'OFA et la FFA jouent un rôle direct dans la discrimination entre visages familiers et non familiers sans effets descendants (ou « top-down ») des structures temporelles antérieures. Ces données montrent que les visages familiers sont discriminés des visages non familiers au sein de la voie visuelle ventrale et du réseau occipito-temporal de perception des visages.

D'autres études ont apporté des données plus précises concernant la localisation de la mémoire des visages en évoquant l'hypothèse de la FFA. Henson et al. (2000) ont montré que la FFA présente une réduction d'activité lors de la répétition de visages familiers et une augmentation d'activité lors de la répétition de visages non familiers. La réduction d'activité pour les visages familiers a été attribuée à une baisse du seuil afin d'activer une représentation existante, stockée, du visage familier. L'augmentation d'activité pour les visages non familiers a été attribuée à l'activation d'un processus additionnel comme les processus de reconnaissance. Rotshtein et al. (2005) ont montré que la FFA est sensible à l'identité du visage plutôt qu'à sa structure. Ils en concluent que la FFA est le possible substrat anatomique des FRU contenant la mémoire des visages.

3.2. Données chez un sujet épileptique

Mundel et al. (2003) rapportent le cas d'une patiente dont l'activité épileptique au sein du gyrus fusiforme moyen droit provoque une incapacité à discriminer les visages. La patiente déclare lors de ses crises épileptiques que « *tous les visages semblent identiques* ». Ce cas est compatible avec l'hypothèse que la FFA contient la mémoire des visages.

3.3. Données chez les patients prosopagnosiques

Damasio et al. (1982) émettent l'hypothèse que la prosopagnosie est causée par 3 mécanismes possibles, affectant les visages stockés ou « templates » : une destruction des « templates », une inaccessibilité aux « templates », ou un blocage de l'activation des « templates ». Ils postulent que ces « templates » sont stockés au sein du gyrus fusiforme et du gyrus lingual.

Des études ont rapporté le cas de prosopagnosie associative, c'est-à-dire de prosopagnosie pour laquelle le patient présente des difficultés à accéder aux informations sémantiques liées au visage alors qu'il est capable de former un percept normal du visage (Carlesimo et al., 1998, Anaki et al., 2007). Ces cas n'ont pas apporté d'éléments concernant la localisation de la mémoire des visages en raison du faible nombre de cas et d'une faible concordance anatomique des lésions. De plus, l'existence du concept de prosopagnosie associative est actuellement controversée (Delvenne et al., 2004).

4. Problématiques

4.1. Le rôle de l'OFA dans le traitement des visages

Les études neurophysiologiques, neuropsychologiques et neuro-anatomiques ont montré qu'un vaste réseau occipito-temporal est nécessaire pour l'identification des visages (Puce et al., 1999, Rossion et al., 2003a, Bouvier et Engel, 2006). Les études de neuroimagerie fonctionnelle ont également montré l'existence d'aires spécifiques des visages au niveau du cortex occipital (OFA) et du cortex temporal (FFA, pSTS) (Kanwisher et al., 1997, Puce et al., 1998, Haxby et al., 1999, Gauthier et al., 2000).

Certains auteurs ont considéré la FFA comme le module essentiel de la perception et de l'identification des visages, négligeant le possible rôle d'aires plus postérieures comme l'OFA (Kanwisher et al., 1997, Mc Carthy et al., 1997). Cette vision a été appuyée par des cas de patients prosopagnosiques présentant des lésions unilatérales comprenant le gyrus fusiforme droit et épargnant le gyrus occipital inférieur droit (Wada et Yamamoto, 2001, Uttner et al., 2002). Selon le modèle de Haxby et al. (2000), l'OFA serait impliquée dans la perception précoce des éléments du visage alors que la FFA jouerait un rôle central dans la perception des éléments invariants du visage essentiels dans l'identification du visage. Cette hypothèse repose uniquement sur l'existence d'une hiérarchie au sein du système visuel des primates (Felleman et Van Essen, 1991). Une seule étude par stimulation magnétique transcrânienne a apporté des arguments pour une implication de l'OFA dans les stades précoces de la perception des visages (Pitcher et al., 2007). Au contraire, d'autres études ont montré que l'OFA jouerait non pas dans les stades précoces de la perception des visages mais dans des étapes perceptives de haut niveau impliquées dans l'individualisation et dans l'identification des visages. Rossion et al. (2003a) ont rapporté le cas de la patiente PS présentant sur le plan neuro-anatomique des lésions occipito-temporales bilatérales

comprenant l'OFA droite et respectant la FFA droite et sur le plan neuropsychologique une prosopagnosie pure associée à une atteinte du traitement holistique des visages. Les études IRMf sur PS ont montré que la FFA nécessite les informations issues de l'OFA pour l'identification des visages (Schiltz et al., 2006, Rossion et al., 2011). Bouvier et Engel (2006) ont montré que les patients prosopagnosiques présentent plusieurs régions lésionnelles occipito-temporales non contiguës mais que l'OFA est plus proche des zones lésionnelles que la FFA.

Le rôle de l'OFA dans le traitement des visages est donc débattu. Certaines données montrent que l'OFA joue un rôle dans le traitement perceptif précoce des éléments du visage, d'autres au contraire montre que l'OFA joue un rôle essentiel dans les processus d'identification du visage.

4.2. Le substrat anatomique du traitement holistique/configurationnel des visages

Les études comportementales et les études neuropsychologiques ont mis en évidence un traitement holistique/configurationnel des visages par lequel est formée une représentation globale du visage (Young et al., 1987, Tanaka et Farah, 1993, Ramon et al., 2010). De nombreuses données ont montré que le traitement holistique/configurationnel est essentiel pour l'identification des visages et qu'il joue un rôle central dans les modèles d'identification des visages (Damasio et al., 1982, Bruce et Young, 1986, Haxby et al., 2000, Rossion et al., 2008b).

De nombreuses données IRMf apportent des preuves pour une implication de la FFA dans le traitement holistique/configurationnel des visages (Yovel et Kanwisher, 2004, Schiltz et Rossion, 2006, Mazard et al., 2006, Rossion et al., 2011). Ces données sont appuyées par des études neuropsychologiques rapportant des cas de prosopagnosie associée à des troubles du traitement des distances relatives entre les éléments du visage (processus configurationnel)

et présentant des lésions préférentielles au niveau du gyrus fusiforme (Barton et al., 2002, Joubert et al., 2003). Une étude IRMf s'oppose à ces données. Rotshtein et al. (2005) ont montré que l'activation IRMf de l'OFA est modulée par la structure physique du visage alors que l'activation IRMf de la FFA est modulée par l'identité du visage. Ils en concluent que l'OFA est le substrat anatomique de l'encodage structurel. De plus, la grande variété anatomique des lésions présentées par les patients prosopagnosiques contrastant avec la présence quasi constante d'une atteinte du traitement holistique/configurationnel des visages s'oppose à l'hypothèse d'un module uniquement dédié à l'encodage structurel des visages localisé dans le gyrus fusiforme. De même, les données de Bouvier et Engel (2006) montrant que l'OFA est plus proche des zones lésionnelles des patients prosopagnosiques que la FFA appuient la vision d'un possible rôle de l'OFA dans le traitement holistique/configurationnel des visages.

Même si la plupart des données convergent vers un rôle de la FFA dédié au traitement holistique/configurationnel des visages, des résultats contradictoires montrent une possible implication de l'OFA dans ce traitement.

4.3. Le substrat anatomique de la mémoire des visages

Selon les modèles de Damasio et al. (1982) et de Bruce et Young (1986), une aire stockant les visages déjà perçus joue un rôle essentiel dans l'identification des visages. La localisation de cette éventuelle aire reste indéterminée. Certaines données montrent que la mémoire des visages pourrait être représentée de manière distribuée au sein de la voie visuelle ventrale (Rossion et al., 2003b). D'autres études montrent que la mémoire des visages reposerait sur la FFA ou sur le cortex inférotemporal antérieur (Henson et al., 2000, Rossion et al., 2001, Mundel et al., 2003, Rotshtein et al., 2005).

4.4. Le réseau neuronal d'identification des visages

Les premiers modèles de traitement et d'identification des visages sont de type hiérarchique (Bruce et Young, 1986, Haxby et al., 2000). Il est important de noter que cette vision hiérarchique du traitement de l'information au sein de la voie visuelle ventrale chez l'Homme est fortement inspirée de l'existence d'une hiérarchie au sein du système visuel des primates (Felleman et Van Essen, 1991). Bruce et Young (1986) ont proposé un modèle hiérarchique au sein duquel une description structurale du visage issue du processus d'encodage structurel est comparée aux visages déjà connus, contenus dans des unités de reconnaissance faciale (FRU). Si une correspondance est retrouvée, la mémoire sémantique et épisodique liée au visage devient accessible. Les modèles neuro-anatomiques se sont appuyés sur ce modèle théorique afin de proposer des régions cérébrales correspondant aux processus d'encodage structurel, de mémoire des visages (FRU) et de mémoire sémantique et épisodique liée aux visages. Haxby et al. (2000) proposent que l'OFA soit impliquée dans le traitement précoce des éléments des visages et que la FFA soit impliquée dans l'encodage structurel des éléments invariants des visages. D'autres études montrent que la FFA pourrait jouer un rôle mnésique et non perceptif en sous-tendant la mémoire des visages (Henson et al., 2000, Mundel et al., 2003, Rotshtein et al., 2005). Les différentes hypothèses neuro-anatomiques des modèles hiérarchiques sont présentées dans la Figure 11. Une alternative aux modèles hiérarchiques a été proposée par Rossion (2008b) (Figure 9). A partir de l'étude de la patiente prosopagnosique PS, un modèle non hiérarchique du traitement et de l'identification des visages a été développé. Dans ce modèle, la FFA disposerait d'entrées directes du cortex visuel précoce afin de détecter les visages alors que l'individualisation des visages nécessiterait une boucle réentrante entre la FFA et l'OFA.

Le rôle de chaque aire fonctionnelle mais également leur place et leurs interactions au sein du réseau de traitement et d'identification des visages sont sujets à controverse.

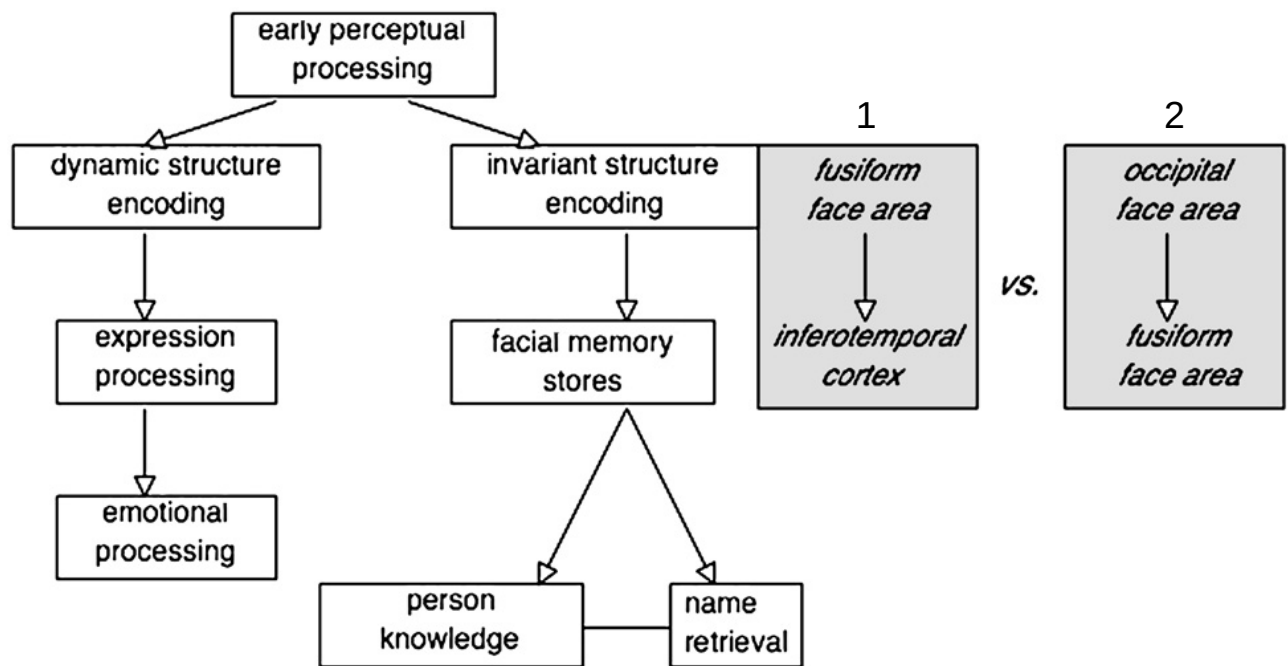


Figure 11. Schéma des différentes hypothèses des modèles hiérarchiques, d'après Fox et al. (2008). Hypothèse 1 : l'encodage structurel est réalisé par la FFA et la mémoire des visages est contenue dans le cortex inférotemporal antérieur. Hypothèse 2 : l'encodage structurel est réalisé par l'OFA et la mémoire des visages est contenue dans la FFA.

5. La présente étude

Afin de répondre à ces problématiques, nous rapportons le cas de deux patientes dont les stimulations électriques corticales ont provoqué une prosopagnosie transitoire. La patiente 1 (KV) a présenté lors de la stimulation du gyrus occipital inférieur droit une prosopagnosie transitoire associée à un trouble du traitement holistique/configurationnel des visages. Une cartographie fonctionnelle des aires sensibles aux visages a été réalisée par potentiels évoqués intracérébraux et IRMf. Ses capacités de traitement holistique des visages en dehors des stimulations ont été évaluées par des tests neuropsychologiques (effet d'inversion des visages et effet composite des visages). La patiente 2 (CD) a présenté lors de la stimulation du gyrus fusiforme moyen droit une prosopagnosie transitoire associée à une amnésie des visages. Une cartographie fonctionnelle des aires sensibles aux visages a été réalisée par potentiels évoqués intracérébraux.

Méthodologie

1. Patients

1.1. Patiente 1 : KV

1.1.1. Histoire clinique

La patiente 1 est une femme droitière de 32 ans (KV). Elle n'a pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux en dehors de l'épilepsie. Elle a obtenu une maîtrise en Psychologie mais elle n'a jamais travaillé. Elle a commencé à présenter des crises d'épilepsie à l'âge de 7 ans durant lesquelles elle voyait des phosphènes colorés dans la partie centrale du champ visuel. A l'âge de 14 ans, la symptomatologie critique s'est enrichie avec des pertes de contact, des automatismes moteurs et des généralisations secondaires. Actuellement, elle rapporte des pertes de contact et différents types d'auras visuelles : phosphènes colorés, impression de décoloration ou de flou du champ visuel. La durée est de l'ordre de la minute. Les crises sont quotidiennes malgré un traitement anti-épileptique bien conduit. Pendant ou en dehors des crises, elle n'a jamais rapporté de difficultés à reconnaître les visages familiers.

1.1.2. Explorations électroencéphalographiques et de neuroimagerie

L'analyse des données électro-cliniques a permis d'émettre l'hypothèse d'une origine temporo-occipitale droite des crises. Les enregistrements EEG intercritiques ont montré une focalisation lente temporale postérieure droite. La vidéo-EEG a permis d'enregistrer une crise en sommeil lent léger. La patiente s'est réveillée, a dit « qu'elle se sent partir » et a signalé des phosphènes colorés. Puis la patiente a rompu le contact (elle ne répondait plus aux ordres

simples) et a présenté une déviation des yeux d'abord à droite puis à gauche, des automatismes de la main gauche, des automatismes oro-alimentaires et des secousses palpébrales bilatérales. L'EEG critique a montré un aplatissement diffus suivi d'une décharge d'ondes de fréquence thêta dans la région temporo-occipitale droite diffusant rapidement dans les régions controlatérales. Puis la décharge s'est ralentie mais est restée prédominante à droite. La durée de la crise a été d'une minute environ. En post-critique, la patiente n'a pas présenté de troubles phasiques ni de confusion et l'EEG a montré une focalisation lente postérieure droite. Elle a gardé un souvenir de l'aura visuelle mais pas du reste de la crise.

Les examens de neuroimagerie ont permis de conforter l'hypothèse d'une origine temporo-occipitale droite des crises évoquée par les données électro-cliniques. L'IRM cérébrale a mis en évidence une dysplasie corticale occipitale latérale droite impliquant le gyrus occipital inférieur droit et le sillon occipito-temporal latéral droit. Le TEP au FDG a montré une zone d'hypométabolisme dans la région occipitale inférieure droite. Le SPECT-intercritique avec injection d'ECD marqué au Tc 99m a retrouvé une zone d'hypoperfusion pariéto-occipitale droite. Le SPECT-critique n'a pas retrouvé d'anomalie significative.

Au total, l'ensemble des données cliniques, électroencéphalographiques et radiologiques convergent vers le diagnostic d'une épilepsie partielle occipitale droite symptomatique pharmaco-résistante.

1.1.3. Explorations neuropsychologiques générales

L'évaluation neuropsychologique a révélé des performances globales intellectuelles, mnésiques et langagières normales. Le quotient intellectuel est qualifié de moyen avec QI global à 91 (Wechlser Adult Intelligence Scale-III) sans dissociation entre le score de l'échelle verbale (QI verbal à 95) et celui de l'échelle de performance (QI de performance à 87). Le test de Grober et Buschke montre des performances normales en mémoire épisodique

verbale. En revanche, il est mis en évidence des difficultés de stockage de l'information non verbale révélées par un rappel différé de la figure de Rey déficitaire. La mémoire de reconnaissance visuelle est normale avec une épreuve de reconnaissance DMS 48 dans les normes. La mémoire de travail n'est pas déficitaire (empan de chiffres et de localisations, à l'endroit et à l'envers). Les performances normales en copie et en rappel immédiat de la figure de Rey ainsi qu'à l'épreuve de barrage de Weintraub et Mesulam et à l'épreuve des cubes témoignent de capacités visuo-constructives et visuo-spatiales préservées. Le langage est marqué par des difficultés d'accès au lexique avec 8 latences lors de l'épreuve de dénomination DO 80, mais la compréhension orale, la fluence du discours, la lecture et l'écriture sont normales. Le Trail Making Test B (TMT B) met en évidence des difficultés de flexibilité mentale. Le reste des fonctions frontales sont normales : flexibilité motrice (séquences gestuelles), inhibition verbale (Stroop), inhibition motrice (Go/No Go), capacités d'abstraction verbales (similitudes), capacités d'abstraction visuelles (complément d'images), capacités de déduction et de maintien d'un critère (Wisconsin Card Sorting Tests, WSCT).

1.1.4. Explorations neuropsychologiques du traitement des objets et des visages

Un complément d'explorations neuropsychologiques a été réalisé évaluant les capacités perceptives dans l'espace et les capacités perceptives et mnésiques des objets et des visages en modalité visuelle. Ces explorations sont détaillées dans le Tableau 1. Elles montrent des capacités perceptives de bas niveau préservé (VOSP, tests 1 et 2), aucune difficulté dans la perception et l'identification des objets (VOSP, tests 3 à 5; PEGV, tests 1 à 2), une perception normale de l'espace (VOSP, tests 6 à 9) et des capacités d'associations sémantiques préservées pour les objets (PEGV, tests 3 à 4). Le score au test de reconnaissance faciale de Benton en version électronique montre des capacités perceptives des visages

normales (43/54 dans un temps de 6 minutes et 33 secondes) (Benton et al., 1983). Le test de Warrington montre des capacités en mémoire épisodiques des visages limites.

Tableau 1. Performances en perception et mémoire des objets et des visages chez la patiente KV.

	Note brute	Ecart à la moyenne
PERCEPTION		
<i>Perception de bas niveau, de l'espace et des objets</i>		
Test d'orientation de lignes de Benton	26	✓
Barrage		✓
Temps	1min23	✓
Nombres d'oublis	0	✓
PEGV Aperceptives		
Figures enchevêtrées (test 1)	10/10	✓
Figures identiques (test 2)	9/10	✓
VOSP		
Perception d'objets		
Screening Test (test 1)	20	✓
Lettres Incomplètes (test 2)	20	✓
Silhouette (test 3)	21	✓
Décision d'objets (test 4)	18	✓
Silhouettes progressives (test 5)	6	✓
Perception de l'espace		
Comptage de points (test 6)	10	✓
Discrimination de position (test 7)	8	✓
Localisation de nombres (test 8)	10	✓
Analyse de Cubes (test 9)	10	✓
<i>Perception des visages</i>		
Test de reconnaissance faciale de Benton		
Forme longue	43/54	✓
MEMOIRE		
<i>Mémoire des objets</i>		
Test du HOOPER	28,5/30	✓
PEGV Associatives		
Appariement fonctionnel (test 3)	10/10	✓
Appariement catégoriel (test 4)	10/10	✓
<i>Mémoire des visages</i>		
Test de mémoire de reconnaissance des visages de Warrington	39/50	limite

✓ Performances normales ; * Score déficitaire (à partir de -2σ) ; Score limite (entre $-1,5$ et -2σ)

1.1.5. Explorations ophtalmologiques

Les tests visuels ont révélé une acuité visuelle et un champ visuel (périmétrie de Goldman) normaux.

1.2. Patiente 2 : CD

1.2.1. Histoire clinique

La patiente 2 est une femme droitnière de 43 ans (CD). Elle a présenté des convulsions fébriles dans l'enfance. Elle n'a pas d'autres antécédents. Elle est mère au foyer et a été scolarisée jusqu'en classe de 3^{ème}. Elle a présenté une première crise généralisée tonico-clonique à l'âge de 13 ans. De l'âge de 13 ans à l'âge de 30 ans, elle a présenté d'une part des crises généralisées tonico-cloniques et d'autre part des épisodes de perte de contact pouvant être pluriquotidiens. La patiente a été libre de crises pendant plusieurs années, puis elle a nouveau présenté des épisodes de perte de contact, parfois précédés de vertiges. Selon l'entourage, il y a une perte de contact de quelques secondes puis souvent une chute vers l'arrière. Ces manifestations sont pluriquotidiennes. Il n'y a pas eu de généralisations secondaires depuis plusieurs années. Pendant ou en dehors des crises, elle n'a jamais rapporté de difficultés à reconnaître les visages familiers.

1.2.2. Explorations électroencéphalographiques et de neuroimagerie

L'analyse des données électro-cliniques a permis d'émettre l'hypothèse d'une origine postérieure gauche des crises. Les enregistrements EEG intercritiques ont montré une focalisation lente et paroxystique sur les régions occipitales et temporales postérieures gauches. La vidéo-EEG a permis d'enregistrer plusieurs crises. Les crises sont marquées par une perte de contact, puis par des secousses palpébrales, des mouvements oculaires

importants et par une aphasie post-critique importante. L'EEG critique a montré un aplatissement sur les régions occipito-temporo-pariétales gauches suivi d'une décharge de pointes de fréquence bêta sur les régions postérieures bilatérales. L'EEG post-critique a montré des pointes lentes localisées sur les régions postérieures gauches.

Les examens de neuroimagerie ont permis de conforter l'hypothèse d'une origine postérieure gauche des crises, évoquée par les données électro-cliniques. L'IRM cérébrale a mis en évidence une malformation complexe de la région temporo-basale gauche (atrophie hippocampique gauche, atrophie du gyrus para-hippocampique gauche et agénésie du gyrus temporal T4 gauche). Le TEP au FDG a montré une zone d'hypométabolisme dans la région temporale interne gauche. Le SPECT-intercritique avec injection d'ECD marqué au Tc 99m a retrouvé une zone d'hypoperfusion temporale gauche.

Au total, l'ensemble des données cliniques, électroencéphalographiques et radiologiques convergent vers le diagnostic d'une épilepsie partielle postérieure gauche symptomatique pharmaco-résistante.

1.2.3. Explorations neuropsychologiques générales

L'évaluation neuropsychologique a mis en évidence principalement un dysfonctionnement frontal. Le quotient intellectuel est qualifié de limite avec QI global à 69 (Wechlser Adult Intelligence Scale-III) avec dissociation entre le score de l'échelle verbale (QI verbal à 62) et celui de l'échelle de performance (QI de performance à 80). Les performances en mémoire épisodique verbale montrent un trouble de la récupération verbale sans trouble du stockage (Grober et Buschke). La figure de Rey montre des difficultés de récupération de l'information non verbale et des troubles de la planification. Le langage est marqué par des difficultés d'accès au lexique avec 14 latences lors de l'épreuve de dénomination DO 80. La compréhension orale (Chapman-Cook), écrite (Token) et les

fluences son réduites. La lecture et l'écriture sont normales. Les épreuves évaluant les fonctions frontales ont révélé des difficultés de flexibilité mentale et de raisonnement (Wisconsin Card Sorting Tests, WSCT), des difficultés en mémoire de travail verbale, une réduction des capacités d'abstraction verbales (similitudes), une réduction des capacités d'abstraction visuelles (complément d'images) et une réduction de la flexibilité motrice (séquences gestuelles).

1.2.4. Explorations ophtalmologiques

Les tests visuels ont révélé une acuité visuelle et un champ visuel (périmétrie de Goldman) normaux.

2. Explorations électrophysiologiques

2.1. Enregistrements stéréo-électroencéphalographiques

2.1.1. Procédure d'implantation des électrodes intracérébrales

La SEEG a été réalisée dans le but de définir la zone épileptogène (Chauvel et al., 1996). Le choix de la position des électrodes a été basé sur les données cliniques, électroencéphalographiques et radiologiques obtenues avant la SEEG, indépendamment de la présente étude. Le placement stéréotaxique des électrodes intracérébrales (Dixi Medical, Besançon, France) composées de 5 à 15 plots contigus (Talairach et al., 1974) a été réalisé comme suit (Maillard et al., 2009, Talairach et al., 1974) : après induction d'une anesthésie générale, un cadre stéréotaxique Leksell® (Elekta S.A., Stockholm, Suède) a été positionné sur la tête de la patiente et une IRM stéréotaxique (3D SPGR séquences pondérées en T1, TR: 20 ms, TE: 6 ms; matrice 512 × 512, avec double injection de gadolinium) a été réalisée.

L'IRM a été importée dans un module de visualisation tridimensionnelle (Leksell Surgiplan; Elekta S.A, Stockholm, Suède) et la trajectoire des électrodes a été calculée en fonction de la planification pré-opératoire avec un évitement prudent des structures vasculaires. Un scanner stéréotaxique cérébral post-opératoire a été réalisé et fusionné avec l'IRM pré-opératoire afin de déterminer la position exacte de chaque plot dans l'espace de Talairach et Tournoux (Talairach et Tournoux, 1988).

2.1.2. Schéma d'implantation des électrodes intracérébrales

Pour la patiente 1 (KV), 8 électrodes ont été placées dans l'hémisphère droit, explorant la scissure calcarine (Ca), le cortex occipital ventral (O), le cortex temporal ventral moyen (F), la jonction pariéto-occipitale (S), le gyrus temporal moyen et la scissure collatérale (TM), le gyrus temporal inférieur et le cortex entorhinal (TB) et l'hippocampe (B). Quatre électrodes ont été placées dans l'hémisphère gauche, explorant le cortex occipital ventral (O'), le cortex temporal ventral moyen (F'), la jonction pariéto-occipitale (S') et l'hippocampe (B'). L'électrode la plus proche de la dysplasie est l'électrode O. La dysplasie n'a pas pu être explorée directement en raison de structures vasculaires. Le schéma d'implantation précis est présenté en annexe 1.

Pour la patiente 2 (CD), 9 électrodes ont été placées dans l'hémisphère droit, explorant le lobe occipital dans sa partie inférieure (O'), le lobe occipital dans sa partie supérieure (P'), le cortex temporal ventral postérieur (L'), le cortex temporal ventral moyen (F'), la jonction pariéto-occipitale (S'), le gyrus temporal inférieur et le cortex entorhinal (TB'), l'amygdale (A'), l'hippocampe postérieur (C') et l'hippocampe antérieur (B'). Deux électrodes ont été placées dans l'hémisphère droit, explorant le lobe occipital dans sa partie moyenne (O) et le cortex temporal ventral moyen (F). Le schéma d'implantation précis est présenté en annexe 2.

2.1.3. Enregistrements SEEG

Les enregistrements stéréo-électroencéphalographiques et vidéo ont été réalisés 24h/24 dans le service de Neurologie du CHU de Nancy. Le signal SEEG a été enregistré avec une fréquence d'échantillonnage de 1kHz à l'aide d'un amplificateur comprenant 128 canaux (LTM 128 Headbox; Micromed, Italie) et a été référencé à l'aide d'une électrode de surface.

2.2. Stimulations corticales

Les stimulations corticales lors de la SEEG ont été réalisées dans le but de délimiter la zone épileptogène et d'obtenir une cartographie cérébrale fonctionnelle avant chirurgie. Les stimulations électriques bipolaires ont été délivrées via un courant de 50Hz par train de 5 s ou 10 s, d'intensité variable de 1 à 1.8 mA. Les impulsions ont été diphasiques avec une ampleur de 1000 μ s.

Trois types de tests cognitifs ont été réalisés durant les stimulations des électrodes explorant le lobe occipital et le cortex temporal ventral de manière bilatérale : (i) description des altérations visuelles en l'absence de tâche cognitive (ii) dénomination de photos de visages célèbres, d'objets et de monuments célèbres que la patiente a précédemment correctement dénommé, (iii) lecture de textes. Les patientes n'ont pas été prévenues des effets possibles des stimulations corticales.

2.3. Potentiels évoqués intracérébraux

2.3.1. Matériel et tâche

Le matériel consistait en 30 photographies en noir et blanc de visages inconnus et de 30 dessins en noir et blanc d'objets issus de l'épreuve de dénomination orale DO 80 (voir exemple Figure 12) (Deloche et Hannequin, 1997). Les visages d'hommes et de femmes ont

été également représentés. Tous les visages ont été présentés sur fond neutre avec une expression neutre ou modérément positive.

Les patientes étaient assises dans leur lit d'hôpital, face à un écran d'ordinateur situé à 70 cm de son visage. Les 30 photographies de visages et les 30 dessins d'objets ont été présentés aléatoirement au centre de l'écran à l'aide du logiciel Bq-Evoque v1.0.3 (Micromed, Italy). La durée des stimuli a été de 396 ms. L'intervalle inter-stimuli a consisté en un écran noir dont la durée variait aléatoirement entre 2000 et 3000 ms. La tâche a consisté à appuyer sur un bouton de la souris lors de l'apparition d'un objet donné répété.

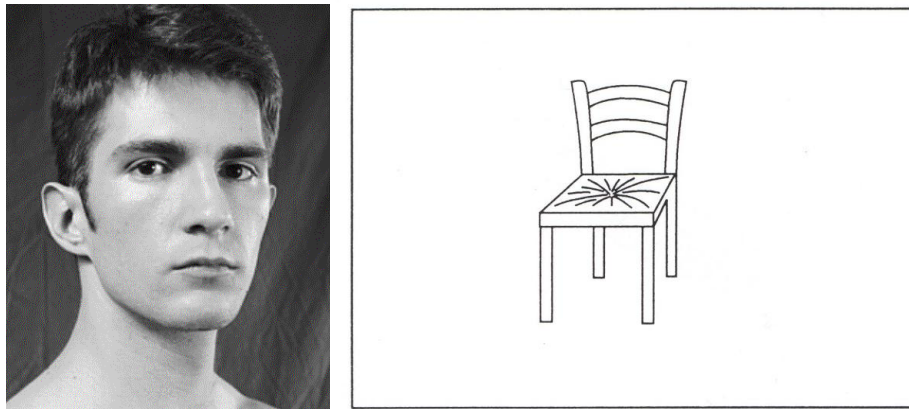


Figure 12. Exemple de stimuli visages et objets utilisés pour les potentiels évoqués intracérébraux.

2.3.2. Traitement des données SEEG et analyses statistiques

Le traitement des données SEEG a été réalisé avec le logiciel BrainVision Analyzer® (Brain Products GmbH, Munich, Allemagne). Les enregistrements continus ont été segmentés en époques de 3000 ms, débutant 1000 ms avant stimulus et finissant 2000 ms après stimulus. Les canaux des segments SEEG contenant des artefacts ont été retirés individuellement, segment par segment, en utilisant la méthode des valeurs extrêmes en mode semi-automatique. Une correction en ligne de base entre -800 ms et -100 ms a été appliquée aux

segments. Le moyennage a été réalisé séparément pour les visages inconnus et les objets. Un filtre passe-bas fixé à 40 Hz (12dB/oct) a été appliqué aux PE résultants.

Un PE spécifique aux visages a été défini comme un PE significativement plus ample pour les visages inconnus par rapport aux objets. L'influence des catégories de stimulus sur l'amplitude des PE a été établie par un test t apparié appliqué aux données segmentées (BrainVision Analyzer® software, Brain Products GmbH, Munich, Allemagne). La valeur critique de la distribution t a été déterminée pour un alpha fixé à 0,05. Le test t apparié a été réalisé pour chaque milliseconde. La réalisation de tests statistiques sur de multiples points dans le temps augmente la probabilité de faux positifs. Une différence d'amplitude a donc été considérée comme significative à la condition que cette différence était statistiquement significative pour au minimum 10 millisecondes consécutives (Barbeau et al., 2008).

3. IRM fonctionnelle

3.1. Stimuli

Le matériel consistait en 60 photographies en noir et blanc de visages inconnus et de 60 dessins en noir et blanc d'objets (voir exemple Figure 13). Les visages d'hommes et de femmes ont été également représentés. Tous les visages ont été présentés sur fond neutre avec une expression neutre ou modérément positive. Les stimuli ont été projetés à l'aide d'un vidéo projecteur, d'un écran de projection placé à côté des pieds de la patiente et d'un système de miroirs fixé à l'antenne permettant de voir l'intégralité de l'écran.

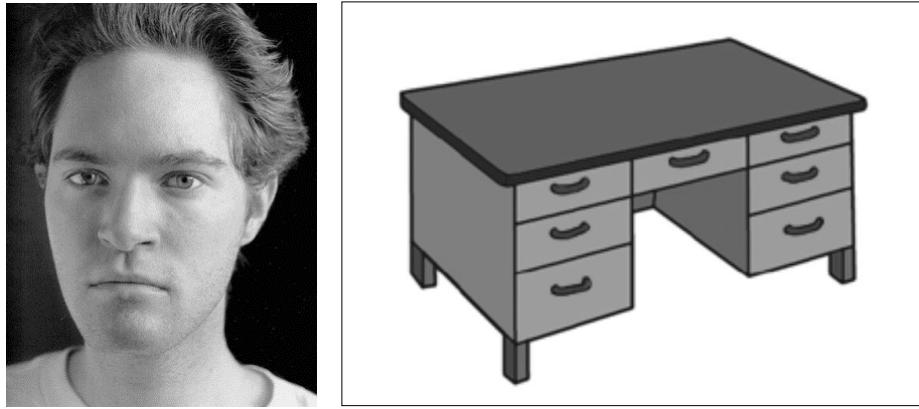


Figure 13. Exemple de stimuli visages et objets utilisés pour l'IRM fonctionnelle.

3.2. Technique et acquisition des images IRMf

L'IRM fonctionnelle a été acquise à l'aide d'un scanner Verio 3T (Siemens, Erlangen, Allemagne) équipé avec une antenne matricielle tête à 32 éléments. Les séquences en écho planaire (EPI) ont été utilisées pour l'acquisition des images IRMf (TE = 27 ms; TR = 3600 ms ; champ de vue = 244 cm ; taille des pixels = 2×2 mm ; épaisseur de coupe = 2,5 mm ; TA = 9 min 48 s). Les séquences ont été acquises en coupes axiales couvrant l'ensemble du cerveau. Les séquences anatomiques haute résolution ont été acquises à l'aide de séquences 3D T1 MPRAGE (TE = 2,2 ms ; TR = 1900 ms ; angle de bascule = 9° ; champ de vue = 260 cm ; taille des pixels = 1×1 mm ; épaisseur de coupe = 1 mm ; TA = 2 min 26 s).

Les activations IRMf ont été étudiées à l'aide d'un paradigme de type « block ». Les époques de présentation de visages et d'objets (14,4 s ; $4 \times$ TR) ont été contrebalancées et séparées par des époques de base (14,4 s ; $4 \times$ TR). Neuf époques de chaque condition expérimentale (visages et objet) ont été réalisées. Dans chaque époque de visages et dans chaque époque d'objets, 18 stimuli ont été présentés de manière randomisée pendant 500 ms suivis d'une croix de fixation pendant 300 ms. La tâche a consisté à appuyer sur un bouton lors de la présentation d'un objet donné.

3.3. Traitement et analyse des données

La cartographie paramétrique statistique (SPM) a été réalisée à l'aide du logiciel SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK) utilisant le logiciel de programmation Matlab 7.1. Les images EPI et anatomiques ont été réorientées le long d'une ligne reliant les commissures antérieures et postérieures. Après une correction du décalage temporel inter-coupe, un réalignement de l'ensemble des images EPI a été réalisé et une image moyenne a été créée afin d'éliminer les mouvements relatifs de la tête dus aux mouvements physiologiques (respiration, mouvements involontaires de la patiente). Une co-registration des images EPI et des images anatomiques pondérées en T1 a été réalisée. Le lissage a été réalisé à l'aide d'un filtre gaussien. Le filtre gaussien dans notre étude a été utilisé pour lisser avec une largeur à mi-hauteur (FWHM) de 8 mm dans les directions x, y et z afin d'augmenter le ratio signal sur bruit (SNR).

Une cartographie statistique paramétrique a été réalisée pour le sujet, représentant le contraste « visages » moins « objets » dans le but de localiser les aires cérébrales sensibles aux visages. La cartographie individuelle a été normalisée dans l'espace stéréotaxique de Talairach et Tournoux (Talairach et Tournoux, 1988). Les groupes de voxels supérieurs à 15 voxels statistiquement significatifs ($p < 0,01$, non corrigé) ont été retenus.

3.4. Fusion des données de neuroimagerie

La co-registration de l'IRM fonctionnelle et du scanner cérébral stéréotaxique post-opératoire a été réalisée à l'aide du logiciel ICEM (CNRS, UMR 7039, CRAN, Nancy, France).

4. Neuropsychologie

4.1. Procédures communes

Les stimuli ont été présentés en utilisant le logiciel de stimulation E-Prime v1.1 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) sur un ordinateur portable situé environ à 40 cm de la patiente KV. Le pourcentage de réponses correctes et la moyenne des temps de réaction (TR) des réponses correctes ont été analysés. Les tests statistiques intra-sujet ont été réalisés à l'aide d'un test t unilatéral pour échantillons indépendants ($p < 0,05$).

4.2. Expérience 1 : effet d'inversion des visages (Busigny et Rossion, 2010)

4.2.1. Principe

L'effet d'inversion des visages représente la perturbation du traitement des visages lorsque les visages sont présentés à l'envers. L'existence d'un effet d'inversion des visages est interprétée comme l'existence d'un traitement holistique des visages. La cause de l'absence d'un effet d'inversion des visages est la perte de la capacité à traiter les visages de manière holistique.

4.2.2. Stimuli

Une photographie noir et blanc de face et une photographie de profil (vue de $\frac{3}{4}$) de 36 visages inconnus (18 femmes) et de 36 voitures ont été utilisées (voir exemple Figure 14). La photographie « cible » a toujours été la photographie de face et la photographie « test » celle de profil. Chaque photographie a été présentée à l'endroit et de manière inversée. Les stimuli ont été présentés au centre de l'écran sur un fond blanc avec une taille angulaire d'environ $7,1^\circ$ par $5,7^\circ$ pour les visages et d'environ 5° par $7,8^\circ$ pour les voitures.

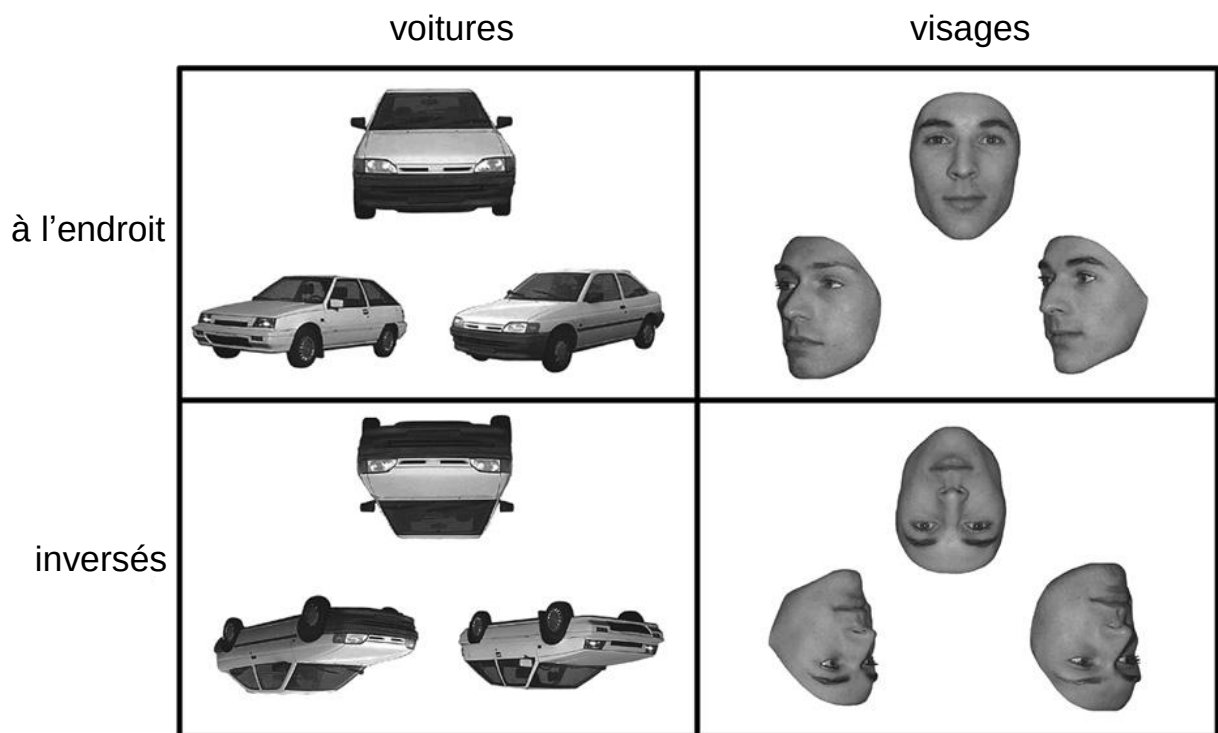


Figure 14. Exemples de stimuli utilisés dans l'expérience 1, d'après Busigny et Rossion (2010).

4.2.3. Procédure

La consigne a été de choisir parmi 2 photographies « test » en vue de profil, localisées au bas de l'écran, laquelle est la même que la photographie en vue de face située en haut de l'écran (voir exemple Figure 14). La fin de l'essai a été déterminée par la réponse de la participante et un intervalle interstimulus de 1000 ms a suivi la fin de chaque essai. Il a été demandé de choisir l'un des 2 visages ou l'une des 2 voitures en pressant un bouton sur le clavier de l'ordinateur (droit ou gauche) correspondant à la localisation des photographies tests. Chaque photographie a été présentée dans les 2 orientations (à l'endroit et inversée). L'expérimentation a été divisée en 4 blocs de 72 essais randomisés, précédés par 7 essais d'entraînement. Au total, 144 essais ont été utilisés, 72 par condition d'orientation.

4.3. Expérience 2 : effet composite des visages (Ramon et al., 2010)

4.3.1 Principe

L'effet composite des visages représente la difficulté à identifier une moitié de visage (supérieure ou inférieure) lorsqu'elle est alignée avec une autre moitié par rapport à lorsqu'elle est non alignée avec une autre moitié. L'effet composite des visages reflète le fait qu'une moitié de visage ne peut pas être perçue de manière isolée mais est intégrée dans une représentation globale du visage. L'existence d'un effet composite est interprétée comme l'existence d'un traitement holistique des visages.

4.3.2. Stimuli

Les stimuli utilisés sont présentés dans la figure 15. Vingt-trois images de visages inconnus, en couleur, en vue de face, ont été utilisées (expression neutre, 16 femmes, sans lunettes ou barbe). Les visages ont été découpés au niveau de leurs contours de sorte que ni les cheveux, ni les éléments extra-faciaux n'ont été représentés. Les visages résultants (résolution d'environ 160 par 230 pixels) ont été placés dans un fond blanc. En utilisant le logiciel Adobe Photoshop, les visages originaux ont été séparés en insérant un espace de 1,76 mm au niveau de la limite supérieure des narines. Cet espace a été déterminé de sorte que la bordure qui sépare la moitié supérieure et la moitié inférieure puisse être facilement identifiée, même dans la condition « aligné ». Chaque visage original a été transformé en 2 stimuli composites : la premier diffère de l'original simplement par l'espace entre la moitié supérieure et la moitié inférieure (même haut/même bas), le deuxième diffère de l'original par une moitié inférieure différente, sélectionnée de manière randomisée parmi les autres visages (même haut/ bas différent). Les stimuli composites résultants ont été manipulés afin de créer des versions « non aligné » en déplaçant latéralement la moitié inférieure de sorte que la

limite gauche du nez de la moitié supérieure soit alignée avec la limite droite du nez de la moitié inférieure. Quatre essais possibles ont été créés : le visage original apparié avec lui-même (aligné/bas identique et non aligné/bas identique) et avec une moitié inférieure différente (aligné/ bas différent et non aligné/bas différent). Les stimuli étaient présentés au centre de l'écran sur un fond blanc avec une taille angulaire d'environ $5,7^\circ$ par $3,8^\circ$ pour les visages alignés et d'environ $5,7^\circ$ par $5,2^\circ$ pour les visages non alignés.

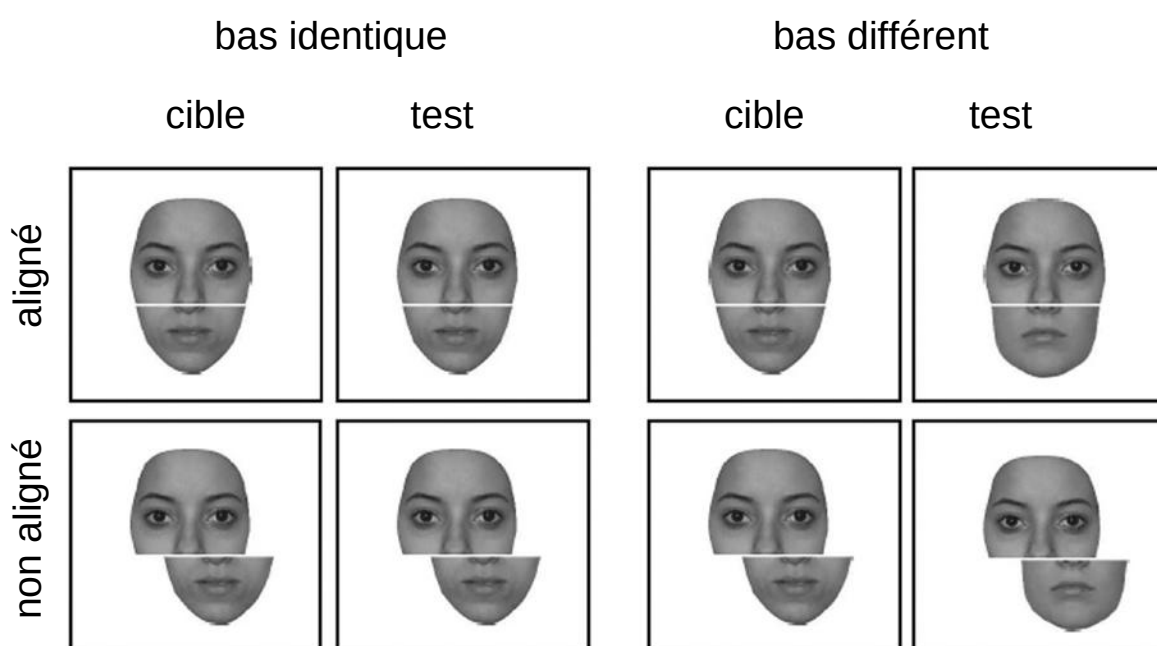


Figure 15. Exemples de stimuli utilisés dans l'expérience 2 (4 conditions : aligné/bas identique ; non aligné/bas identique ; aligné/ bas différent ; non aligné/bas différent), d'après Ramon et al. (2010).

4.3.3. Procédure

La tâche a consisté en un choix forcé à deux alternatives. Chaque essai implique la présentation consécutive de 2 stimuli composites (alignés ou non alignés) qui doivent être jugés par rapport à l'identité des moitiés supérieures (identiques ou différentes). Les essais débutent avec une croix de fixation présentée de manière centrale pendant 300 ms. Suivant un

écran blanc de 200 ms, un visage « cible » est présenté pendant 600 ms. Après un intervalle interstimulus de 300 ms, le visage sonde apparaît jusqu'à ce qu'une réponse soit donnée. L'essai suivant débute 1000 ms après la réponse de l'essai précédant. Afin de restreindre la possibilité de réaliser la tâche en comparant des localisations spécifiques, les visages « cible » et les visages « test » ont été placés à des endroits sensiblement différents sur l'écran. Il a été demandé de porter attention uniquement sur la moitié supérieure des visages et de déterminer si cette moitié est identique ou différente entre les visages « cible » et les visages « test » (en appuyant sur un bouton à droite ou à gauche, respectivement). L'expérimentation a consisté en 92 essais (23 pour chaque condition) divisés en 2 blocs de longueur identique et précédés de 4 essais d'entraînement.

Résultats

1. Patiente 1 : KV

1.1. Stimulations corticales

La plupart des stimulations corticales du lobe occipital et du cortex occipito-temporal ventral de manière bilatérale ont évoqué des altérations perceptuelles visuelles comme des phosphènes colorés dans le champ visuel controlatéral à la stimulation et des impressions de décoloration ou de flou du champ visuel. Les stimulations du gyrus fusiforme gauche au sein du sillon occipito-temporal médial (F', plots moyens) ont produit une alexie transitoire. Aucune stimulation n'a provoqué de troubles de la reconnaissance des objets ou de monuments célèbres. De manière spécifique, les stimulations du cortex occipital inférieur droit (électrode O, stimulations bipolaires O6-O7 et O7-O8) ont produit une prosopagnosie transitoire accompagnée de troubles visuels perceptifs des visages correspondant à un trouble du traitement holistique/configurationnel des visages.

1.1.1. Caractéristiques générales des stimulations provoquant une prosopagnosie

Une prosopagnosie transitoire a été provoquée de manière reproductible pour 6 des 7 stimulations bipolaires incluant le plot O7 (O6-O7 et O7-O8) et associant un test de reconnaissance des visages. La patiente a déclaré par exemple : « *je n'ai pu identifier le visage* ». Cette prosopagnosie a été transitoire puisque dès la fin des 6 stimulations provoquant une prosopagnosie, la patiente a été capable de donner le nom correct associé au visage célèbre. Pour 5 des 6 stimulations provoquant une prosopagnosie, la patiente a rapporté des expériences perceptives visuelles reliées à un trouble du traitement configurationnel des

visages et à un trouble du traitement holistique des visages. Pour 2 des 6 stimulations provoquant une prosopagnosie, la patiente a rapporté un sentiment de familiarité pour le visage présenté tout en étant incapable de le dénommer. La patiente a toujours rapporté avoir eu conscience qu'un visage lui était présenté. Elle n'a jamais rapporté de distorsions, de rétrécissement du champ visuel ou d'hallucinations gênant la reconnaissance des visages. Aucune stimulation des plots O6-O7 et O7-O9 n'a provoqué des troubles de la dénomination d'objets. Les caractéristiques électro-cliniques des stimulations provoquant une prosopagnosie sont présentées dans le Tableau 2.

Sur le plan électrique, les post-décharges, lorsqu'elles ont été présentes, ont été limitées au voisinage immédiat des sites de stimulation, c'est-à-dire intéressant les plots externes de l'électrode O, O8 et O9. Aucune stimulation n'a provoqué de décharges épileptiques ou de crises épileptiques.

1.1.2. Phénomènes perceptifs et mnésiques des stimulations provoquant une prosopagnosie

Pour 5 des 6 stimulations provoquant une prosopagnosie, la patiente a rapporté spontanément et de manière reproductible un trouble du traitement configurationnel des visages et un trouble du traitement holistique des visages (stimulations n= 1, 3, 4, 6, 7). Ces expériences ont été rapportées séparément ou concomitamment lors de ces stimulations. Premièrement, la patiente rapporte un trouble du traitement configurationnel des visages, c'est-à-dire du traitement des distances relatives entre les éléments du visage (stimulations n= 1, 3, 4, 7 ; expérience C ; Tableau 2 ; retranscription de la stimulation 7 en annexe 3). Bien qu'elle ait rapporté avoir correctement perçu les éléments du visage, elle a rapporté avoir perçu ces éléments en désordre. Elle a déclaré par exemple : « *la bouche était située à la place du front et le nez à la place de la bouche* », « *pourquoi le nez n'est pas à sa place, je ne sais pas* », « *les éléments du visage étaient mélangés* », « *il y a comme un désordre* », « *c'est un*

problème d'agencement ». Deuxièmement, la patiente a rapporté un trouble du traitement holistique de visages, c'est-à-dire une incapacité à percevoir les multiples éléments du visage dans une représentation globale et unique (stimulations n= 1, 3, 6 ; expérience H ; Tableau 2, retranscription de la stimulation 6 en annexe 4). Elle a déclaré par exemple : « *le visage ne m'apparaît pas comme une unité* », « *la vision d'ensemble n'est pas accessible* », « *je ne peux plus identifier l'entité* », « *l'entité était bouleversée* ». Comme la vision globale du visage ne lui était plus accessible, elle a rapporté avoir étudié les éléments du visage de manière successive. Elle a déclaré : « *mes yeux essayent d'étudier les éléments du visage et ainsi je ne peux étudier le visage d'un seul tenant, mais je passe de différents éléments du visage à différents éléments du visage* ». De plus, la patiente a formellement attribué son inhabilité à dénommer les visages célèbres durant les stimulations à son incapacité à percevoir le visage dans son ensemble. Elle a déclaré : « *le nom ne m'est pas venu car je n'assimilais pas le visage dans son ensemble* ».

La patiente a rapporté un sentiment de familiarité pour le visage présenté tout en étant incapable de le dénommer pour 2 stimulations (stimulations n= 6, 7 ; expérience F ; Tableau 2). Elle a rapporté avoir ressenti ce sentiment de familiarité lorsqu'elle a essayé de se concentrer sur chaque élément du visage consécutivement. Elle a déclaré par exemple : « *j'avais surtout l'impression de clairement connaître cet homme, et en me concentrant, j'ai reconnu ses yeux. Ensuite en descendant j'ai vu son nez* », « *je reconnais bien une oreille, je reconnais bien le nez* ». Il est établi que l'analyse locale des éléments du visage (élément par élément) réfère à un processus compensateur des patients prosopagnosiques présentant un déficit du traitement holistique des visages (Orban de Xivry et al., 2008, Van Belle et al., 2010). Un visage a été immédiatement et correctement reconnu à l'aide d'un élément extra-facial et non pas à l'aide des éléments du visage (stimulation n= 5, expérience R ; Tableau 2). Elle a déclaré : « *j'ai traité la coupe de cheveux* ». L'analyse d'éléments extra-faciaux pour

l'identification de la personne réfère également à une stratégie compensatrice des patients prosopagnosiques.

Tableau 2. Caractéristiques électro-cliniques des stimulations bipolaires incluant le plot O7 (O6-O7 et O7-O8) et associant un test cognitif de reconnaissance des visages chez la patiente KV (C : troubles du traitement configurationnel des visages ; H : troubles du traitement holistique des visages ; F : sentiment de familiarité ; R : reconnaissance complète).

Stimulations	Electrodes	Intensité (mA)	Post-décharges	Prosopagnosie	Troubles perceptifs	Expériences mnésiques
1	O6-O7	1,8	oui (O8-O9)	oui	C/H	non
2	O6-O7	1,8	oui O8-O9)	oui	Non rapportés	non
3	O7-O8	1.8	oui (O8-O9)	oui	C/H	non
4	O6-O7	1,8	oui (O8-O9)	oui	C	non
5	O7-O8	1,8	oui (O8-O9)	non	Non rapportés	R
6	O7-O8	1,2	oui (O8-O9)	oui	H	F
7	O7-O8	1,8	non	oui	C	F

1.1.3. Localisation anatomique des plots O6, O7 et O8

Les plots O6, O7, O8 sont localisés dans le gyrus occipital inférieur droit (coordonnées dans l'espace de Talairach et Tournoux du plot O7 : x=31, y=-72, z=-9) (Figure 16). Le plot O7, commun à toutes les stimulations bipolaires provoquant une prosopagnosie est situé à 0,5 cm de la dysplasie visible en séquence flair en IRM (coordonnées dans l'espace de Talairach et Tournoux : x=28, y=-74, z=-11) et à 2 cm de la zone épileptogène définie par les plots internes de l'électrode O (coordonnées dans l'espace de Talairach et Tournoux : x=14, y=-62, z=-11).

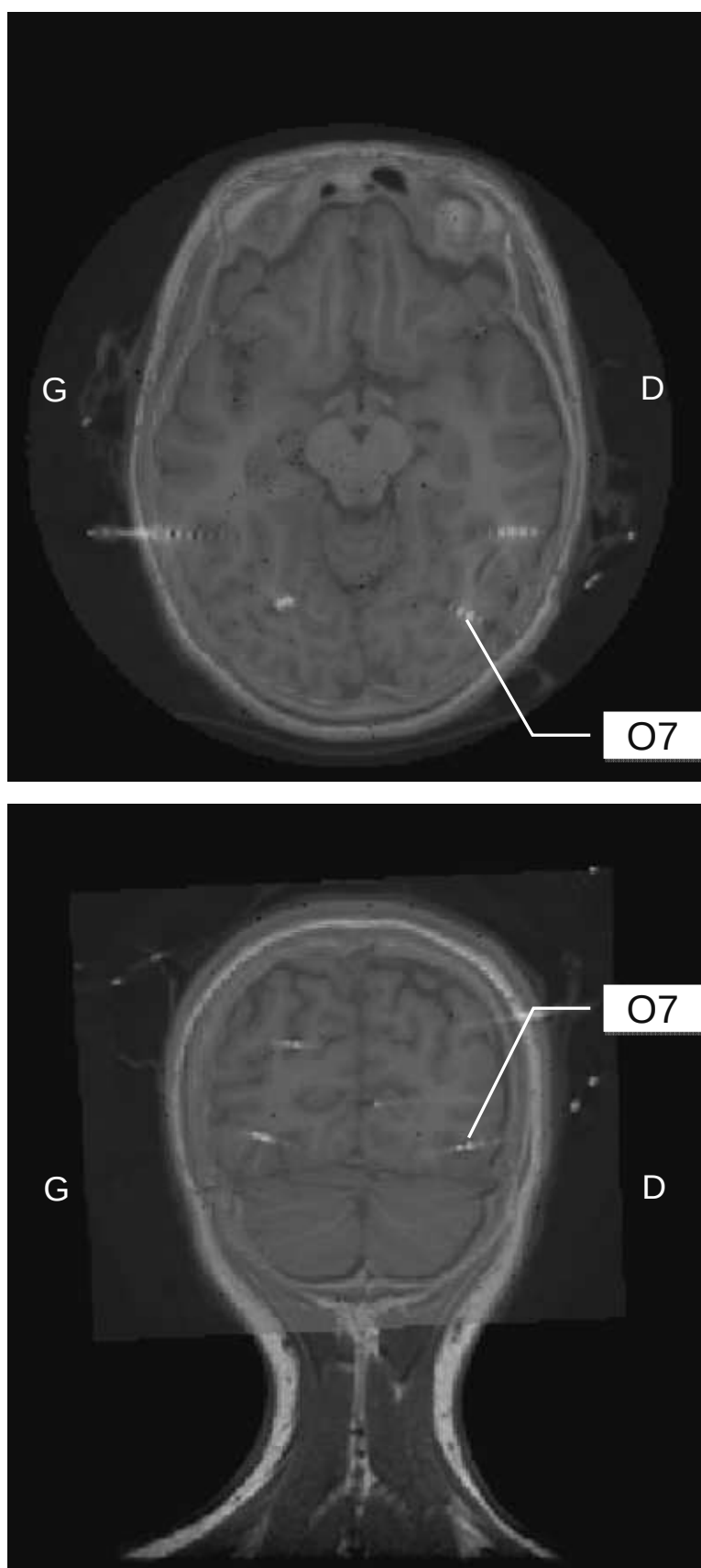


Figure 16. Fusion de l'IRM et du scanner post-opératoire de KV et localisation du plot O7.

1.2. Anatomie fonctionnelle

1.2.1. Potentiels évoqués intracérébraux

Les visages inconnus ont évoqué un pattern de PE comparable à celui des études précédentes (Halgren et al., 1994a, Halgren et al., 1994b, Allison et al., 1999, MacCarthy et al., 1999, Puce et al., 1999, Trautner et al., 2004, Dietl et al., 2005, Barbeau et al., 2008). Une séquence P100-N170-P240 a été enregistrée dans le lobe occipital droit (Ca, plots internes et externes) et de manière bilatérale dans le cortex occipito-temporal ventral (O et O', plots internes et externes; F, plots internes et externes; F', plots internes et moyens). Suivant ces composantes, un PE positif atteignant son maximum d'amplitude à 600 ms (P600) a été enregistré dans l'hippocampe droit et dans l'hippocampe gauche avec une prédominance droite (B et B', plots internes).

Pour la comparaison de l'amplitude des potentiels évoqués par les visages et par les objets, la valeur critique de la distribution t a été fixée à 2 pour un degré de liberté à 58. La composante P100 n'a pas été retrouvée spécifique des visages. La composante N170 a été retrouvée spécifique des visages, c'est-à-dire significativement plus ample pour les visages inconnus par rapport aux objets, au niveau du plot O7 (électrode O, gyrus occipital inférieur droit) (Figure 17). Les stimulations incluant le plot O7 et provoquant une prosopagnosie ont donc intéressé une aire fonctionnelle sensible aux visages dans le gyrus occipital inférieur droit. La composante N170 a été également retrouvée spécifique des visages au niveau du plot F6 (électrode F, gyrus fusiforme moyen droit) (Figure 16). Les stimulations incluant le plot F6 ont donc intéressé une aire fonctionnelle dans le gyrus fusiforme moyen droit mais n'ont pas provoqué de prosopagnosie ou de troubles perceptifs des visages. Le potentiel N240 a été retrouvé spécifique des visages sur 11 plots (9 dans l'hémisphère droit, 2 dans l'hémisphère gauche).

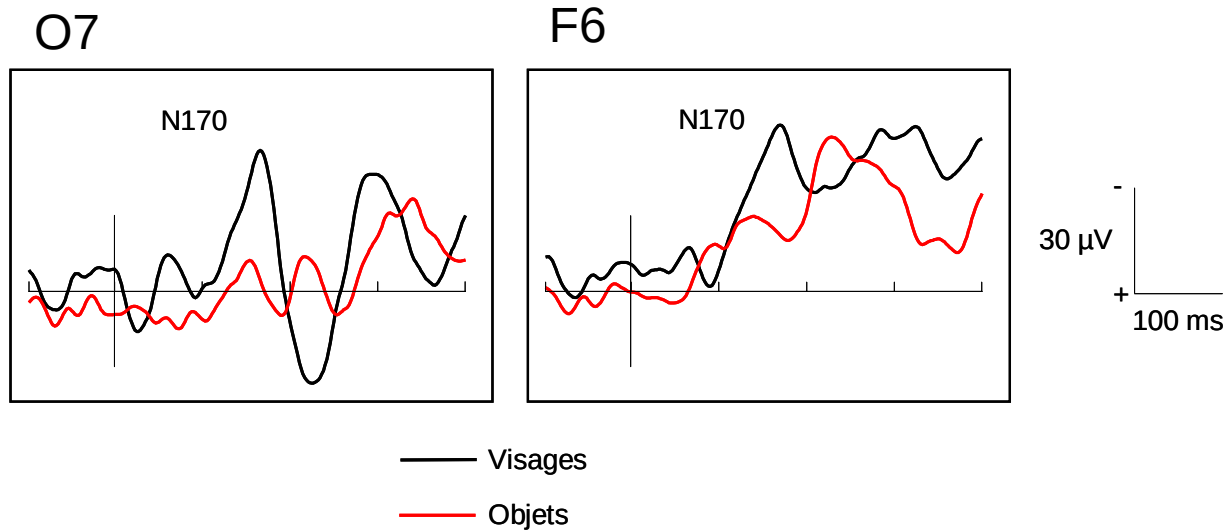


Figure 17. Potentiels évoqués par les visages inconnus et les objets au niveau des plots O7 et F6 chez la patiente KV.

1.2.2. IRM fonctionnelle

Le contraste visages versus objets ($p < 0,01$ non corrigé) a révélé les aires fonctionnelles sensibles aux visages. Les coordonnées dans l'espace de Talairach et Tournoux de ces activations sont rapportées dans le Tableau 3. L'IRMf a révélé une activation plus importante pour les visages par rapport aux objets dans le gyrus occipital inférieur droit et dans le gyrus fusiforme moyen droit (Figure 18). L'activation localisée au niveau du gyrus occipital inférieur droit a été appelée « occipital face area » ou OFA et sera appelée dans cette étude OFA droite (Gauthier et al., 2000). L'activation localisée au niveau du gyrus fusiforme moyen droit a été appelée « fusiform face area » ou FFA et sera appelée dans cette étude FFA droite (Kanwisher et al., 1997). Bien que les études de groupes de sujets témoins aient montré une activation bilatérale de l'OFA et de la FFA, aucune activation dans le gyrus occipital inférieur gauche et dans le gyrus fusiforme moyen gauche n'a été retrouvée pour ce seuil statistique. Ce résultat est probablement expliqué par une puissance statistique plus faible par rapport aux études de groupes.

L'analyse IRMf a également retrouvé d'autres activations pour les visages dont le rôle dans le traitement des visages a été montré. Il a été retrouvé une activation au niveau de la partie postérieure du sillon temporal supérieur droit (pSTS droit) (Winston et al., 2004), de la jonction temporo-pariétale droite et de la jonction temporo-pariétale gauche (TPJ droite et TPJ gauche) (Gobbini et al., 2004, Leibenluft et al., 2004), du précuneus (Kosaka et al., 2003, Gobbini et al., 2004, Leibenluft et al., 2004, Gobbini et Haxby, 2006), de la partie antérieure du sillon temporal supérieur droit et de la partie antérieure du sillon temporal supérieur gauche (Winston et al., 2004, Gobbini et Haxby, 2006), du pôle temporal droit (Sergent et al., 1992, Gorno-Tempini et al., 1998, Leveroni et al., 2000, Rotshtein et al., 2005) et du cortex paracingulaire antérieur (Gobbini et al., 2004, Leibenluft et al., 2004).

Tableau 3. Coordonnées dans l'espace de Talairach et Tournoux des barycentres des activations IRMf révélées par le contraste visages versus objets chez la patiente KV.

Activations IRMf	Coordonnées dans l'espace de Talairach et Tournoux		
	x	y	z
OFA droite	35	-72	-10
FFA droite	33	-34	-10
pSTS droit	48	-41	8
TPJ droite	43	-64	7
TPJ gauche	-42	-60	12
Précuneus	4	-60	38
STS antérieur droit	47	-12	-2
STS antérieur gauche	-54	-18	-2
Pôle temporal droit	42	22	-5
Cortex cingulaire antérieur	0	41	7

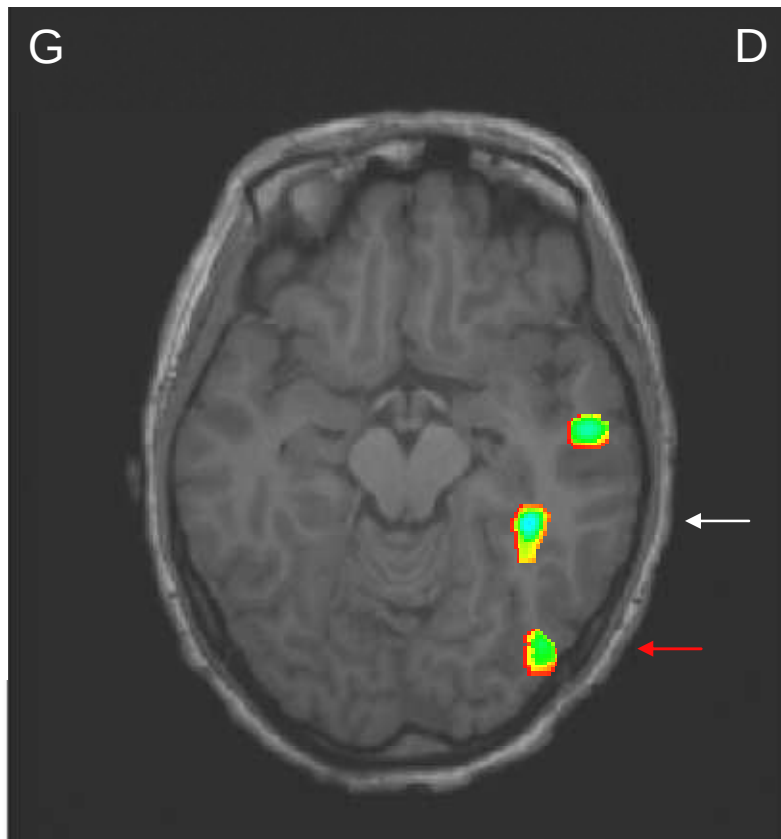


Figure 18. Activations IRMf pour le contraste visages versus objets ($p < 0,01$ non corrigé) chez la patiente KV. Coupe axiale passant par la partie ventrale du cortex occipito-temporal. L'OFA droite est indiquée par une flèche rouge, la FFA droite est indiquée par une flèche blanche. L'activation la plus antérieure correspond à la partie antérieure du sillon temporal supérieur droit.

1.2.3. Fusion des données fonctionnelles

La fusion de l'IRMf et du scanner stéréotaxique cérébral post-opératoire montre une correspondance anatomique entre les données fonctionnelles issues des potentiels évoqués et de l'IRMf. Les plots O7 et F6 au niveau desquels le potentiel N170 a été retrouvé spécifique pour les visages sont localisés respectivement dans l'OFA droite et la FFA droite (Figure 19). L'aire fonctionnelle sensible aux visages retrouvée au niveau du plot O7 correspond donc à l'OFA droite. L'aire fonctionnelle sensible aux visages retrouvée au niveau du plot F6 correspond donc à la FFA droite.

Les stimulations bipolaires incluant le plot O7 et provoquant une prosopagnosie transitoire associée à des troubles du traitement holistique/configurationnel des visages ont donc interrompu les fonctions neuronales de l'OFA droite. Les stimulations bipolaires incluant le plot F6 et ne provoquant pas de prosopagnosie ni de troubles de la perception des visages ont probablement interrompu les fonctions neuronales de la FFA droite.

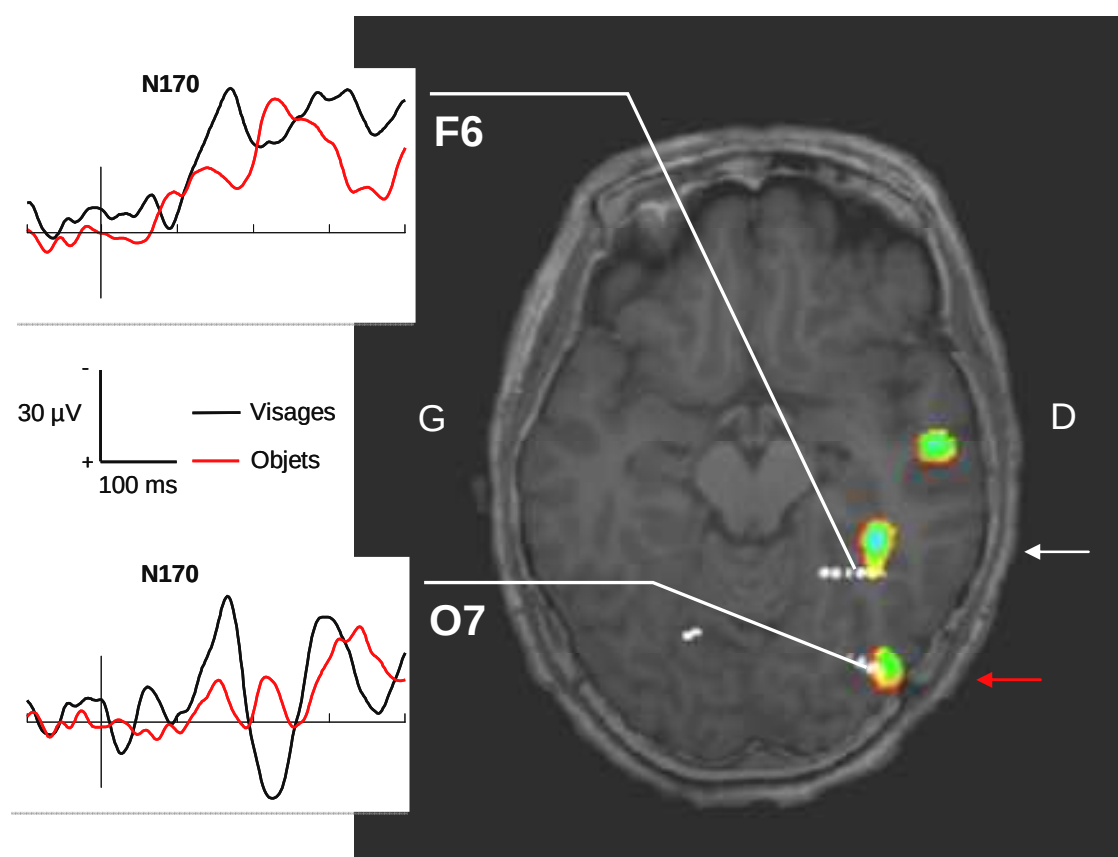


Figure 19. Fusion de l'IRMf et du scanner stéréotaxique cérébral post-opératoire de la patiente KV. Coupe axiale passant par la partie ventrale du cortex occipito-temporal. Les potentiels évoqués pour les visages et pour les objets au niveau des plots O7 et F6 sont rapportés.

1.3. Neuropsychologie

1.3.1. Expérience 1 : effet d'inversion des visages

La précision a été de 98,6% (2 erreurs sur 144 essais). Pour les visages, l'analyse des moyennes des TR a montré un important effet d'inversion avec un TR pour les visages inversés significativement plus élevé par rapport au TR pour les visages à l'endroit (visages à l'endroit : 3380 ± 2362 ms, visages inversés : 9171 ± 6968 ms, $p < 0,05$; Figure 20). Pour les voitures, l'analyse des moyennes des TR n'a pas montré d'effet d'inversion (voitures à l'endroit : 2437 ± 1411 ms, voitures inversées : 2692 ± 2807 ms, $p > 0,05$; Figure 20).

La présence d'un effet d'inversion des visages montre un traitement holistique des visages préservé chez KV.

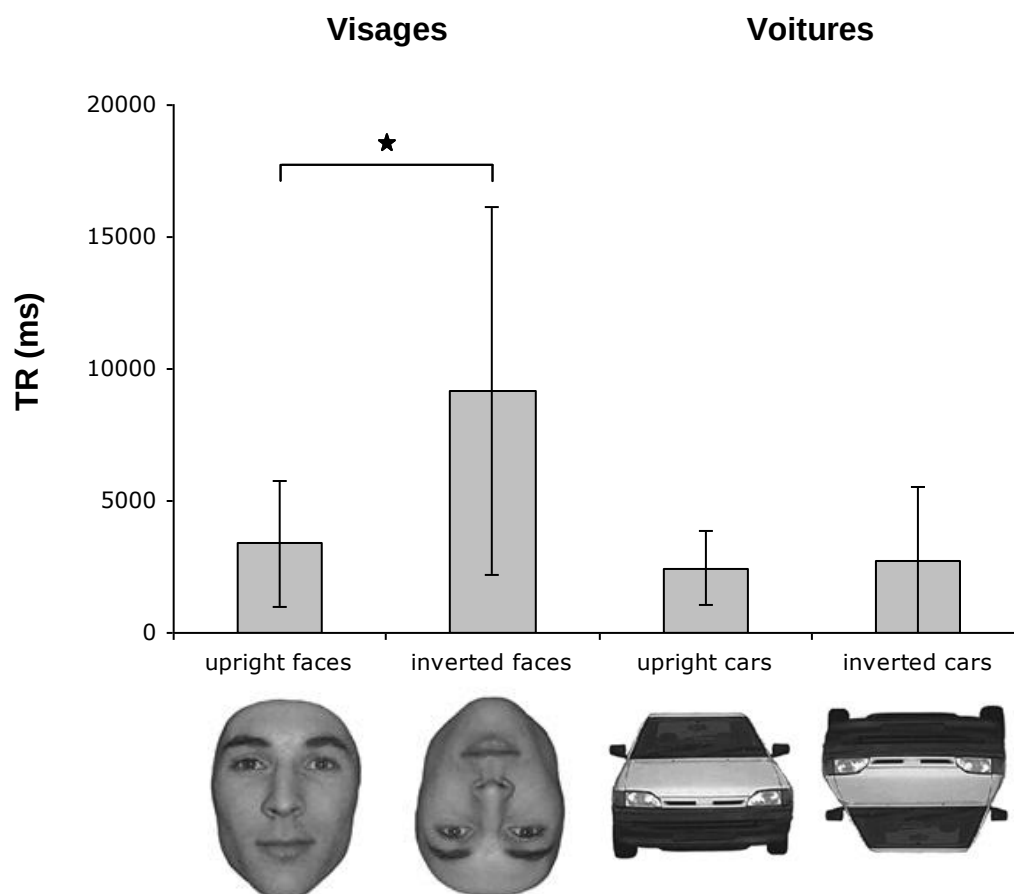


Figure 20. Temps de réaction (TR) en ms de l'expérience 1 pour les visages à l'endroit (« upright faces »), les visages inversés (« inverted faces »), les voitures à l'endroit (« upright cars ») et les voitures inversées (« inverted cars ») pour la patiente KV. Notez l'effet d'inversion pour les visages et pas pour les voitures.

1.3.2. Expérience 2 : effet composite des visages

La précision a été de 95,7% (4 erreurs sur 92 essais). Pour les visages alignés, l'analyse des moyennes des TR a montré un important effet composite des visages avec un TR significativement plus élevé pour les visages alignés avec une moitié inférieure différente par rapport aux visages alignés avec une moitié inférieure identique (visages en condition « aligné/bas différent » : 1426 ± 1279 ms, visages en condition « aligné/bas identique » : 706 ± 149 ms, $p < 0,05$; Figure 21) alors que ce résultat n'est pas retrouvé pour les visages non

alignés (visages en condition « non aligné/bas différent » : 642 ± 91 ms, visages « non aligné/bas identique » : 653 ± 124 ms, $p > 0,05$; Figure 21).

La présence d'un effet composite des visages confirme les résultats de l'expérience 1 en montrant la présence d'un traitement holistique des visages chez KV.

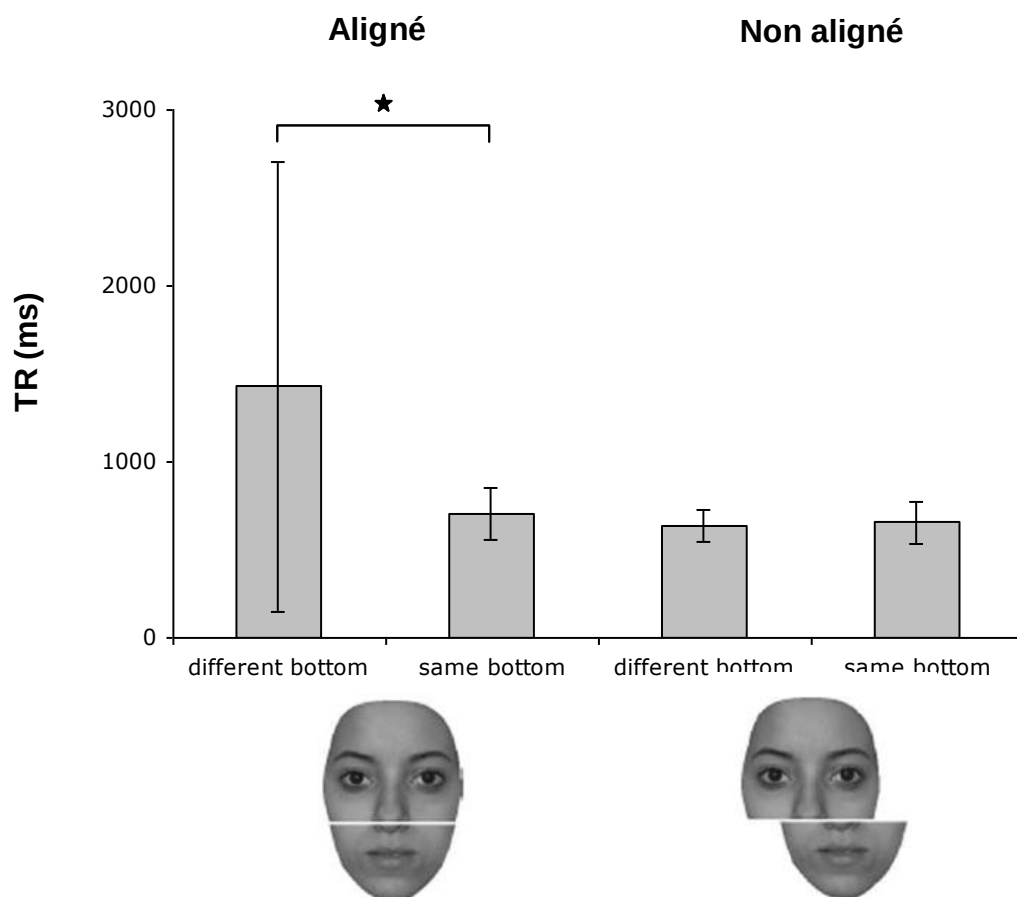


Figure 21. Temps de réaction (TR) en ms de l'expérience 2 pour les visages en conditions « aligné/bas différent » (« different bottom »), « aligné/bas identique » (« same bottom »), « non aligné/bas différent » (« different bottom ») et « non aligné/bas identique » (« same bottom ») pour la patiente KV. Notez l'effet composite pour les visages en condition « aligné » et pas pour les visages en condition « non aligné »

2. Patiente 2 : CD

2.1. Stimulations corticales

La plupart des stimulations corticales du lobe occipital et du cortex occipito-temporal ventral de manière bilatérale ont évoqué des phosphènes colorés, mobiles ou immobiles. Les stimulations du gyrus fusiforme moyen gauche (F', plots internes) ont produit une alexie transitoire. Aucune stimulation n'a provoqué de troubles de la reconnaissance des objets. De manière spécifique, les stimulations corticales du gyrus fusiforme moyen droit (électrode F, stimulations bipolaires F3-F4, F4-F5) ont produit une prosopagnosie transitoire associée à une amnésie du visage présenté durant la stimulation.

2.1.1. *Caractéristiques générales des stimulations provoquant une prosopagnosie*

Une prosopagnosie transitoire a été provoquée de manière reproductible pour 7 des 7 stimulations bipolaires incluant le plot F4 (F3-F4 et F4-F5) et associant un test de reconnaissance des visages. Cette prosopagnosie a été transitoire puisque dès la fin des stimulations provoquant une prosopagnosie, la patiente a été capable de donner le nom correct associé au visage célèbre. Pour 3 stimulations, la patiente a présenté une amnésie du visage présenté durant la stimulation. Pour 3 stimulations, la patiente a rapporté un sentiment de familiarité pour le visage présenté tout en étant incapable de le dénommer. Aucun trouble de la perception des visages n'a été rapporté par la patiente. Aucun trouble de la perception n'a été retrouvé lors d'une stimulation durant laquelle il a été demandé à la patiente de décrire le visage présenté (sexe, expression, couleurs de cheveux) (stimulation n= 7). La patiente a toujours rapporté avoir eu conscience qu'un visage lui était présenté. Elle n'a jamais rapporté de distorsions, de rétrécissement du champ visuel ou d'hallucinations gênant la reconnaissance des visages. Aucune stimulation des plots F3-F4 et F4-F5 n'a provoqué de

troubles de la dénomination d'objets. Les caractéristiques cliniques des stimulations provoquant une prosopagnosie sont présentées dans le Tableau 4.

Sur le plan électrique, aucune post-décharge ou décharge épileptique n'a été enregistrée.

2.1.2. Phénomènes mnésiques des stimulations provoquant une prosopagnosie

Lors de 3 stimulations provoquant une prosopagnosie, il a été demandé à la patiente de désigner quel visage a été présenté durant la stimulation parmi des distracteurs (visages présentés avant et après la stimulation donnée). Lors de ces 3 stimulations, la patiente a présenté une amnésie du visage présenté durant la stimulation (stimulations n= 5, 6, 7 ; Tableau 4). La patiente a rapporté un sentiment de familiarité pour le visage présenté tout en étant incapable de le dénommer pour 3 stimulations (stimulations n=2, 3, 4 ; expérience F ; Tableau 4). Elle a déclaré par exemple : *« j'ai l'impression de l'avoir déjà vu, mais qui c'est ? », « je me doutais que je le connaissais, mais vous dire qui, j'en étais incapable », « c'est quelqu'un qui m'est familier mais je n'arrive pas à dire qui ».*

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des stimulations bipolaires incluant le plot F4 (F3-F4 et F4-F5) et associant un test cognitif de reconnaissance des visages (F : sentiment de familiarité) chez la patiente CD.

Stimulations	Electrodes	Intensité (mA)	Post-décharges	Prosopagnosie	Amnésie du visage	Expériences mnésiques
1	F4-F5	1	non	oui	non testée	non
2	F4-F5	1	non	oui	non testée	F
3	F3-F4	1	non	oui	non testée	F
4	F3-F4	1	non	oui	non testée	F
5	F3-F4	1	non	oui	oui	non
6	F3-F4	1	non	oui	oui	non
7	F3-F4	1	non	oui	oui	non

2.1.3. Localisation anatomique des plots F3, F4 et F5

Les plots F3, F4 et F5 sont localisés dans le gyrus fusiforme moyen droit (coordonnées dans l'espace de Talairach et Tournoux du plot F4 : x=33, y=-31, z=-13) (Figure 22). Ces plots sont situés de manière contralatérale à la zone épileptogène définie par la SEEG (région temporo-basale gauche et cortex temporo-occipital médian gauche) et à la zone lésionnelle visible en IRM (région temporo-basale gauche).

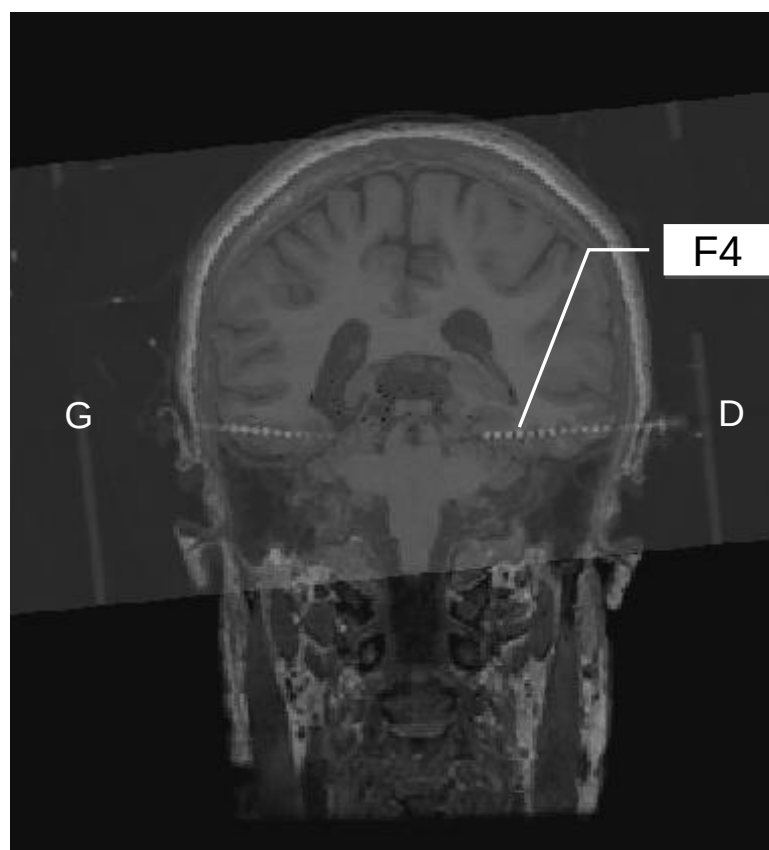
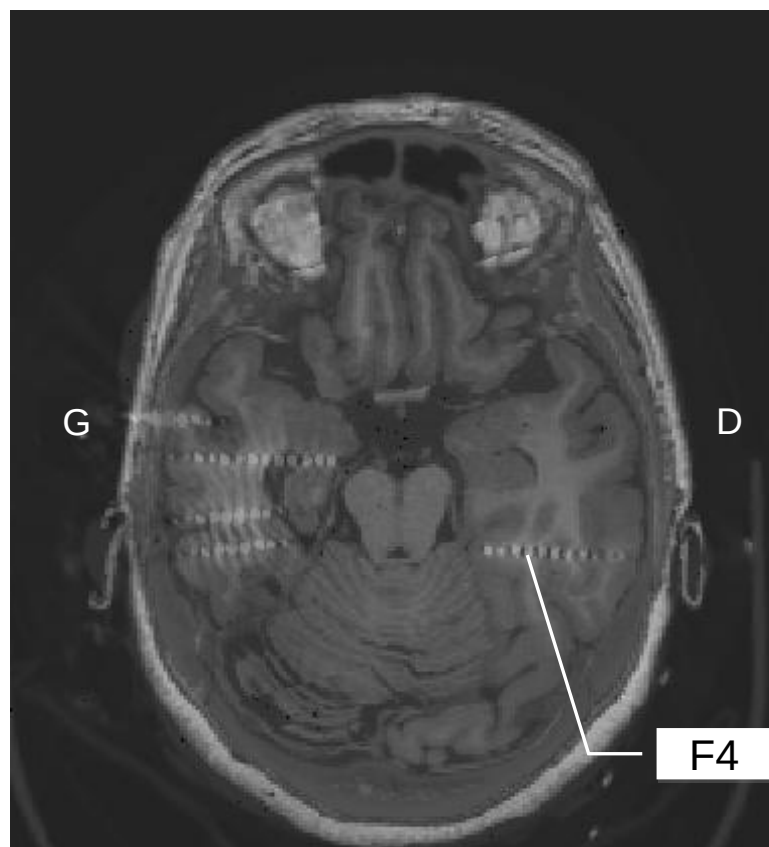


Figure 22. Fusion de l'IRM et du scanner post-opératoire de CD et localisation du plot F4.

2.2. Anatomie fonctionnelle : potentiels évoqués intracérébraux

Les visages inconnus ont évoqué un pattern de PE comparable à celui des études précédentes (Halgren et al., 1994a, Halgren et al., 1994b, Allison et al., 1999, MacCarthy et al., 1999, Puce et al., 1999, Trautner et al., 2004, Dietl et al, 2005, Barbeau et al, 2008). Une séquence N150-P220 a été enregistrée dans les lobes occipitaux droit et gauche (O, plots internes et externes ; O' plots internes et externes ; P', plots moyens), dans le cortex temporal ventral postérieur gauche (L', plots internes et externes), dans le cortex temporal ventral moyen droit (F, plots internes et externes) et au niveau de la jonction pariéto-occipitale gauche (S', plots internes et externes). Suivant ces composantes, un PE positif atteignant son maximum d'amplitude à 600 ms (P600) a été enregistré dans le cortex entorhinal gauche (TB', plots internes) et dans l'hippocampe postérieur gauche (C', plots internes).

Pour la comparaison de l'amplitude des potentiels évoqués par les visages et par les objets, la valeur critique de la distribution t a été fixée à 2 pour un degré de liberté à 58. La composante N150 a été retrouvée spécifique des visages, c'est-à-dire significativement plus ample pour les visages inconnus par rapport aux objets, au niveau de 10 plots explorant le cortex occipito-temporal droit (électrode O : plots O1, O5, O8, O9, O10, O11, O12 ; électrode F : plots F4, F6, F7). Le potentiel N150 enregistré au niveau du plot F4 a été retrouvé spécifique des visages (Figure 23). Les stimulations incluant le plot F4 et provoquant une prosopagnosie ont donc intéressé une aire fonctionnelle sensible aux visages au sein du gyrus fusiforme moyen droit. Le potentiel N240 a été retrouvé spécifique des visages sur 2 plots explorant le gyrus fusiforme moyen droit (électrode F : plots F1 et F2). Aucun potentiel évoqué n'a été retrouvé spécifique des visages au niveau de l'hémisphère gauche.

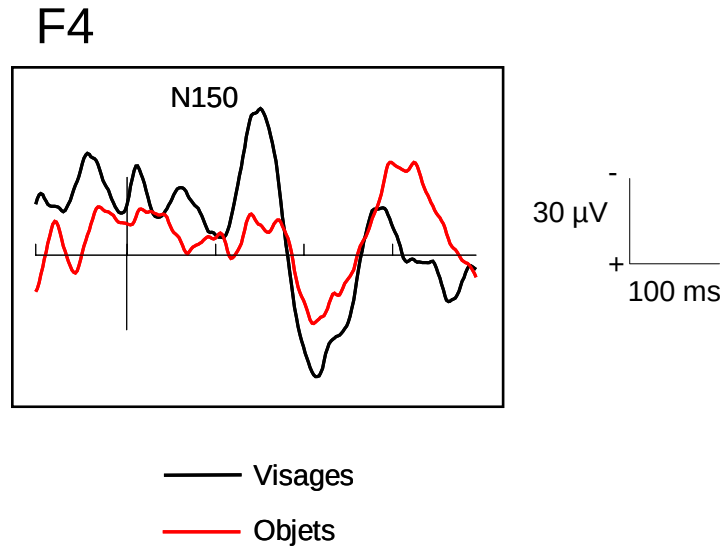


Figure 23. Potentiels évoqués par les visages inconnus et les objets au niveau du plot F4 chez la patiente CD.

2.3. Fusion des données anatomiques et fonctionnelles

La fusion de l'IRM anatomique et du scanner stéréotaxique cérébral post-opératoire montre que le plot F4 est localisé dans le gyrus fusiforme moyen droit (Figure 22). Les coordonnées Talairach et Tournoux du plot F4 sont compatibles avec les coordonnées Talairach et Tournoux de la FFA droite (Fox et al., 2009). Les données fonctionnelles montrent que le plot F4 explore une aire fonctionnelle sensible aux visages (amplitude de N150 plus ample pour les visages par rapport aux objets). Les données anatomiques et fonctionnelles montrent donc que cette aire sensible aux visages correspond probablement à la FFA droite (Figure 24).

Les stimulations bipolaires incluant le plot F4 (F3-F4 et F4-F5) et provoquant une prosopagnosie transitoire associée à une amnésie du visage ont donc probablement interrompu les fonctions neuronales de la FFA droite.

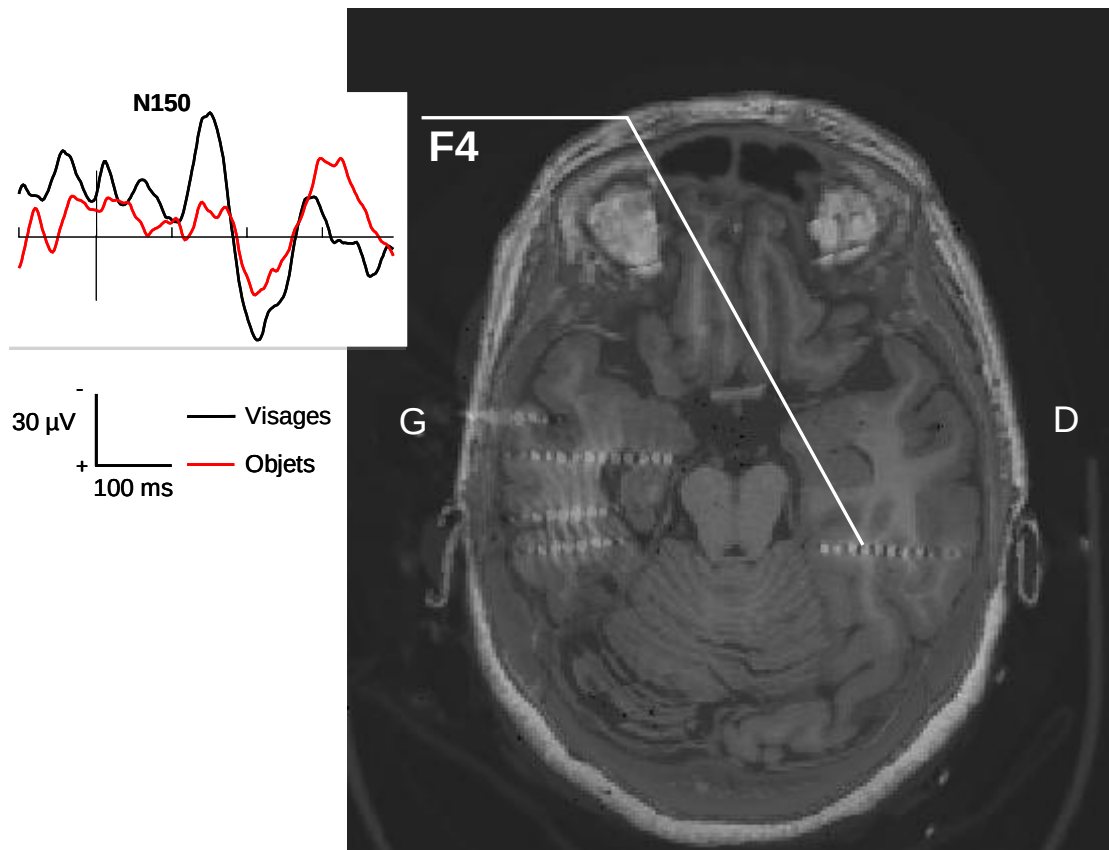


Figure 24. Fusion de l'IRM anatomique et du scanner stéréotaxique cérébral post-opératoire de la patiente CD. Coupe axiale passant par la partie ventrale du cortex occipito-temporal. Les potentiels évoqués pour les visages et pour les objets au niveau du plot F4 sont présentés.

Discussion

Nous rapportons le cas d'une prosopagnosie transitoire associée à des troubles du processus configurationnel/holistique des visages induit par la stimulation corticale (patiente 1 ; KV). Les données anatomiques et fonctionnelles montrent que la zone stimulée correspond à l'OFA droite. Les données neuropsychologiques montrent que la patiente présente un traitement holistique/configurationnel des visages normal en dehors des stimulations. Nous rapportons également le cas de prosopagnosie transitoire associée à des troubles de la mémoire des visages (patiente 2 ; CD). Les données anatomiques et fonctionnelles montrent que la zone stimulée correspond à la FFA droite.

1. Résultats inédits

1.1. Perturbation de la perception et de la mémoire des visages

Nous rapportons les premiers cas de prosopagnosie transitoire induite par stimulations associée à des troubles de la perception ou de la mémoire des visages. Les stimulations du gyrus occipital inférieur droit chez la patiente KV ont provoqué un trouble dans la perception des relations spatiales des éléments du visage, correspondant à la perturbation du traitement configurationnel, et un trouble dans la capacité à percevoir le visage dans son ensemble, correspondant à la perturbation du traitement holistique. Les stimulations du gyrus fusiforme moyen droit chez la patiente CD ont provoqué une prosopagnosie transitoire associée à une amnésie du visage présenté. Des cas de prosopagnosies transitoires induites par stimulation du cortex temporal ventral ont été rapportés mais jamais en association avec des troubles

perceptifs des visages, des troubles du traitement holistique/configurationnel ou des troubles de la mémoire des visages (Allison et al., 1994, Puce et al., 1999).

1.2. Précision anatomique et fonctionnelle des stimulations

1.2.1. Patiente 1 (KV)

Les données anatomiques de KV ont montré que les stimulations provoquant une prosopagnosie transitoire associée à des troubles du processus configurationnel/holistique des visages ont intéressé le gyrus occipital inférieur droit (électrode O, stimulations bipolaires des plots O6-O7 et O7-O8). Les potentiels évoqués intracérébraux ont montré que la zone cérébrale stimulée correspond à une aire fonctionnelle sensible aux visages au sein du gyrus occipital inférieur droit (N170 spécifique des visages retrouvée sur le plot O7). La fusion de l'IRMf et du scanner stéréotaxique post-opératoire a montré que cette aire fonctionnelle correspond à l'OFA droite (plot O7 situé dans l'OFA droite). La stimulation électrique corticale focale à haute fréquence évoque des phénomènes expérientiels par l'interruption des fonctions neuronales proches de l'électrode stimulée (Halgren et Chauvel, 1993). Nos données anatomiques et fonctionnelles montrent que l'aire fonctionnelle dont les fonctions neuronales ont été interrompues durant les stimulations provoquant une prosopagnosie transitoire associée à des troubles du processus configurationnel/holistique des visages correspond à l'OFA droite. Une anomie du visage induite par stimulations électriques d'électrodes sous-durales situées au niveau du cortex ventral temporal droit ainsi qu'une distorsion d'images non spécifique aux visages ont été rapportées précédemment (Allison et al., 1994, Puce et al., 1999). Cependant ces études n'ont pas tiré parti de la neuroimagerie fonctionnelle afin d'identifier les aires spécifiques des visages et la précision anatomo-fonctionnelle des stimulations d'électrodes sous-durales est inférieure à la celle de la SEEG

(électrodes placées sur la convexité corticale et importance de l'intensité des stimulations). Ainsi, nous montrons pour la première fois que la stimulation d'une aire fonctionnellement définie en IRMf provoque un trouble perceptif spécifique des visages.

1.2.2. Patiente 2 (CD)

Les données anatomiques de CD ont montré que les stimulations provoquant une prosopagnosie transitoire associée à une amnésie des visages ont concerné le gyrus fusiforme moyen droit (électrode F, stimulations bipolaires des plots F3-F4 et F4-F5). Les potentiels évoqués intracérébraux ont montré que la zone cérébrale stimulée correspond à une aire fonctionnelle sensible aux visages au sein du gyrus fusiforme moyen droit (N150 spécifique des visages retrouvée sur le plot F4). Bien que l'identification des aires sensibles aux visages par IRMf n'ait pas été réalisée, les données anatomiques montrent que la localisation du plot F4 est compatible avec la localisation de la FFA droite (Fox et al., 2009). Nos données anatomiques et fonctionnelles montrent que l'aire fonctionnelle dont les fonctions neuronales ont été interrompues durant les stimulations provoquant une prosopagnosie transitoire associée à une amnésie des visages correspond à la FFA droite. Allison et al. (1994) et Puce et al. (1999) ont rapporté une anomie transitoire ainsi qu'une distorsion d'images non spécifique aux visages lors de stimulations de sites N200 spécifiques des visages au niveau du cortex temporal ventral mais aucune donnée anatomique précise concernant les sites de stimulations n'est disponible. Contrairement à notre étude, aucun lien anatomo-fonctionnel ne peut donc être évoqué entre le résultat des stimulations du cortex temporal ventral et la FFA dans ces études.

2. OFA

2.1. OFA : un rôle central dans les processus perceptifs d'identification des visages

La stimulation électrique de l'OFA droite et donc l'interruption de sa fonction a provoqué une prosopagnosie associée à des troubles du processus configurationnel/holistique des visages. Ce résultat montre que l'OFA est nécessaire dans les processus perceptifs d'identification des visages et notamment dans le traitement holistique/configurationnel des visages. Ce résultat appuie la vision d'un réseau occipito-temporal sous-tendant la perception et l'identification des visages, au sein duquel l'OFA et la FFA joueraient un rôle central, notamment dans le traitement holistique/configurationnel des visages (Rossion et al., 2003a, Schiltz et al., 2006, Rossion et al., 2011). Rossion et al. (2003a) ont rapporté le cas de la patiente PS présentant sur le plan neuro-anatomique des lésions comprenant l'OFA droite et sur le plan neuropsychologique une prosopagnosie pure associée à des troubles du traitement holistique des visages. Ce cas a permis de mettre en avant le rôle de l'OFA dans l'identification et le traitement holistique des visages. Les études IRMf menées sur PS ont montré que l'OFA fait partie intégrante d'un réseau impliqué dans l'identification des visages. En effet, il a été montré que la FFA nécessite des informations essentielles issues de l'OFA pour l'identification des visages (Schiltz et al., 2006). Schiltz et Rossion (2006) ont montré chez des sujets que les éléments des visages sont intégrés dans une représentation holistique dans l'OFA et la FFA, suggérant que ces deux aires jouent un rôle dans le traitement holistique des visages au sein d'un réseau.

A l'opposé, nos données sont incompatibles avec la vision d'un rôle perceptif précoce des visages de l'OFA (Haxby et al., 2000, Pitcher et al., 2007). Nos résultats montrent que le traitement holistique/configurationnel des visages a été perturbé en stimulant l'OFA droite, c'est-à-dire un processus perceptif de haut niveau impliqué dans l'identification des visages.

Haxby et al. (2000) ont proposé que l'OFA joue un rôle dans le traitement précoce des éléments des visages, commun aux processus de détermination de l'identité et de l'expression. Cette hypothèse ne repose pas sur des données expérimentales chez l'Homme mais seulement sur l'existence d'une hiérarchie au sein du système visuel des primates (Felleman et Van Essen, 1991). Pitcher et al. (2007) ont provoqué une perturbation de la discrimination des éléments du visage chez des sujets sains en réalisant de la stimulation magnétique transcrânienne répétée et ciblée sur l'OFA droite. Il est important de noter que le repérage spatial de l'OFA a été réalisé en utilisant des coordonnées de l'OFA dans l'espace de Talairach et Tournoux tirées d'une étude IRMf de la littérature. Considérant la forte variabilité interindividuelle de la localisation anatomique de l'OFA, il est très probable que une partie importante des stimulations magnétiques transcrâniennes n'ont pas été ciblées sur l'OFA (Fox et al., 2009). Nos données sont également incompatibles avec une vision dans laquelle la FFA représente le module critique de la perception et de l'identification des visages (Kanwisher et al., 1997, Mc Carthy et al., 1997). La précision anatomique et fonctionnelle de notre étude a permis d'établir que les stimulations provoquant une prosopagnosie associée à des troubles du processus configurationnel/holistique des visages ont intéressé l'OFA droite et non la FFA droite.

2.2. L'OFA : le substrat anatomique de l'encodage structurel ?

La perturbation des fonctions neuronales de l'OFA droite par stimulation corticale a provoqué des troubles du traitement holistique/configurationnel des visages. D'autre part, les stimulations bipolaires de la FFA droite chez la patiente KV et chez la patiente CD n'ont pas provoqué de troubles du traitement holistique/configurationnel des visages. Ces résultats suggèrent que l'OFA droite joue un rôle prépondérant dans le traitement holistique/configurationnel des visages par rapport à la FFA. Ce résultat est appuyé par

l'étude de Rotshtein et al. qui a montré que l'activation IRMf de l'OFA est modulée par la structure physique du visage alors que l'activation IRMf de la FFA est modulée par l'identité du visage. Cependant, étant donné que l'OFA droite fait partie intégrante d'un réseau occipito-temporal de traitement des visages associant la FFA, la perturbation des fonctions neuronales de l'OFA a probablement perturbé le fonctionnement de l'ensemble de ce réseau. Nos résultats montrent donc que l'OFA joue un rôle majeur dans le traitement holistique/configurationnel des visages au sein d'un réseau occipito-temporal mais ne démontrent pas que l'OFA constitue l'unique substrat anatomique de l'encodage structurel des visages représenté par l'OFA.

3. FFA

3.1. FFA : un rôle central dans les processus mnésiques des visages

La stimulation électrique de la FFA droite chez la patiente CD et donc l'interruption de sa fonction a provoqué une prosopagnosie associée à une amnésie du visage en l'absence de troubles perceptifs. Ce résultat montre que la FFA joue un rôle central dans les processus mnésiques de traitement des visages. Ce résultat est appuyé par la négativité de la stimulation de la FFA droite chez la patiente KV et la positivité de la stimulation de la FFA droite chez la patiente CD qui montrent que la FFA joue un rôle dans un processus cognitif sous-tendu par un réseau distribué comme les processus mnésiques de traitement des visages. La négativité de la stimulation de la FFA droite chez la patient KV montre que la FFA droite appartient à un réseau cognitif distribué, peu sensible à la stimulation et donc à l'altération de l'un de ses éléments. De manière similaire, la positivité de la stimulation de la FFA droite chez la patiente CD est liée aux probables altérations des fonctions de la FFA gauche en raison d'anomalies structurelles et épileptiques de la région temporo-basale gauche. La positivité des

stimulations chez la patiente CD montre donc que la FFA droite appartient à un réseau distribué contenant la FFA gauche puisqu'une altération bilatérale de la FFA est nécessaire à l'évocation d'une prosopagnosie.

Ces résultats montrant le rôle mnésique de la FFA au sein du traitement des visages sont en accord avec de nombreuses études. Murphey et al. (2008) ne rapportent aucun cas de prosopagnosie et un très faible taux de percepts visuels lors des stimulations par électrodes subdurales de la FFA, identifiée par IRMf et potentiels évoqués. Ces résultats montrent que la FFA joue un rôle dans des processus cognitifs distribués et de haut niveau au sein de la voie visuelle ventrale. Rotshtein et al. ont montré que l'activation IRMf de la FFA est modulée par l'identité du visage, appuyant le rôle mnésique de la FFA au sein du traitement des visages. D'autres études ont montré que la FFA est sensible à la familiarité des visages (Henson et al., 2000, Rossion et al., 2003b). Enfin, Mundel et al. (2003) rapportent le cas d'une patiente dont l'activité épileptique au sein du gyrus fusiforme moyen droit provoque une incapacité à discriminer les visages. Ce résultat a été interprété comme l'altération des processus mnésiques des visages au sein du gyrus fusiforme droit.

3.2. FFA : le substrat anatomique de la mémoire des visages ?

Selon le modèle de Bruce et Young (1986), les descriptions structurelles des visages précédemment encodées sont stockées dans des unités appelées « Face Recognition Units » (FRU). Ces visages stockés sont comparés avec les descriptions structurelles des visages issues de la phase d'encodage structurel. Une correspondance permet l'activation des informations sémantiques et épisodiques liées aux visages. Le rôle mnésique de la FFA au sein du traitement des visages pourrait donc être représenté par son rôle dans la mémoire des visages. La prosopagnosie et l'amnésie provoquées chez la patiente CD pourraient donc être liées à une inaccessibilité aux descriptions structurelles des visages stockées dans la FFA ou

au blocage de leur activation après correspondance avec les descriptions structurales des visages perçus. La situation anatomique de la FFA appuie cette hypothèse. La FFA est située à l'interface entre les processus perceptifs nécessaires à l'identification représentés par l'OFA et les structures mésio-temporales impliquées dans les processus de reconnaissance des visages.

4. Vers un nouveau modèle d'identification des visages

Nos résultats concernant les stimulations électriques de l'OFA droite et de la FFA droite suggèrent un nouveau modèle d'identification des visages. En effet, la mise en évidence de processus perceptifs de haut niveau (traitement holistique/configurationnel des visages) précocement au sein de la voie visuelle ventrale (OFA) associés à des processus mnésiques des visages au sein de la FFA suggère l'existence de processus perceptifs de haut niveau et mnésiques plus précoces par rapport aux autres modèles d'identification des visages (Haxby et al., 2000, Rossion, 2008b).

Les stimulations électriques de l'OFA droite chez la patiente KV ont provoqué une prosopagnosie associée à des troubles du traitement holistique/configurationnel des visages. Bien que d'autres aires fonctionnelles comme la FFA jouent également un rôle dans le traitement holistique/configurationnel des visages au sein d'un réseau occipito-temporal, nos résultats montrent que l'OFA joue un rôle central dans ce traitement.

Les stimulations de la FFA droite chez les patientes CD et KV ont montré que la FFA joue un rôle dans les processus mnésiques liés aux visages. Les résultats des stimulations chez la patiente CD et la position au sein de la voie ventrale de la FFA suggèrent que la FFA est le substrat anatomique de la mémoire des visages (FRU).

Selon le modèle de Bruce et Young (1986), le sentiment de familiarité est généré au sein des FRU, lorsqu'une correspondance existe entre une description structurale d'un visage

stocké et la description structurelle issue de l'encodage structurel du visage perçu. Il est peu probable qu'un sentiment conscient tel que la familiarité puisse être généré aussi précocement dans la voie visuelle ventrale, au sein du cortex temporal ventral. De nombreuses études ont montré que le processus de reconnaissance par familiarité repose sur le système périrhinal (Brown and Aggleton, 2001, Eichenbaum et al., 2007). Il a été montré que le cortex périrhinal est activé lors de tâches de reconnaissance de visages célèbres impliquant un processus de reconnaissance par familiarité (Elfgren et al., 2006). Sur le plan électrophysiologique, le potentiel N400 est considéré comme le potentiel reflétant le processus de familiarité des visages (Curan et Hancock, 2007, MacKenzie et Donaldson, 2007). Les études de reconnaissance de visages en PE intracérébraux ont enregistré le potentiel N400 dans des sites distribués au niveau des lobes frontaux et temporaux, incluant les cortex périrhinal et entorhinal (Halgren et al. 1994a, 1994b, Trautner et al., 2004, Dietl et al., 2005, Barbeau et al., 2008). Le sentiment de familiarité pour les visages est donc probablement généré au sein du système périrhinal.

La récupération d'informations épisodiques (reconnaissance par recollection, récupération d'informations autobiographiques) et sémantiques (identification, récupération du nom et d'informations sémantiques et biographiques) liées aux visages implique probablement le système hippocampique. De nombreuses études ont montré que le processus de reconnaissance par recollection, nécessitant la récupération d'informations épisodiques repose sur le système hippocampique (Brown and Aggleton, 2001, Eichenbaum et al., 2007). Elfgren et al. (2006) ont montré que des tâches impliquant la récupération d'informations sémantiques et épisodiques liées aux visages célèbres activent l'hippocampe. Les études de PE intracérébraux ont enregistré un potentiel P600 dans l'hippocampe dont les rôles dans la mémoire épisodique des visages et dans les processus de mémoire sémantique ont été évoqués (Vannucci et al. 2003, Trautner et al., 2004, Dietl et al., 2005, Barbeau et al., 2008). De

nombreuses études IRMf ont montré que les visages célèbres activent des régions variées comme le précunéus (Kosaka et al., 2003, Gobbini et al., 2004, Leibenluft et al., 2004, Gobbini et Haxby, 2006), le pôle temporal et la partie antérieure du gyrus temporal moyen (Sergent et al., 1992, Gorno-Tempini et al., 1998, Leveroni et al., 2000, Rotshtein et al., 2005). Ces études ont permis d'établir l'hypothèse que le précunéus et le cortex temporal antérieur jouent un rôle prépondérant dans les informations sémantiques et épisodiques liées aux visages (Haxby et al., 2000, Gobbini et Haxby, 2007). Il est probable que le système hippocampique permette la récupération d'informations sémantiques et épisodiques liées aux visages, stockées au niveau du précunéus et du cortex temporal antérieur, par l'intermédiaire de boucles hippocampo-néocorticales.

En résumé, nous proposons un nouveau modèle d'identification des visages de type hiérarchique dans lequel les processus perceptifs et mnésiques liés à l'identification sont présents précocement au sein de la voie visuelle ventrale (Figure 25). Le cortex visuel précoce serait impliqué dans le traitement précoce des éléments du visage. Ces éléments du visage seraient ensuite encodés de manière holistique/configurationnelle afin d'obtenir une représentation globale du visage. L'OFA jouerait un rôle central dans ce traitement. La représentation globale obtenue du visage serait ensuite comparée aux représentations globales stockées au sein de la FFA. Une correspondance générerait un sentiment de familiarité par l'activation du système périrhinal. Le système hippocampique sous-tendrait la récupération d'informations épisodiques et sémantiques stockées dans des aires néo-corticales comme le précunéus et le cortex temporal antérieur.

Cortex visuel précoce
traitement précoce des éléments du visage



OFA
traitement holistique/configurationnel



FFA
mémoire des visages



Système périrhinal
familiarité



Système hippocampique
identité, recollection

Figure 25. Proposition d'un nouveau modèle hiérarchique d'identification des visages.

Conclusion

Nous rapportons les premiers cas de prosopagnosie associée à des troubles perceptifs et mnésiques des visages induite par stimulations électriques corticales. Les données anatomiques fonctionnelles montrent que les stimulations ont intéressé l'OFA droite et la FFA droite. Ces résultats montrent d'une part l'importance de l'OFA dans les processus perceptifs d'identification des visages et plus particulièrement dans le traitement holistique/configurationnel des visages et d'autre part l'importance de la FFA droite dans les processus mnésiques des visages. Ces données aboutissent à la proposition d'un nouveau modèle d'identification des visages dans lequel les processus perceptifs et mnésiques liés à l'identification des visages sont présents précocement au sein de la voie visuelle ventrale.

Perspectives

Les perspectives de cette étude sont vastes et ouvrent la voie à l'exploration de divers champs en neurosciences mais aussi en épileptologie clinique :

Cette étude a montré l'importance des stimulations électriques corticales et de leur corrélation avec les données anatomo-fonctionnelles dans la compréhension des mécanismes de perception des visages. Dans ce contexte, la poursuite de l'évaluation des troubles de la reconnaissance des visages lors des stimulations du cortex occipito-temporal ventral et leur corrélation avec la cartographie fonctionnelle du réseau d'identification des visages par PE et IRMf sont essentielles. Cela implique la recherche systématique de troubles de la reconnaissance des visages lors de la stimulation du cortex occipito-temporal ventral à l'aide de tests cognitifs adaptés et la réalisation d'une cartographie fonctionnelle précise à chaque fois qu'un trouble de la reconnaissance des visages est mis en évidence. Cette étude a également montré la possibilité par la SEEG d'enregistrer l'activité électrophysiologique d'une aire fonctionnellement définie. Dans ce contexte, l'étude électrophysiologique par potentiels évoqués ou par « steady-state » de la région occipito-temporale ventrale associée à des paradigmes évaluant le traitement holistique des visages permettra l'étude des bases neuronales du traitement holistique des visages avec une excellente résolution spatiale.

Les données de cette étude renforcent l'importance du cortex occipito-temporal ventral dans la perception des visages et montrent l'intérêt de combiner les stimulations corticales, les PE et l'IRMf afin de mettre en évidence les aires nécessaires à la perception des visages. Cette notion pose également la question d'éventuelles conséquences sur les capacités cognitives de perception des visages de la chirurgie de l'épilepsie dans ces régions et de la prédiction de ce risque. A notre connaissance, aucune donnée pronostique concernant les capacités cognitives

de perception et de reconnaissance des visages après chirurgie de l'épilepsie du cortex occipito-temporal ventral n'est disponible dans la littérature. L'évaluation de ce risque et sa corrélation avec les résultats des stimulations du cortex occipito-temporal ventral testant la reconnaissance des visages et les résultats des PE intracérébraux ou de l'IRMf mettant en évidence le réseau d'identification des visages sont nécessaires afin de savoir si de telles stimulations et la réalisation d'une cartographie fonctionnelle par PE et IRMf sont utiles à l'exploration et à la chirurgie des épilepsies du cortex occipito-temporal ventral afin d'en prédire les conséquences neuropsychologiques post-opératoires.

Bibliographie

Allison T, Puce A, Spencer DD, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex*. 1999;9(5):415-30.

Allison T, McCarthy G, Nobre A, Puce A, Belger A. Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cereb Cortex*. 1994;4(5):544-54.

Anaki D, Kaufman Y, Freedman M, Moscovitch M. Associative (prosop)agnosia without (apparent) perceptual deficits: a case-study. *Neuropsychologia*. 2007;45(8):1658-71.

Arguin M, Saumier D. Analytic and global processes in face recognition. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1999;40, S389.

Barbeau EJ, Taylor MJ, Regis J, Marquis P, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb Cortex*. 2008;18(5):997-1009.

Barton JJ, Press DZ, Keenan JP, O'Connor M. Lesions of the fusiform face area impair perception of facial configuration in prosopagnosia. *Neurology*. 2002;58(1):71-8.

Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney NR, and Spreen O. Benton Facial Recognition: Stimulus and Multiple Choice Pictures. Lutz: Psychological Assessment Resources Inc, 1983

Bentin S, Deouell LY. Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cognitive Neuropsychology*. 2000;17:35-54.

Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *J Cogn Neurosci*. 1996;8(6):551-565.

Bodamer J. Die Prosop-Agnosie. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1947;118(1-2):6-53.

Boutsen L, Humphreys GW. Face context interferes with local part processing in a prosopagnosic patient. *Neuropsychologia*. 2002;40(13):2305-13.

Bouvier SE, Engel SA. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb Cortex*. 2006;16(2):183-91

Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(1):51-61.

Bruce V, Young A. Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*. 1986;77: 305-327.

Busigny T, Joubert S, Felician O, Ceccaldi M, Rossion B. Holistic perception of the individual face is specific and necessary: evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*. 2010;48(14):4057-92.

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

Carlesimo GA, Casadio P, Sabbadini M, Caltagirone C. Associative visual agnosia resulting from a disconnection between intact visual memory and semantic systems. *Cortex*. 1998;34(4):563-76.

Cauquil AS, Edmonds GE, Taylor MJ. Is the face-sensitive N170 the only ERP not affected by selective attention? *Neuroreport*. 2000;11(10):2167-71.

Chauvel P, Vignal JP, Biraben A, Badier JM, Scarabin JM. Stereoelectroencephalography. In: Pavlik G, Stefan H, editors. *Focus localization. Multimethodological assessment of focalization-related epilepsy*. Berlin: ThomasWiese; 1996. p. 135-63.

Crouzet SM, Kirchner H, Thorpe SJ. Fast saccades toward faces: face detection in just 100 ms. *J Vis*. 2010;10(4):16.1-17.

Curran T, Hancock J. The FN400 indexes familiarity-based recognition of faces. *Neuroimage*. 2007;36:464-471.

Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen, GW. Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology*. 1982;32. 331-341.

Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'images DO80. Paris: Les éditions du Centre de Psychologie appliquée. 1997.

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

Desimone R. Face-selective cells in the temporal cortex of monkeys. *J. Cogn. Neurosci*. 1991;3:1-8

De Renzi E. Prosopagnosia in two patients with CT scan evidence of damage confined to the right hemisphere. *Neuropsychologia*. 1986;24(3):385-9.

Dietl T, Trautner P, Staedtgen M, Vannuchi M, Mecklinger A, Grunwald T, Clusmann H, Elger CE, Kurthen M. Processing of famous faces and medial temporal lobe event-related potentials: a depth electrode study. *Neuroimage*. 2005;25:401-407.

Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:123-52.

Eimer M. Event-related brain potentials distinguish processing stages involved in face perception and recognition.. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(4):694-705.

Eimer M, McCarthy RA. Prosopagnosia and structural encoding of faces: evidence from event-related potentials. *Neuroreport*. 1999;10(2):255-9.

Elfgrén C, van Westen D, Passant U, Larsson EM, Mannfolk P, Fransson P. fMRI activity in the medial temporal lobe during famous face processing. *Neuroimage*. 2006;30(2):609-16.

Engell AD, McCarthy G. The relationship of gamma oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex*. 2011;21(5):1213-21.

Farah MJ, Wilson KD, Drain M, Tanaka, J.N. What is “special” about face perception? *Psychological Review*. 1998;105:482-498.

Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991;1:1-47.

Fox CJ, Iaria G, Barton JS. Defining the Face Processing Network: Optimization of the Functional Localizer in fMRI. *Human Brain Mapping*. 2009;30(5):1637-51.

Fox CJ, Iaria G, Barton JJ. Disconnection in prosopagnosia and face processing. *Cortex*. 2008;44(8):996-1009.

Galton F. *Inquiries into human faculty and its development*. London: Macmillan.1883.

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

Gauthier I, Behrmann M, Tarr MJ. Can face recognition really be dissociated from object recognition? *J Cogn Neurosci*. 1999;11;349-370.

George N, Evans J, Fiori N, Davidoff J, Renault B. Brain events related to normal and moderately scrambled faces. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996;4(2):65-76.

Gobbini MI, Haxby JV. Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*. 2007;45(1):32-41.

Gobbini MI, Haxby JV. Neural response to the visual familiarity of faces. *Brain Res Bull*. 2006;71(1-3):76-82.

Gobbini MI, Leibenluft E, Santiago N, Haxby JV. Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *Neuroimage*. 2004;22(4):1628-35.

Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O, Vandenberghe R, Cappa SF, Kapur N, Frackowiak RS. The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*. 1998;121 (Pt 11):2103-18.

Gross CG. Representation of visual stimuli in inferior temporal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1992;335: 3-10.

Halgren E, Baudena P, Heit G, Clarke JM, Marinkovic K, Clarke M. Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *J Physiol Paris*. 1994a;88(1):1-50.

Halgren E, Baudena P, Heit G, Clarke JM, Marinkovic K, Chauvel P, Clarke, M. Spatio-temporal stages in face and word processing. II. Depth-recorded potentials in the human frontal and Rolandic cortices. *Journal of Physiology, Paris* 1994b;88, 51-80.

Halgren E, Chauvel P. Experimental phenomena evoked by human brain electrical stimulation. *Adv Neurol*. 1993;63:123-40.

Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(6):223-233.

Haxby JV, Ungerleider LG, Clark VP, Schouten JL, Hoffman EA, Martin A. The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*. 1999; 22:189-99.

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

Henson R, Shallice T, Dolan R. Neuroimaging evidence for dissociable forms of repetition priming. *Science*. 2000;287(5456):1269-72.

Hoffman EA, Haxby JV. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci*. 2000;3(1):80-4.

Joubert S, Felician O, Barbeau E, Sontheimer A, Barton JJ, Ceccaldi M, Poncet M. Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain*. 2003;126(Pt 11):2537-50.

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

Kosaka H, Omori M, Iidaka T, Murata T, Shimoyama T, Okada T, Sadato N, Yonekura Y, Wada Y. Neural substrates participating in acquisition of facial familiarity: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003;20(3):1734-42.

Leibenluft E, Gobbini MI, Harrison T, Haxby JV. Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children. *Biol Psychiatry*. 2004;56(4):225-32.

Leveroni CL, Seidenberg M, Mayer AR, Mead LA, Binder JR, Rao SM. Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci*. 2000;20:878-886.

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

MacCarthy G, Puce A, Belger A, Allison T. Electrophysiological studies of human face perception. II: Response properties of face-specific potentials generated in occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex*. 1999;9(5):431-44.

MacCarthy G, Puce A, Gore JC, Allison T. Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *J Cogn Neurosci*. 1997;9:605-10.

MacKenzie G, Donaldson DI. Dissociating recollection from familiarity: Electrophysiological evidence that familiarity for faces is associated with a parietal old/new effect. *Neuroimage*. 2007;36:454-463.

Maillard L, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Louis-Dorr V, Marie PY, Vespignani H. Combined SEEG and source localisation study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(9):1628-36

Marotta JJ, McKeeff TJ, Behrmann M. The effects of rotation and inversion on face processing in prosopagnosia. *Cogn Neuropsychol*. 2002;19:31-47.

Maurer D, Grand RL, Mondloch CJ. The many faces of configural processing. *Trends in Cognitive Science*. 2002;6: 255-260.

Mazard A, Schiltz C, Rossion B. Recovery from adaptation to facial identity is larger for upright than inverted faces in the human occipito-temporal cortex. *Neuropsychologia*. 2006;44(6):912-22.

Morton J, Johnson M. CONSPEC and CONLEARN: a two process theory of infant face recognition. *Psych. Rev*. 1991;98, 164–181

Mundel T, Milton JG, Dimitrov A, Wilson HW, Pelizzari C, Uftring S, Torres I, Erickson RK, Spire JP, Towle VL. Transient inability to distinguish between faces: electrophysiologic studies. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20(2):102-10.

Murphey DK, Maunsell JH, Beauchamp MS, Yoshor D. Perceiving electrical stimulation of identified human visual areas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(13):5389-93.

Orban de Xivry JJ, Ramon M, Lefèvre P, Rossion B. Reduced fixation on the upper area of personally familiar faces following acquired prosopagnosia. *J Neuropsychol*. 2008;2(Pt 1):245-68.

Pitcher D, Walsh V, Yovel G, Duchaine B. TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Curr Biol*. 2007;17(18):1568-73.

Puce A, Allison T, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex*. 1999;9(5):445-58.

Puce A, Allison T, Bentin S, Gore JC, McCarthy G. Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci*. 1998;18:2188-99.

Ramon M, Rossion B. Impaired processing of relative distances between features and of the eye region in acquired prosopagnosia--two sides of the same holistic coin? *Cortex*. 2010;46(3):374-89

Ramon M, Busigny T, Rossion B. Impaired holistic processing of unfamiliar individual faces in acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*. 2010;48:933-944.

Rhodes G, Brake S, Atkinson A. What's lost in inverted faces? *Cognition*. 1993;47, 25-57.

Riddoch MJ, Johnston RA, Bracewell RM, Boutsen L, Humphreys GW. Are faces special? A case of pure prosopagnosia. *Cogn Neuropsychol*. 2008;25(1):3-26.

Rossion B, Dricot L, Goebel R, Busigny T. Holistic face categorization in higher order visual areas of the normal and prosopagnosic brain: toward a non-hierarchical view of face perception. *Front Hum Neurosci*. 2011;4:225.

Rossion B. Picture-plane inversion leads to qualitative changes of face perception. *Acta Psychologica*. 2008a;128:274-289.

Rossion B. Constraining the cortical face network by neuroimaging studies of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*. 2008b;40(2):423-6.

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

Rossion B, Schiltz C, Crommelinck M. The functionally defined right occipital and fusiform "face areas" discriminate novel from visually familiar faces. *Neuroimage*. 2003b;19(3):877-83.

Rossion B, Schiltz C, Robaye L, Pirenne D, Crommelinck M. How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces?: a PET study of face categorical perception. *J Cogn Neurosci*. 2001;13(7):1019-34.

Rossion B, Gauthier I, Tarr MJ, Despland P, Bruyer R, Linotte S, Crommelinck M. The N170 occipito-temporal component is delayed and enhanced to inverted faces but not to inverted objects: an electrophysiological account of face-specific processes in the human brain. *Neuroreport*. 2000;11(1):69-74.

Rotshtein P, Henson RN, Treves A, Driver J, Dolan RJ. Morphing Marilyn into Maggie dissociates physical and identity face representations in the brain. *Nat Neurosci*. 2005;8(1):107-13.

Rugg MD, Mark RE, Walla P, Schloerscheidt AM, Birch CS, Allan K. Dissociation of the neural correlates of implicit and explicit memory. *Nature*. 1998;392(6676):595-8.

Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme; 1988.

Talairach J, Bancaud J, Szikla G. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie* 1974;20:1-240

Tanaka J, Farah M. Parts and wholes in face recognition. *Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experiment Psychology*. 1993;46, 225-245.

Tanaka J, Sengco J. Features and their configuration in face recognition. *Memory and Cognition*. 1997;25, 583-592.

Trautner P, Dietl T, Staedtgen M, Mecklinger A, Grunwald T, Elger CE, Kurthen M. Recognition of famous faces in the medial temporal lobe: an invasive ERP study. *Neurology*, 2004;63:1203-1208.

Sagiv N, Bentin S. Structural encoding of human and schematic faces: holistic and part-based processes. *J Cogn Neurosci*. 2001;13(7):937-51.

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

Sergent J, Signoret JL. Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cereb Cortex*. 1992;2(5):375-88.

Sergent J, Villemure JG. Prosopagnosia in a right hemispherectomized patient. *Brain*. 1989;112:975-995.

Sergent J. An investigation into component and configural processing underlying face perception. *British Journal of Psychology*. 1984;75, 221-242.

Schiltz C, Sorger B, Caldara R, Ahmed F, Mayer E, Goebel R, Rossion B. Impaired face discrimination in acquired prosopagnosia is associated with abnormal response to individual faces in the right middle fusiform gyrus. *Cereb Cortex*. 2006;16(4):574-86.

Schiltz C, Rossion B. Faces are represented holistically in the human occipito-temporal cortex. *Neuroimage*. 2006;32(3):1385-94.

Sorger B, Goebel R, Schiltz C, Rossion B. Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*. 2007;35(2):836-52.

Uttner I, Bliem H, Danek A. Prosopagnosia after unilateral right cerebral infarction. *J Neurol*. 2002;249:933-5.

Van Belle G, De Graef P, Verfaillie K, Busigny T, Rossion B. Whole not hole: expert face recognition requires holistic perception. *Neuropsychologia*. 2010;48(9):2620-9.

Vannucci M, Dietl T, Pezer N, Viggiano MP, Helmstaedter C, Schaller C, Elger CE, Grunwald T. Hippocampal function and visual object processing in temporal lobe epilepsy. *Neuroreport*. 2003;14(11):1489-92.

Wada Y, Yamamoto T. Selective impairment of facial recognition due to a haematoma restricted to the right fusiform and lateral occipital region. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;7:254-7.

Winston JS, Henson RN, Fine-Goulden MR, Dolan RJ. fMRI-adaptation reveals dissociable neural representations of identity and expression in face perception. *J Neurophysiol.* 2004;92(3):1830-9.

Young AW, Hellawell D, Hay DC. Configurational information in face perception. *Perception.* 1987;16:747-759.

Yovel G, Kanwisher N. Face perception: domain specific, not process specific. *Neuron.* 2004;44(5):889-98.

Abréviations

ECD : Ethyl cystéinate dimère

EEG : Electroencéphalogramme

EPI : Echo Planar Imaging

FFA : Fusiform Face Area

FRU : Face Recognition Units

FWHM : Full Width Half Maximum

IRM : Imagerie par résonance magnétique nucléaire

IRMf : Imagerie par résonance magnétique nucléaire fonctionnelle

MPRAGE : Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo

OFA : Occipital Face Area

PE : Potentiels évoqués

PEGV : Protocole d'évaluation des gnosies visuelles

PIN : Person Identity Nodes

pSTS : partie postérieure du sillon temporal supérieur

QI : Quotient intellectuel

SEEG : Stéréo-électroencéphalographie

SNR : Signal-to-Noise Ratio

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

SPM : Statistical Parametric Mapping

TE : Temps d'écho

TEP au FDG : Tomoscintigraphie par émission de positons au fluoro-déoxy-glucose

TPJ : Temporoparietal Junction

TR (en neuropsychologie) : Temps de réaction

TR (en IRMf) : Temps de répétition

VOSP : Visual Object and Space Perception Battery

Annexes

Annexe 1. Schéma d'implantation des électrodes intracérébrales de la patiente 1 (KV)

(des structures internes aux structures externes) :

Electrodes droites :

- Ca : fissure calcarine / cortex occipital latéral
- O : gyrus lingual / sillon occipito-temporal médial / sillon occipito-temporal latéral / gyrus occipital inférieur
- F : gyrus para-hippocampique / sillon occipito-temporal médial / sillon temporal inférieur
- TM : gyrus para-hippocampique / fissure collatérale (cortex péri-rhinal) / gyrus temporal moyen
- TB : cortex entorhinal / fissure collatérale (cortex péri-rhinal) / sillon temporal inférieur / gyrus temporal moyen
- B : hippocampe / fissure collatérale (cortex péri-rhinal) / gyrus temporal moyen
- S : pré-cuneus/ lobule pariétal inférieur
- T : planum temporal

Electrodes gauches :

- O' : gyrus lingual / sillon occipito-temporal médial / gyrus occipital inférieur
- F' : gyrus para-hippocampique / sillon occipito-temporal médial / sillon occipito-temporal latéral / sillon temporal inférieur
- B' : hippocampe / fissure collatérale (cortex péri-rhinal) / sillon temporal inférieur
- S' : pré-cuneus / lobule pariétal inférieur

Annexe 2. Schéma d'implantation des électrodes intracérébrales de la patiente 2 (CD)

(des structures internes aux structures externes) :

Electrodes gauches :

- O' : gyrus lingual / gyrus occipital inférieur
- P' : cunéus / gyrus occipital moyen
- L' : gyrus lingual / gyrus temporal inférieur
- F' : gyrus fusiforme / gyrus temporal inférieur
- S : pré-cuneus/ gyrus angulaire
- TB' : cortex entorhinal / gyrus temporal inférieur
- C' : hippocampe postérieur /
- B : hippocampe / gyrus temporal moyen
- A' : amygdale / gyrus temporal moyen

Electrodes droites :

- O : gyrus lingual / gyrus occipital inférieur
- F : gyrus fusiforme / gyrus temporal inférieur

Annexe 3. Retranscription de la conversation entre le médecin et KV durant la stimulation 7.

Médecin : Qui c'est ?

Présentation d'une photographie de Claudia Schiffer

KV : C'est Claudia Schiffer

Stimulation bipolaire entre les plots O7-O8 (1.8mA, train 5s, 50Hz) et présentation d'une photographie de Johnny Hallyday

Médecin : Et ça, c'est qui ?

KV : Alors là, par contre... Je...

Fin de la stimulation et présentation d'une photographie de Vanessa Paradis

Médecin : Et ça c'est qui ?

KV : Vanessa Paradis. Mais le phénomène a cessé. Mais pour le personnage précédent, la même chose qu'hier, c'est Johnny Hallyday.

Médecin : Et pourquoi ne l'avez-vous pas reconnu ?

KV : Parce qu'il s'est produit le même phénomène qu'avec vous sur cette chaise. Ce monsieur, notre cher Johnny national, s'est retrouvé avec un nez ici (*elle montre son front*) et les yeux ici, les oreilles (*elle montre son menton*). Ce n'est pas un problème de reconnaissance, c'est un problème, maintenant de quel mot...

Médecin : D'assemblage ?

KV : D'agencement... Je ne sais pas pourquoi mais l'information est traitée mais dans n'importe quel sens. Je reconnais bien une oreille, je reconnais bien le nez, mais pourquoi le nez n'est pas à sa place, je ne sais pas.

Annexe 4. Retranscription de la conversation entre le médecin et VK durant la stimulation 6.

Médecin : Je vais vous montrer des visages et vous allez me dire si vous les reconnaissez et de qui il s'agit. D'accord ?

KV : Oui

Médecin : Allez-y.

Présentation d'une photographie d'Alain Delon

KV : Portrait d'Alain Delon

Médecin : D'accord

Stimulation bipolaire entre les plots O7-O8 (1.2mA, train 5s, 50Hz) et présentation d'une photographie de Nicolas Sarkozy

KV : Je reconnais mais j'ai manifestement...

Fin de la stimulation

Médecin : Pouvez-vous me décrire comment était le visage ?

KV : J'ai reconnu clairement Nicolas Sarkozy mais avec une sensation étrange comme avec Mr Vignal qui était à côté de moi hier de ne plus pouvoir identifier le visage parce qu'une gêne, mais quelle gêne...

Médecin : Il avait l'air familier ?

KV : Oui.

Médecin : Et qu'est ce qui faisait qu'il était familier ?

KV : J'ai envie de dire son nez... Les yeux, le nez... La partie centrale, sinon les contours non...

Médecin : Les contours étaient flous, les yeux, le nez étaient familiers...

KV : Pas question d'être flous... J'avais surtout l'impression de clairement connaître cet homme, et en me concentrant, j'ai reconnu ses yeux. Ensuite en descendant, j'ai vu son nez, mais comme ça, le nom ne m'est pas venu car je n'assimilais pas le visage dans son ensemble.

Médecin : Donc il y avait un sentiment de familiarité mais qui ne vous permettait pas de le reconnaître et c'est en vous concentrant sur le détail de ses yeux puis de son nez, vous avez en quelque sorte scanné son visage, élément par élément, et ça vous a permis de le reconnaître.

Mais vous n'aviez pas une vision d'ensemble du visage.

KV : Pas de vision d'ensemble ! Voilà, pas de vision d'ensemble...

Focal cortical stimulation of a right face-sensitive inferior occipital area causes transient perceptive prosopagnosia

Jacques Jonas¹, Laurent Koessler², Médéric Descoins^{3,4}, Sophie Colnat-Coulbois⁵, Mathilde Sauvée¹, Maxime Guye^{3,4}, Jean-Pierre Vignal^{1,2}, Hervé Vespignani^{1,2,6}, Bruno Rossion⁷, Louis Maillard^{1,2}

¹Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

²Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN - UMR 7039), Nancy Université, CNRS, Nancy, France

³INSERM U751 Epilepsie & Cognition, Marseille, France

⁴Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), UMR CNRS 6612, Marseille, France

⁵Service de Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France

⁶Faculté de Médecine de Nancy, Nancy Université, Nancy, France

⁷Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium

Abstract

We report the first case of transient prosopagnosia with a disturbance in perceptual encoding of faces, induced specifically by intra-cerebral stimulation of a functionally defined face-sensitive area of the right inferior occipital gyrus. This provides evidence that this area is necessary for normal face perception as part of a bilateral occipito-temporal network and especially for structural encoding of faces.

Face recognition is an extremely important and complex social function that appears to be subtended by a large set of widely distributed bilateral brain areas in man¹, with a dominance of the right hemisphere. Despite decades of research, important debates about the neural basis of this function remain, most importantly the relative spatial distribution of this function. Here we report the first case of transient impairment in face recognition – prosopagnosia – induced specifically by intra-cerebral stimulation of a functionally defined face-sensitive area of the right inferior occipital gyrus.

This 32-year-old right-handed woman (K.V.) has rare medically intractable right occipital epilepsy related to a focal cortical dysplasia involving the inferior occipital gyrus. She has never complained about difficulties in individualizing familiar faces during or after seizures. Neuropsychological evaluations revealed a normal performance on intellect, memory, visual perception, and most importantly face perception and recognition as shown by normal Benton face recognition test, normal face inversion effect² (see Supplementary Fig. 1) and composite effect³ (see Supplementary Fig. 2). Intracerebral electrodes were implanted to record seizures and to perform focal electrical stimulation in order to define epileptogenic and functional zones. During stimulations of right and left occipito-temporal contacts (biphasic pulse; 50 Hz train of 5 s; from 1 to 1.8 mA), she was asked to name previously correctly recognized famous faces and objects.

Six of seven bipolar stimulations including the contact O7 (O6-O7 and O7-O8; Fig. 1) located within the inferior occipital gyrus reproducibly induced transient prosopagnosia. The epileptic zone and the focal cortical dysplasia were respectively located 2 cm and 0.5 cm medially to O7. Immediately upon termination of the stimulation, the patient was able to recognize all the faces and to give their correct names. Afterwards, she spontaneously stated for example: *“I wasn’t able to recognize that face”*. Stimulations at this site never produced visual distortions, deficit in object recognition or epileptic discharges. When present, after-

discharges were always limited to the immediate vicinity of the stimulated site (contacts O8 and O9). Electrical stimulation of all other contacts and electrodes did not elicit prosopagnosia.

For five out of six stimulations producing transient prosopagnosia, she spontaneously and reproducibly reported two types of face perception deficits concomitantly or separately for a given stimulation. First, she described a disturbance in perceiving the spatial relationship of facial elements ($n = 1, 3, 4, 7$). Although she said that she was able to perceive the internal features of faces, she saw these facial features in disarray. She stated: *“the mouth was located instead of the front and the nose instead of the mouth”, “I don’t know why the nose wasn’t in its place”, “the facial elements were mixed”, “it’s an arrangement problem”* (see Supplementary Video 1). Second, she reported that she was unable to perceive the face as a whole ($n = 1, 3, 6$). She stated: *“the face does not appear to me as a single entity”, “the overview of the face is not accessible”, “the name didn’t come to me because I didn’t assimilate the face as a whole”* (see Supplementary Video 2). She never reported such distortion for non-face objects presented.

Figure 1 shows face-specific brain regions that were mapped using both intracerebral evoked potentials and blocked design fMRI by contrasting responses to unknown faces and objects (statistical significance respectively assessed with a two-tailed t-test with a $P < .05$ and a one-tailed t-test with a $P < .01$). A N170 face-specific potential (larger N170 amplitude for faces than for objects), as observed previously both on the scalp and intracerebrally^{4,5}, was recorded at the stimulation site O7. As shown by the fMRI activations, this site was located exactly within the most posterior face-sensitive area of the human right occipital gyrus⁶ (OFA), an area whose critical role and specific face processing function is heavily debated^{7,8}. We also found a N170 face-specific potential at the site F6, located within the well-known right fusiform face area⁹ (FFA). However, its stimulation did not evoke any prosopagnosia.

Focal stimulation of the right inferior occipital gyrus elicited a specific and reproducible transient prosopagnosia associated with a disturbance in perceptual encoding of faces, more specifically holistic/configural perception¹⁰ (integration of multiple facial elements into a whole). Transient impairment in face-name association^{11,12} (“person or face anomia”) induced by electric stimulations of right ventral temporal cortex was previously reported, as well as general perceptual deficits^{11,12} (distortion of any viewed image). However, here we observed for the first time that cortical stimulation of a functionally defined area in fMRI can elicit a face-specific impairment, of perceptual nature, which appears to correspond to a defect in holistic/configural perception. High frequency cortical stimulation is thought to evoke experiential phenomena through disruption of neural function near the stimulating electrode. In the case reported here, the average coordinate of the stimulated region, and most importantly the fMRI and electrophysiological mapping provide decisive evidence that the disrupted functional area is the right OFA. The critical role of the FFA for face perception has been much emphasized, neglecting the possible role of more posterior regions such as the OFA⁹. Our stimulation findings provide evidence that the right OFA is necessary for normal face perception as part of a bilateral occipito-temporal network of face-sensitive areas^{1,13}. Within this network, our results points to a role of this posterior face-sensitive area in holistic/configural processing⁸, a fundamental function of face recognition in humans.

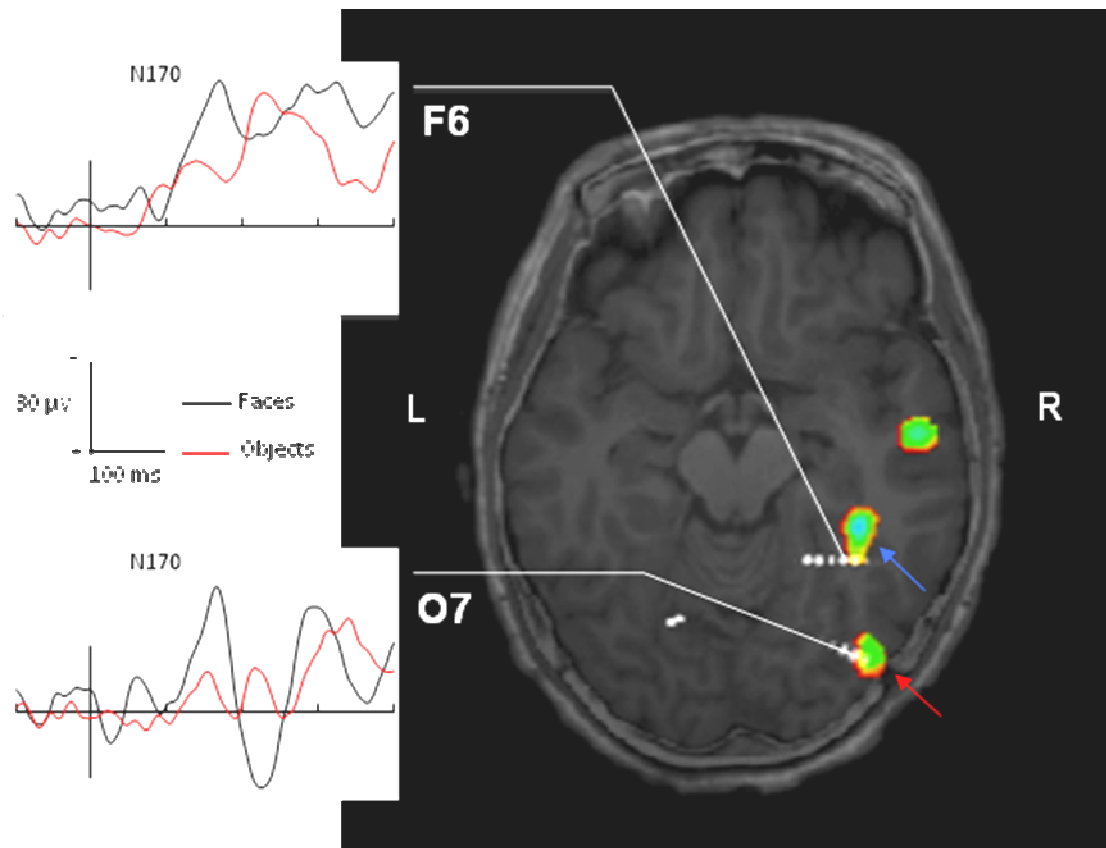


Figure 1. Fusion between fMRI and post-operative CT-scan. Functional MRI emphasized classical face-selective regions in the right inferior occipital gyrus (BA19, right OFA, red arrow, Talairach coordinates: $x=35$, $y=-72$, $z=-10$), in the right fusiform gyrus (BA37, right FFA, blue arrow, Talairach coordinates: $x=33$, $y=-34$, $z=-10$), and also in the right anterior part of the superior temporal sulcus¹⁴. Face-specific intracerebral potentials were recorded face-specific around 170 ms post-stimulus (N170) on two contacts, O7 (Talairach coordinates: $x=31$, $y=-72$, $z=-9$) and F6 (Talairach coordinates: $x=28$, $y=-45$, $z=-9$), respectively located within the right OFA and the right FFA. Electric bipolar stimulations including O7 elicit transient prosopagnosia associated with perceptual (holistic/configural) face processing impairments.

References

1. Haxby, J.V., Hoffman, E.A., & Gobbini, M.I. Trends Cogn. Sci. 4, 223–233 (2000).
2. Busigny, T. & Rossion, B. Cortex. 46, 965–981 (2010)
3. Busigny, T., Joubert, S., Felician, O., Ceccaldi, M. & Rossion B. Neuropsychologia. 4, 4057–4092 (2010).
4. Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E. & McCarthy, G. J. Cogn. Neurosci. 8, 551-565 (1996).
5. Halgren, E. *et al.* J. Physiol. Paris.88, 1–50 (1994).
6. Pitcher, D., Walsh, V., & Duchaine, B. Exp. Brain. Res. 209, 481–493 (2011).
7. Pitcher, D., Walsh, V., Yovel, G., & Duchaine, B. Curr. Biol. 17, 1568–1573 (2007).
8. Rossion, B. Neuroimage. 40, 423–426 (2008).
9. Kanwisher, N., McDermott, J. & Chun, M.M. J. Neurosci. 17, 4302–4311 (1997).
10. Farah, M.J., Wilson, K.D., Drain, M. & Tanaka, J.N. Psychol. Rev. 105, 482–49 (1998).
11. Allison, T., McCarthy, G., Nobre A., Puce, A. & Belger, A. Cereb. Cortex. 4, 544–554 (1994).
12. Puce, A., Allison, T., & McCarthy, G. Cereb. Cortex. 9, 445–458 (1999).
13. Rossion, B. *et al.* Brain. 2003. 126, 2381–2395 (2003).
14. Winston, J.S., Henson, R.N., Fine-Goulden, M.R. & Dolan, R.J. J. Neurophysiol. 92, 1830–1839 (2004).

FAMILIARITY AND RECOLLECTION PROCESSES
SUBSERVE IMPLICIT AND EXPLICIT FAMOUS FACES
RECOGNITION. A SCALP ERP STUDY

**Médéric Descoins^{1,2*}, Jacques Jonas^{1,2*}, Patrick Marquis^{1,2},
Patrick Chauvel^{1,2,3} and Catherine Liégeois-Chauvel^{1,2,3}**

¹INSERM, U751, 13005 Marseilles, France

²Aix-Marseille Université, 13005 Marseilles, France

³Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Timone, 13005 Marseilles, France

*M Descoins and J Jonas contributed equally to the study.

Corresponding author: M Descoins,

Email:mederic.descoins@gmail.com

Key words: EEG, ERP, famous face, recognition, implicit, explicit, memory, familiarity, recollection

Abstract

The purpose of this study was to identify and analyze concomitant with explicit and implicit processes involved in face recognition and their relationship with familiarity and recollection recognition processes. Scalp event-related potentials (ERPs) were recorded in healthy subjects during gender categorization and explicit recognition tasks on famous and unknown faces. Using statistical (PLS analysis) and recording (high-density EEG) methods with high spatial and temporal resolutions, face recognition effects were found within N400 and P600 component time windows with striking differences across tasks. Implicit face recognition was reflected by a specific posterior N400 effect. Explicit face recognition effects were reflected by a frontal N400 effects followed by a parietal P600 effect which was found earlier, larger and longer than the one found in the implicit condition. Our results therefore show that posterior N400 and parietal P600 effects were crucially involved in implicit and explicit face recognition respectively. Their ERP patterns and their temporal differences account for qualitatively distinct memory processes subserving implicit and explicit face recognition, namely familiarity and recollection. These results reinforce dual-models of recognition memory and the roles of perirhinal and hippocampal systems in face recognition.

1 Introduction

The ability to recognize familiar persons is a fundamental skill of our social interactions. Two experiences of face recognition could happen to everyone in daily life if a familiar person was not expected in a given context: you retrieved contextual details and are able to “mentally travel” back to the time when you last encountered her/him or no contextual information is retrieved and it is not clear where the person was previously encountered. The first of these two experiences is described as recollection, the second one as familiarity. These two separable processes, familiarity and recollection, have received a lot of interest in the memory literature and have led to the dual model of recognition memory, familiarity involving mainly perirhinal cortex whereas recollection involves retrieving specific contextual information about a prior learning episode involving hippocampus activity (Brown and Aggleton, 2001). An alternative model (single-process model) argues that familiarity is simply sub-threshold recollection, both associated with the hippocampus and the perirhinal cortex (Squire et al. 2007).

Many studies have been focused on trying to disentangle the different processes related to memory recognitions (Rugg and Curran, 2007, Paller et al., 2007) by teasing apart those involved in familiarity from those involved in recollection using event related potentials (ERPs). They have found a mid frontal effect (300-500 ms) linked to familiarity, known as FN400 elicited by faces and a left parietal old/new effect (500-700 ms) related to recollection (Bentin and Douell, 2000, Boehm et al., 2005, Curran and Hancock, 2007, Eimer, 2000, Guillem et al. 2001, Münte et al., 1997, Saavedra et al., 2010, Trenner et al., 2004).

Face recognition relies, however, on a spatio-temporal dynamic process that takes place through the establishment of a complex set of local and distributed processes as shown by intracerebral recordings of evoked potentials (Allison et al., 1999, Barbeau et al., 2008, Dietl

et al., 2005, Halgren et al., 1994a, 1994b, MacCarthy et al., 1999, Puce et al., 1999, Trautner et al., 2004). In an explicit face recognition paradigm (famous vs. unknown faces), Barbeau et al. (2008) showed different electrophysiological signatures in the perirhinal cortex and the hippocampus, i.e. a double negativity peaking at 240-360 ms in the perirhinal cortex and a prominent positivity at 480 ms in the hippocampus. Functional neuroimaging studies have demonstrated that the recognition of famous faces as compared to unfamiliar faces activates medio-temporal regions in either implicit or explicit recognition paradigm (Bernard et al., 2004, Kapur et al., 1995, Leveroni et al., 2000, Sergent et al., 1992). Furthermore, Elfgren et al. (2006) showed that the person identification task preferentially elicited increased activity in hippocampus whereas the incidental recognition of famous faces (gender classification task) produced increased activity in the perirhinal cortex.

Using this design with famous faces as stimuli, we addressed the question whether and to what extent famous faces recognition imply familiarity and recollection processes depending on the implicit or explicit task context. Although famous persons correspond to a semantic concept, it has been shown that semantic memory associated to famous faces involves an episodic component (Wescott et al., 2003). Indeed, using famous persons' names, Wescott et al. (2003) showed some semantic concepts (e.g. some famous people) are more likely than others to be associated with specific personal memories and that these self-centered relevant aspects of semantic concepts pertain to episodic memory. Subjects were presented a sequence of famous and unknown faces. In the implicit condition they were asked to perform a gender categorization, whereas in the explicit condition, they were requested to perform a recognition judgment. The gender categorization of faces has already been used to orient subjects toward visually-derived information processing to prevent recollection and voluntary recognition processes (Elfgren et al., 2006, Guillem et al., 2001). In contrast,

explicit recognition tasks on faces have been shown to favor strategic processes acting as a cue for recollection (Guillem et al., 2001).

We recorded ERPs during famous face recognition implicit and explicit task throughout a high-density EEG (60 electrodes) and with statistical results analysis methods providing a temporal resolution of 1 ms (PLS). We further discuss the results in light of recollection and familiarity –based recognition theory.

2 Materials and Methods

2.1 Subjects

ERPs were recorded in 14 right-handed healthy adults (mean age = 27.7 ± 9.1 years, 8 men). Informed consent was obtained in accordance with the University Hospital of Marseille institutional review board recommendations.

2.2 Experimental Procedure

The material consisted of 200 gray scale photographs of faces, divided in 100 famous and 100 unknown faces. Male and female faces were equally represented (50 men and 50 women in each category). The famous faces were photographs of celebrities like politicians, actors, TV speakers or athletes. All faces showed a frontal view with a neutral background. Presented faces showed neutral or mildly positive expressions. Mean luminance of famous and unknown face photographs was equivalent.

The procedure was divided in 2 successive tasks. In the gender task, subjects were shown the 200 faces and were asked to perform a gender categorization that is, to indicate whether a face was representing a female or a male. There was no instruction to pay attention to fame in the gender task. In the recognition task, subjects were shown the same 200 faces and were asked to perform a recognition judgment that is, recognize famous faces from unknown faces. The gender task was always performed first in order to avoid contamination by the explicit memory instructions of the recognition task. The subjects were instructed to respond as quickly and as accurately as possible pressing “female” or “male” keys in the gender task and “known” or “unknown” keys in the recognition task. The subjects responded with the first two fingers of the right hands. At the end of the procedure, a recall test was performed. The 100 famous faces were subsequently presented to the subjects and they were

asked to name them, and if they could not, to describe them (occupation, biographical information, contextual information about when or where they have previously met the face, e.g. TV, cinema). They were also asked if they had recognized famous faces during the gender task.

Participants were seated in an electrically shielded and sound- and light-attenuated room, facing a display monitor (70 cm in front of the subject). Faces were presented on the center of the screen with an angular size of about $6^\circ \times 6^\circ$ in a random order using E-Prime v1.1 software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, USA). Accuracy of the visual stimulus delivery and the trigger simultaneously recorded with the EEG was controlled using a photodiode placed on the screen. As shown in Figure 1, a single trial consisted in the following sequence: fixation point (1000-1700 ms), face presentation (396 ms), and black screen (2000 ms).

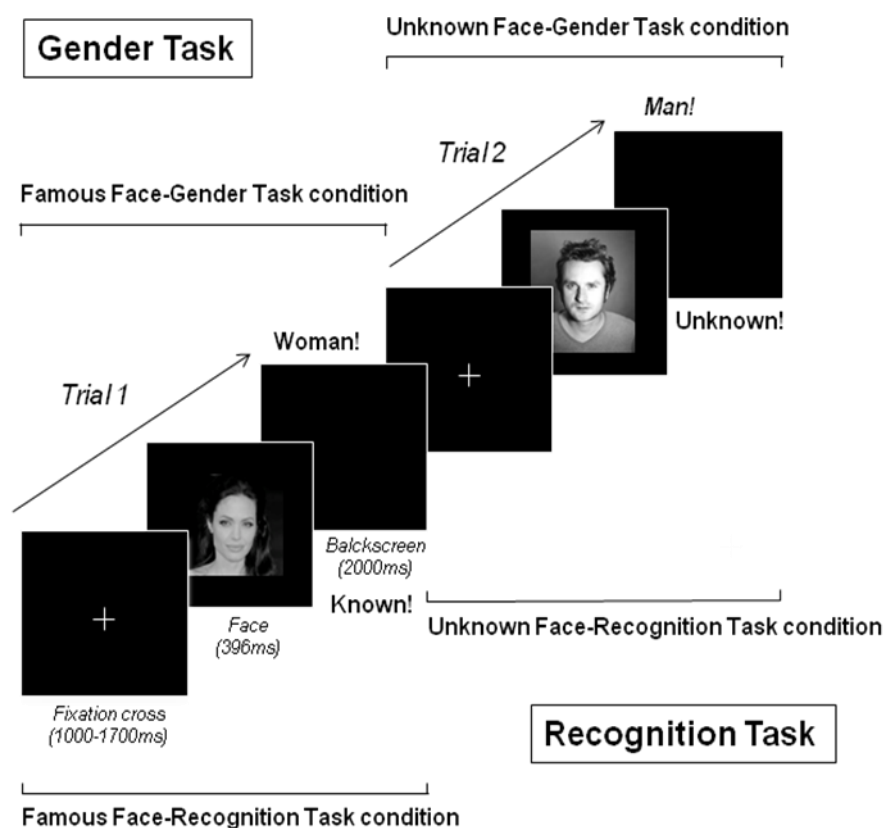


Figure 1. Schematic representation of trial sequences. Above the sequences are represented the two experimental conditions of the gender task (famous faces in the gender task, unknown faces in the gender task).

Below the sequences are represented the two experimental conditions of the recognition task (famous faces in the recognition task, unknown faces in the recognition task). The famous face represented here is the actress Angelina Jolie.

2.3 EEG Recordings and Data Processing

EEG was recorded using BrainAmp amplifiers and BrainRecorder software (Brain Products GmbH, Munich, Germany) from an EEG cap (Quik-Cap, Compumedics Neuroscan, Charlotte, USA) with 60 scalp electrodes placed according to the International 10-10 system and referenced to the right mastoid (bandwidth = 0.1-200 Hz, sampling rate = 1000 Hz). Horizontal EOG was recorded from electrodes at the outer canthi of both eyes; vertical EOG was recorded from electrodes above and below the right eye. Scalp electrode impedances were kept below 5 k Ω .

Off-line processing of EEG data was performed with BrainVision Analyzer® software (Brain Products GmbH, Munich, Germany). Continuous EEG data were filtered digitally (0.5-35 Hz, 12dB/oct). Eye blinks artifacts were isolated and removed using an independent component analysis (Fast ICA algorithm). Epochs were created beginning 1000 ms before stimulus onset and lasting until 2500 ms post-stimulus. Channels of epochs containing artifacts were individually removed using a semi-automatic thresholding of potential values. Only the relevant epochs corresponding in both tasks to correct answers were kept for the analysis. ERPs to famous and unknown faces correctly identified in the recognition task were averaged separately in both tasks. A baseline correction was applied between -800 ms and -100 ms. Grand-average ERPs were computed for 4 conditions: famous faces in the gender task, unknown faces in the gender task, famous faces in the recognition task, and unknown faces in the recognition task.

2.4 Statistical Analysis

The ERP statistical analysis was conducted using the multivariate mean-centering Partial Least Square (PLS) analysis, using PLS software from the Rotman Research Institute. Use of PLS allows to consider an entire dataset (i.e., all conditions across all electrodes and latencies) in a single analysis. The main output from PLS analysis consists of a set of latent variables (LV's). Each LV represents one contrast between the four experimental conditions (famous faces in the gender task, unknown faces in the gender task, famous faces in the recognition task, unknown faces in the recognition task) together with the corresponding pattern across electrodes and latencies (electrode saliences), which optimally expresses the contrast. The significance of LV's is estimated using permutation tests, which randomly reassigns conditions within participants. For each significant LV, the corresponding electrode saliences are further tested for stability across participants by bootstrap resampling of participants. These 2 resampling methods provide complementary information of the statistical strength of the task effects and the reliability of the corresponding regional contributions (Lobaugh et al., 2004). We performed 1,000 permutation tests per analysis and the significant threshold was set at 0.05. The standard error estimates of the electrode salience from the bootstrap tests are used to determine those time points (1 time point corresponding to 1 ms) of ERP waveforms that show reliable experimental effects across subjects. Therefore, the bootstrap test of the electrode saliences provides the observation of a reliable effect with a 1 ms temporal resolution range. This estimation was done through 200 bootstrap samples. We only considered ERP amplitude differences significant that were present for 10 or more consecutive time points (Barbeau et al., 2008). PLS analyses were computed for all scalp electrodes across a time window from 0 to 800 ms after stimulus onset.

Grand-averages were analyzed in two steps. First PLS analyses were computed to characterize implicit and explicit face recognition effects and famous and unknown faces second presentation effects. Implicit and explicit face recognition effects were determined by comparing famous to unknown faces ERPs in the gender task and in the recognition task, respectively. PLS was therefore computed separately for the gender task (conditions and unknown faces in the gender task) and the recognition task (conditions famous faces and unknown faces in the recognition task). Famous and unknown faces second presentation effects were determined by comparing the first presentation ERPs during the gender task to the second presentation ERPs during the recognition task for famous faces and unknown faces, respectively. PLS was therefore computed separately for the famous faces (conditions famous faces in the gender task and in the recognition task) and the unknown faces (conditions unknown faces in the gender task and in the recognition task). In a second time, to better characterize ERP differences between conditions, temporal and amplitude variables extracted from PLS and ERP results were analyzed by ANOVA. ERP difference onsets (effect onsets) and durations (effect durations) at each electrode were set using the bootstrap test by determining time occurrences of first reliable time-points and time-periods of consecutive reliable time-points respectively within a given time window. ERP difference sizes (effect sizes) at each electrode were set by determining absolute maximal values of subtractions within statistically reliable time-ranges. Further ANOVA analyses (MATLAB, The Math-works, Inc) were performed on ERP difference onsets, durations and sizes. For all ANOVA analyses, the significant threshold was set at 0.05 and *post hoc* pairwise comparisons were performed only if significant with a Holm-Sidak correction for multiple comparisons.

3 Results

3.1 Behavior

Mean correct responses and reaction times for famous faces and unknown faces in both tasks are shown in Table 1. Data were submitted to a two-way ANOVA analysis with factor of task (gender/recognition) and material (famous faces/unknown faces). A Fisher transformation was applied on mean correct responses before statistical analysis. There were no significant task effect ($F_{(1, 14)}=1.46$, n/s ; $F_{(1, 24)}=0.13$, n/s), no significant material effect ($F_{(6, 14)}=0.6$, n/s ; $F_{(1, 24)}=0.3$, n/s) and no significant task $\times$ material interaction effect ($F_{(6, 14)}=0.44$, n/s ; $F_{(1, 24)}=0.26$, n/s) for mean correct responses and reaction times respectively.

All subjects reported that they recognized famous faces among faces that were presented during the gender task.

Table 1. Behavioral results. Means and standard deviations of correct responses and reaction times presented for famous and unknown faces in the two experimental tasks.

Behavioral Variables	Gender Task		Recognition Task	
	Famous F.	Unknown F.	Famous F.	Unknown F.
Correct Responses (%)	94.1 (± 9.5)	93.6 (± 9.5)	86 (± 9.4)	95.4 (± 5.4)
Reaction Times (ms)	797 (± 189)	792 (± 193)	770 (± 170)	856 (± 212)

3.2 Event-Related Potentials

Figure 2 shows the grand average ERPs recorded during the gender and recognition tasks respectively. In both tasks, unknown and famous faces generated P1 and N170 waves that were largest over the bilateral occipito-temporal electrodes. After the early “face” responses, the ERPs exhibited a double negativity recorded over the fronto-temporo-central electrodes peaking respectively at 250 ms (N250) and 400 ms (N400) and a late positive

component recorded over centro-parietal sites between 500 and 800 ms and peaking at 600 ms (P600).

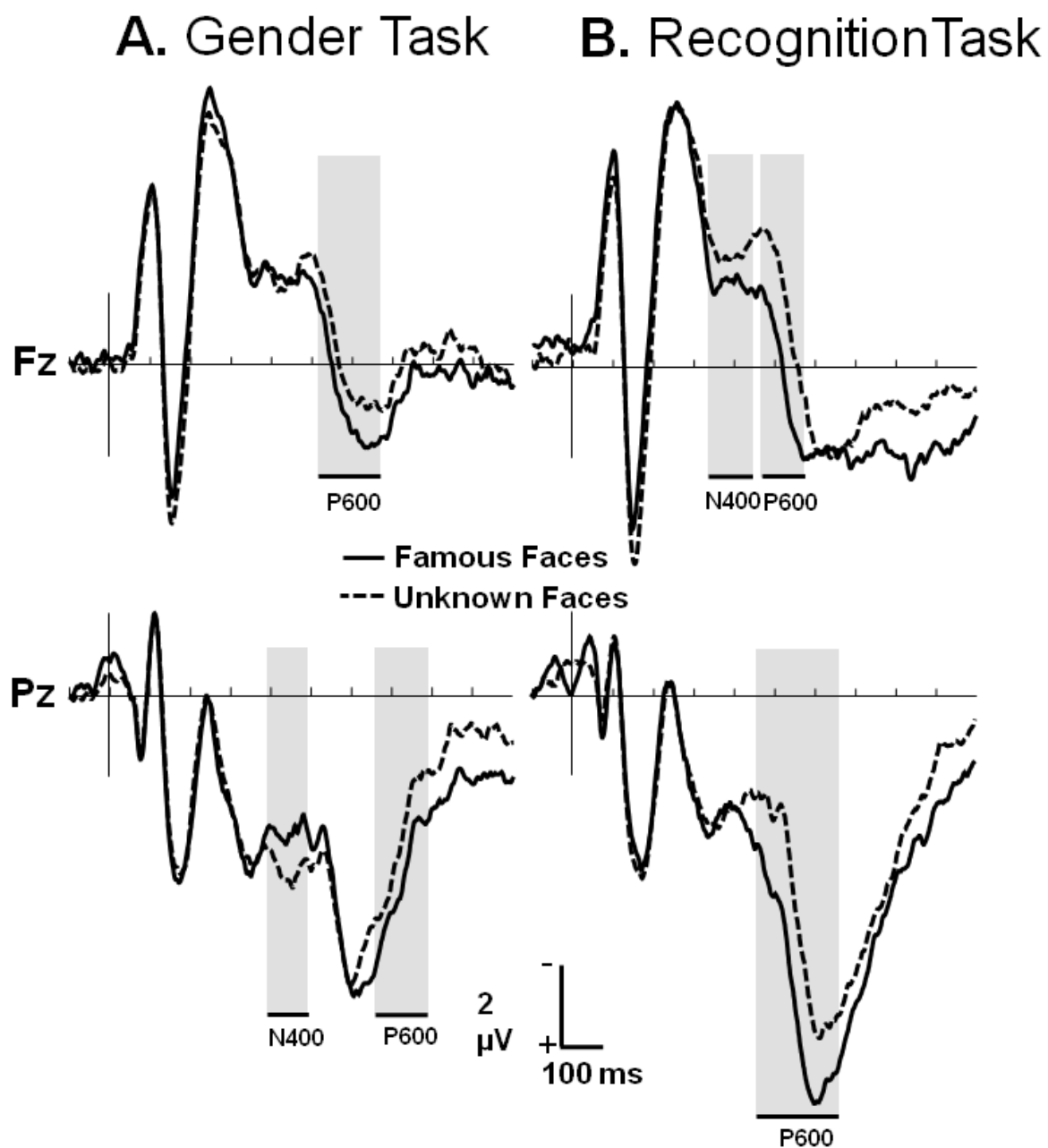


Figure 2. ERPs elicited in the gender and in the recognition tasks. ERPs are shown for midline frontal and parietal electrode, for famous faces and unknown faces in the gender (A.) and recognition tasks (B.). Grey zones

indicate time periods for which bootstrap tests of electrodes saliences showed reliable differences between famous and unknown faces ERPs

3.2.1 Implicit and Explicit Face Recognition Effects

Implicit and explicit face recognition effects on ERPs were quantified using PLS on the whole epochs across all electrodes by computing famous and unknown faces contrasts in the gender task and in the recognition task respectively. The results from the PLS analysis indicated differences between famous and unknown faces in both tasks emerged (LV1, $p < 0.05$). No significant difference between famous and unknown faces ERPs was shown within time windows of early components (P1, N170, N250) whatever the task. Only a significant difference in amplitude was observed within N400 and P600 time windows (330-450 and 450-800 ms respectively) in both tasks. ERPs elicited by famous faces were more negative in the N400 time window than those elicited by unknown faces in gender task and the reverse in the recognition task (see Pz and Fz in Figures 2A and 2B respectively). Larger amplitude for famous faces than for unknown faces is found in the time window of P600 for both tasks. Interestingly, a topographic difference of these effects is observed according to the task.

3.2.1.1 N400

Figure 3 shows scalp distribution maps of differences in /famous faces/-minus-/unknown faces/ potentials within N400 time window for both tasks. A significant difference was observed over bilateral parieto-occipital electrodes (posterior N400 effect) in the gender task whereas this difference was restricted over prefrontal electrodes (frontal N400 effect) in the recognition task. The spatial distribution of these effects suggests a differential involvement of network underlying face processing according to the tasks.

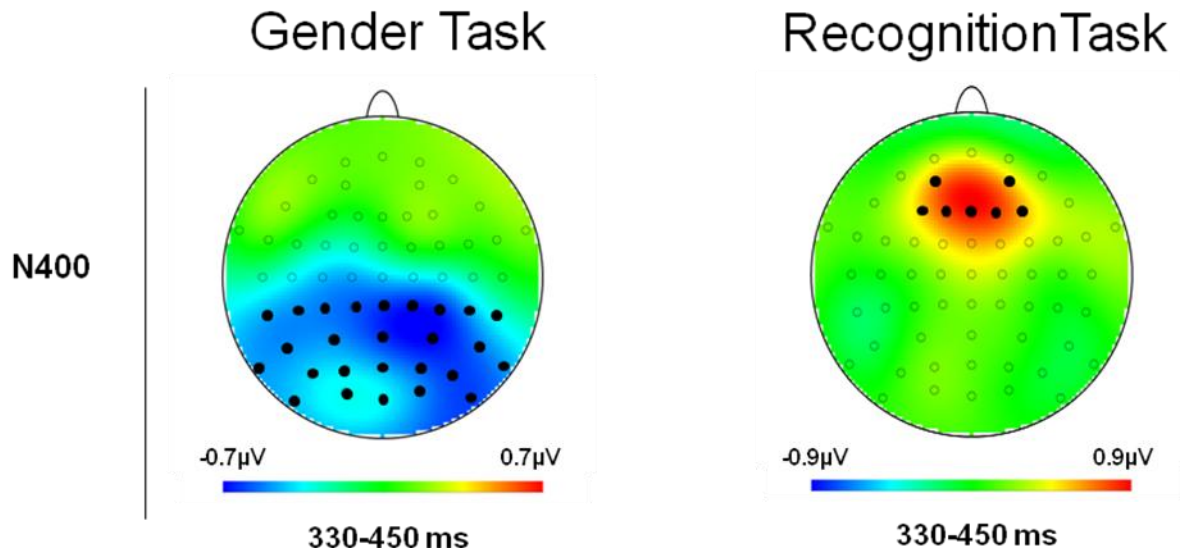


Figure 3. Face recognition effects within N400 time window. Topographic distributions of subtractions between famous and unknown faces ERPs in the gender task and in the recognition task within N400 time window. The front of the head is at the top of each map and the left hemisphere is on the left-hand side. The scale bars indicate the range of activity and are plotted separately for each map. Black dots indicate which electrodes showed face recognition effects that were considered reliable by the bootstrap test of the electrode saliences within N400 time window (in the gender task: Oz, O2, O1, POz, PO10, PO9, PO8, PO7, PO4, PO3, Pz, P10, P9, P8, P7, P4, P3, CPz, CP6, CP5, CP4, CP3, CP2, CP1, TP8, TP7; in the recognition task: Fz, F4, F3, F2, F1, AF4, AF3, Fpz).

3.2.1.2 P600

As shown in Figure 4, two temporally and spatially distinct face recognition effects were observed in the gender task whereas a single widespread effect was seen in the recognition task. In addition, to statistically assess these differences, we performed two-way ANOVA analysis with factors of task (gender task/recognition task) and location (frontal/parietal) on face recognition effect onsets, durations and sizes extracted from PLS and ERPs results (see Table 2 for a complete view of data and statistical effects). The frontal and parietal locations were defined by the overlapping anterior and posterior electrodes showing a face recognition effect across tasks (frontal: AF3, FCz, FC1, FC2, Fz, F1, F2, F3, F4; parietal: CPz, CP1, CP2, CP3, Pz, P3, P4, POz, PO4).

Table 2. Means onset, duration and amplitude of faces recognition effects within P600 time window for gender and recognition tasks, and frontal and parietal locations. The last column presents the statistical ANOVA results of the effect T: Task (Gender vs Recognition), L: Location (Frontal vs Parietal) and Task by Location interaction: TxL.

Variables	Gender Task		Recognition Task		Effects
	Frontal	Parietal	Frontal	Parietal	
Effect Onsets (ms)	551±49	643±13	468±13	479±17	T: $F_{(1, 32)}=186.99, p<0.001$ L: $F_{(1, 32)}=19.36, p<0.001$ TxL: $F_{(1, 32)}=31.43, p<0.001$
Effect Durations (ms)	116±48	144±24	97±12	195±16	T: $F_{(1, 32)}=2.87, n/s$ L: $F_{(1, 32)}=42.21, p<0.001$ TxL: $F_{(1, 32)}=13.22, p<0.001$
Effect Sizes (µV)	1.13±0.09	1.27±0.11	1.98±0.28	2.68±0.21	T: $F_{(1, 32)}=316.63, p<0.001$ L: $F_{(1, 32)}=43.39, p<0.001$ TxL: $F_{(1, 32)}=19.59, p<0.001$

As shown in Figure 4A, in the gender task two reliable effects were seen successively: a first one defined as the frontal P600 effect arising over the frontal electrodes and a second one defined as the parietal P600 effect localized over the posterior electrodes. As shown in figure 5, these two P600 effects were not significantly different in duration (mean=130 ms) and size (mean=1.2 µV) but were different in onset (551±49 ms vs. 643±13 ms; $p<0.001$).

The figure 4B shows a widely centro-parietal and frontal face recognition effect over the entire P600 time window in the recognition task. However, PLS and ANOVA analysis revealed as in the gender task two P600 components effects but with a different pattern characteristics. As shown in the figure 5, the frontal and parietal P600 occurred earlier and simultaneously (mean=473 ms) but ANOVA interaction analysis revealed that the parietal P600 effect amplitude was greater and longer compared to the frontal P600 (size: 2.68±0.21 µV vs. 1.98±0.28 µV, $p<0.001$; duration: 195±16 ms vs. 97±12 ms, $p<0.001$). This parietal P600 effect in the recognition task was found was earlier, longer and larger than in the gender task (figure 5).

To sum up, ANOVA analyses of face recognition effects within P600 time window pointed up two main results. Firstly, frontal P600 and parietal P600 effects were shown to be distinct in the gender task as observed by their different topographies and onsets. Secondly, in recognition task, an earlier, stronger and longer parietal P600 effect is observed, overlapping the frontal one suggesting a similar underlying process in both tasks but emphasized by the active recognition.

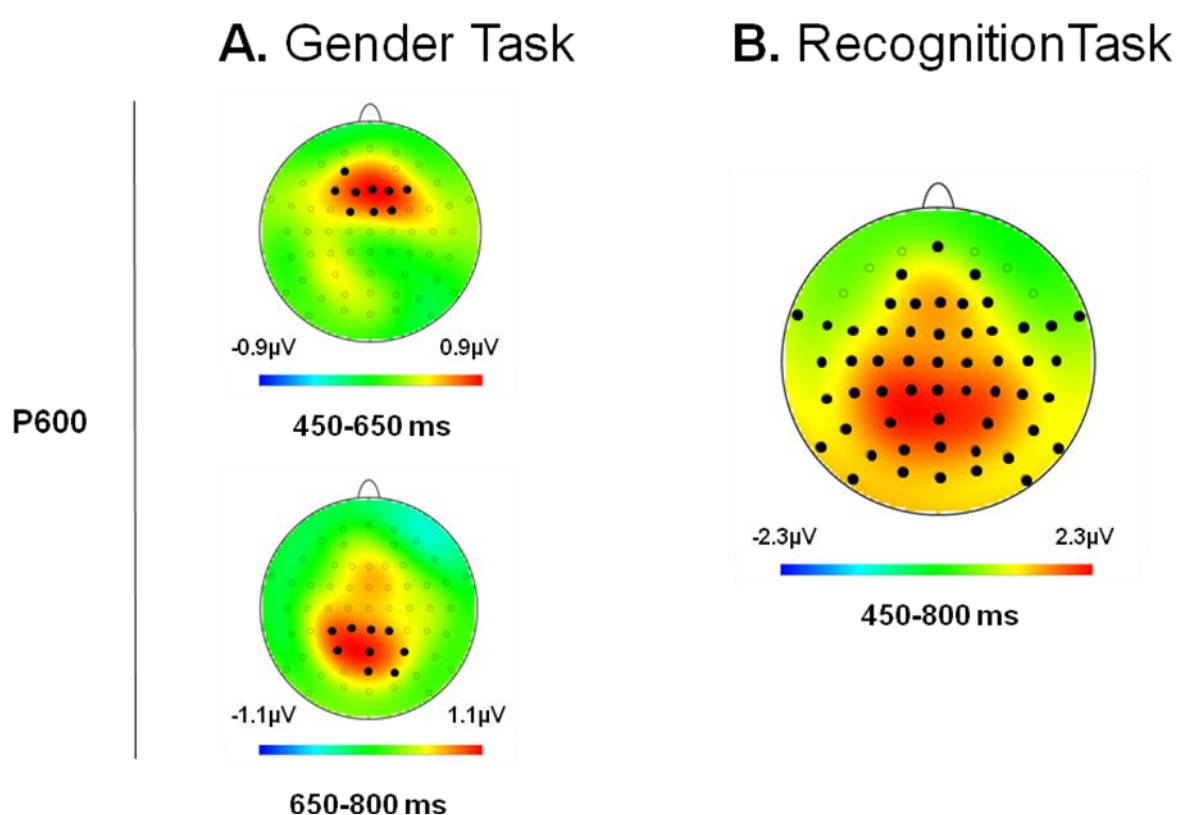


Figure 4. Face recognition effects within P600 time window. Topographic distributions of subtractions between famous and unknown faces ERPs in the gender task (A.) and in the recognition task (B.) within P600 time window. The front of the head is at the top of each map and the left hemisphere is on the left-hand side. The scale bars indicate the range of activity and are plotted separately for each map. Black dots indicate which electrodes showed face recognition effects that were considered reliable by the bootstrap test of the electrode saliences within the P600 time window (in the gender task from 450 to 650 ms: FCz, FC2, FC1, Fz, F4, F3, F2, F1, AF3; in the gender task from 650 to 800 ms: Pz, P3, CPz, CP3, CP2, CP1, Pz, P4, P3, POz, PO4; in the recognition task from 450 to 800 ms: Oz, O2, O1, POz, PO10, PO9, PO8, PO7, PO4, PO3, Pz, P10, P9, P8, P7, P4, P3, CPz, CP6, CP5, CP4, CP3, CP2, CP1, TP8, TP7, Cz, C6, C5, C4, C3, C2, C1, T8, T7, FCz, FC6, FC5, FC4, FC2, FC1, FT9, FT8, FT7, Fz, F4, F3, F2, F1, AF3, AF4, Fpz).

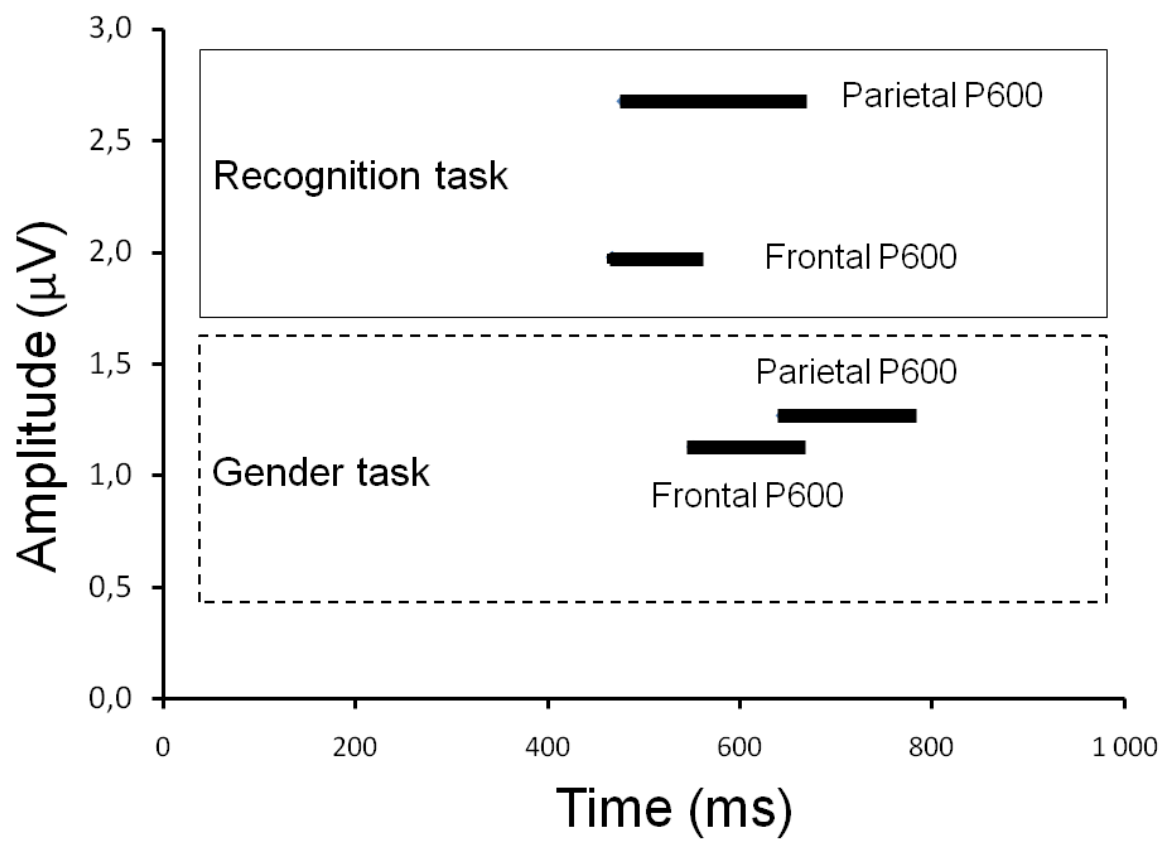


Figure 5. Graphical representation of mean onsets, durations and amplitude of face P600 frontal and parietal recognition effects for gender and recognition tasks.

3.2.2 Famous and Unknown Face Second Presentation Effects

PLS analyses revealed a specific different spatio-temporal distribution of ERPs amplitude according to the first and second presentations (LV1, $p < 0.05$) for the famous and unknown faces. Significant amplitude ERP differences were observed only within P600 time window (450-800 ms) in both tasks. No significant difference was shown within time windows of other components (P1, N170, N250, N400).

3.2.2.1 N400

Although the PLS technique is very sensitive, it remains possible that small differences in N400 may have been undetected. As a matter of fact, ERPs of unknown faces showed an amplitude decrease tendency for the second presentation (during the recognition task) comparatively to the first presentation (during the gender task) over the posterior half of the scalp (Figure 6B).

3.2.2.2 P600

Topographic distributions of subtractions between gender and recognition tasks ERPs showed similar second presentation effects for famous and unknown faces within P600 time window, both located over centro parietal electrodes (Figure 6A). For both famous and unknown faces, P600 amplitude was greater for the second presentation (recognition task) comparing to the first presentation (gender task) (Figure 6B).

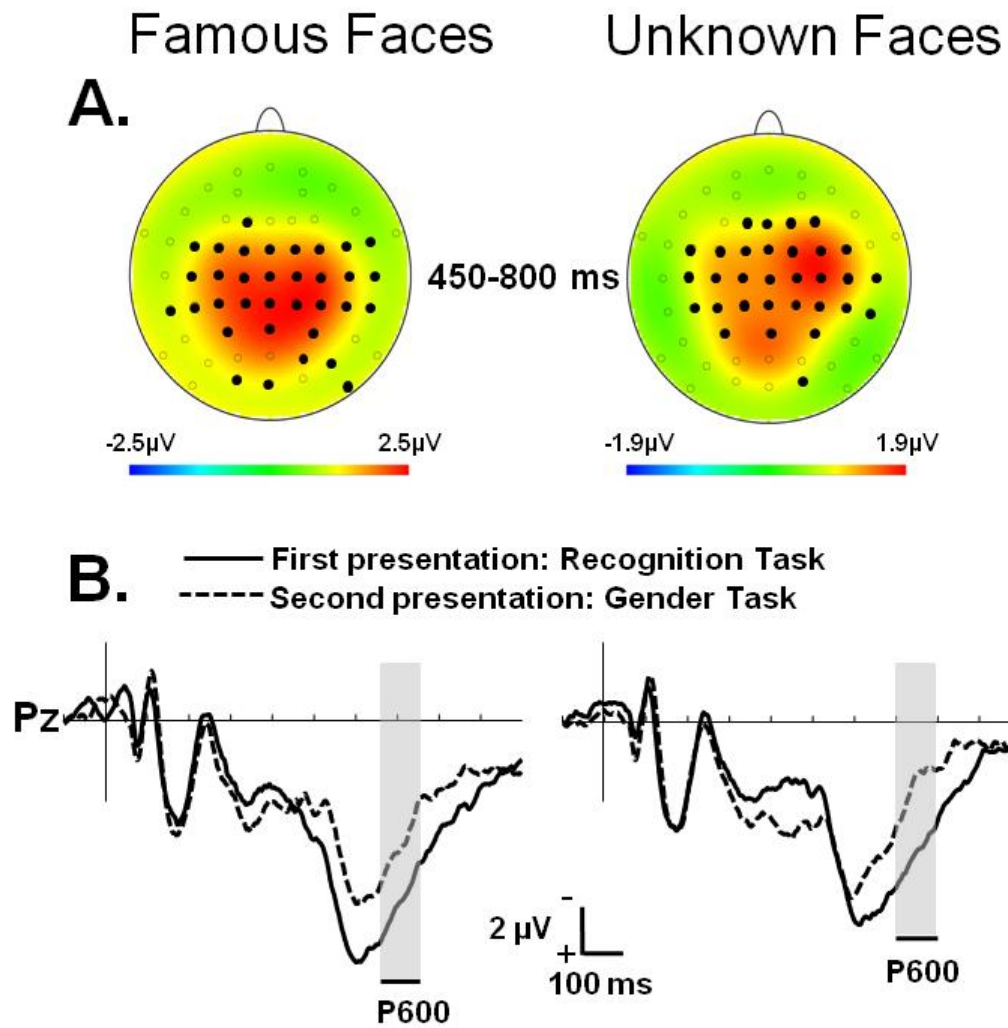


Figure 6. Face second presentation effects **A.** Topographic distributions of subtractions between gender (first presentation) and recognition (second presentation) tasks ERPs for famous faces and unknown faces within P600 time window. The front of the head is at the top of each map and the left hemisphere is on the left-hand side. The scale bars indicate the range of activity and are plotted separately for each map. Backs plots indicate which electrodes showed task effects that were considered reliable by the bootstrap test of the electrode saliences from 500 to 800 ms (for famous faces: Oz, O2, O1, PO10, PO8, PO4, Pz, P4, P3, CPz, CP6, CP5, CP4, CP3, CP2, CP1, TP8, TP7, Cz, C6, C5, C4, C3, C2, C1, T8, FCz, FC6, FC5, FC4, FC3, FC2, FC1, F1; for unknown faces: O2, POz, Pz, P4, P3, CPz, CP6, CP5, CP4, CP3, CP2, CP1, TP8, Cz, C6, C5, C4, C3, C2, C1, T8, FCz, FC6, FC5, FC4, FC3, FC2, FC1, Fz, F4, F2, F1). **B.** ERPs elicited in Pz for recognition task and gender task in famous and unknown faces conditions. Black lines indicate time ranges within bootstrap tests of electrodes saliences showed reliable differences between recognition task and gender tasks ERPs.

4 Discussion

The purpose of this experiment was to identify and analyze concomitant with explicit and implicit processes involved in face recognition and their relationship with familiarity and recollection recognition processes. For the first time, the use of ERPs throughout a high-density EEG (60 electrodes) and their analysis with a statistical method providing a temporal resolution of 1 ms (PLS) allowed us to accurately differentiate the time course of these processes. Indeed, previous ERP studies differentiating implicit and explicit face recognition were limited to a lesser spatial (13 to 30 electrodes) and temporal resolution (50 to 200 ms) leading to discordant results (Boehm et al., 2005, Guillem et al., 2001, Münte et al., 1997, Trenner et al., 2004). Specifically, we recorded ERPs to famous and unknown faces in two tasks, gender categorization (implicit condition) and famous faces recognition (explicit condition) with similar sets of faces in both conditions. Our results revealed significant differences between explicit and implicit face recognition effects only after 200 ms (N400 and P600 time windows). Within N400 time window, a posterior face recognition effect was observed in implicit task while the explicit task yielded a frontal effect. Within P600 time window, the implicit task elicited two distinct effects localized on the frontal electrodes in one hand and on the parietal electrodes in the other hand. The stronger parietal P600 effect found in explicit condition occurred earlier, lasted longer and widely distributed over the posterior electrodes than that found in implicit condition. We discuss these results and their implications in more detail below.

4.1 N400 Implicit and Explicit Face Recognition Effects

4.1.1 Posterior N400 Effect

The posterior N400 effect has been shown to reflect automatic associative process that support priming in face processing. In particular, Guillem et al. (2001) and Schweinberger et al. (1995) found similar posterior N400 effects in both implicit and explicit recognition tasks and in both associative priming and repetition tasks respectively. Interestingly, there are much evidence indicating that familiarity is similar to implicit memory (for a review, see Yonelinas, 2002). This is in line with a recent work using unknown faces which showed that familiarity for faces is associated with a posterior effect in a time range which temporally overlaps our posterior N400 effect (MacKenzie and Donaldson, 2007). Because we have not counterbalanced face stimuli, in contrast to Guillem et al. (2001) and Schweinberger et al. (1995) studies, the posterior N400 effect observed in the present study could be specifically attributed to the implicit recognition.

A recent event-related fMRI study provides additional evidence that our implicit condition performed on famous faces involves familiarity-based recognition (Elfgren et al., 2006). Similarly to the present study, subjects were asked to perform a gender decision on famous and unknown faces. Contrast between famous and unknown faces yielded significant activations in the left perirhinal cortex. These results considered in the light of neuroanatomical models of recognition memory which argue that the perirhinal cortex is critical for familiarity, supports that an implicit recognition condition performed on famous faces involves familiarity-based recognition (Brown and Aggleton, 2001, Eichenbaum et al., 2007). Taken together, our results and Elfgren's findings suggest that familiarity of faces is reflected by the N400 potential possibly generated in the perirhinal cortex. This assumption is supported by intracranial ERP studies in humans. The N400 potential have been recorded in

distributed sites in bilateral frontal and temporal lobes including the entorhinal and perirhinal cortices (Barbeau et al., 2008, Dietl et al., 2005, Grunwald et al., 2003, Halgren et al. 1994a, 1994b, Trautner et al., 2004). Moreover, a role in face familiarity detection of the intracerebral N400 has been suggested (Barbeau et al., 2008). Nevertheless, this scalp distribution must be clarified by source localization.

4.1.2 Frontal N400 Effect

We suggest that the frontal N400 effect reflects strategic processes of recognition directed by the instructions of the explicit condition. This assumption is supported by: (i) its specificity to the explicit recognition condition; (ii) its scalp distribution indicating that this effect probably reflects the activation of the prefrontal cortex which is known to be necessary for strategic processes. Consistently, various recognition ERP studies have suggested a strategic role in episodic memory retrieval of a frontal activation starting around 400 ms post-stimulus (Wilding and Rugg, 1996, Wilding and Rugg, 1997). Considering our paradigm, unlike the implicit condition, the explicit condition has favored strategic process acting as a cue for recollection. The strategic control reflected by the frontal N400 effect may therefore involve the amount of retrieved information that is, a retrieval effort processing of episodic memory irrespective of task context. This role has been related by neuroimaging studies to the activation of the left prefrontal cortex (Denkova et al., 2006, for a review see Moscovitch et al., 2005). A left prefrontal generator of the frontal N400 effect is supported by Elfgren et al. (2006) fMRI study which showed a widespread left prefrontal activation by contrasting famous and unknown faces in a similar explicit recognition task. On the other hand, the frontal N400 effect may reflect an integrative process that generates an integrated representation of the retrieved episode. In line with this view, Wilding and Rugg (1997) emphasized in a word recognition exclusion task a right frontal effect starting around 400 ms

which was sensitive to whether retrieval is successful or not according to the task context. However, our explicit task was not designed to assess this point as it should have needed target and non target famous faces.

Previous word recognition ERP studies have identified a mid frontal old/new effect (300–500 ms) as the neural correlate of familiarity (Curran, 2000, Rugg et al., 1998, Woodruff et al., 2006). Nevertheless, the frontal N400 effect found in the present study is unlikely related to familiarity –based recognition process. First, there were no significant effects over frontal electrodes within the 300-500 ms time window in the implicit condition where a correlate of familiarity has been shown. Second, a word specificity of the 300-500 mid frontal old/new familiarity-related effect could be argued. Indeed, ERP studies using faces did not found any 300-500 mid frontal old/new effects in the recognition conditions which were supposed to involve familiarity of face (MacKenzie and Donaldson, 2007, Yovel and Paller, 2004).

4.2 P600 Implicit and Explicit Face Recognition Effects

The striking result revealed by PLS analysis was to emphasize two distinct temporal effects in the implicit condition within a P600 window such as a parietal and a frontal P600 effects.

4.2.1 Frontal P600 effect

The frontal P600 effect was specifically found in the implicit condition and dissociated from the parietal effect. In the explicit condition, the frontal and parietal P600 effects seem to be a single strong parietal effect. Although the significance of the frontal P600 effect remains uncertain, it probably reflects a specific contribution of the prefrontal cortex to face processing (Marinkovic et al, 2000, Vignal et al., 2000). Its specificity to the implicit

condition may suggest a face visually-derived information processing directed by the gender task. Marinkovic et al (2000) reported the case of an epileptic patient who underwent a right prefrontal cortectomy resulting in a severe deficit in the recognition of emotional facial expressions. This clinical case threw light on the possible role of the prefrontal cortex in face visually-derived information processing (e.g. gender or expression). Moreover, even though visually-derived information may be processed early, there are evidences that it also affects late frontal ERPs (Guillem et al., 2001, Joyce et al., 2006, Marinkovic and Halgren, 1998). In addition, these late effects have been shown specific to visual tasks (Marinkovic and Halgren, 1998). Marinkovic and Halgren (1998) indeed showed a P600 modulation at frontal sites by emotional expression of faces only when attention to the emotional valence was required.

But what is the meaning of late task-dependent processing of face visually-derived information? In face processing, visually-derived information as internal features of faces (e.g. gender or expression) could be taken as intrinsic contextual attributes. Intrinsic context is defined as the information that are automatically integrated with the information at encoding (in the present study, famous faces) independently from environmental aspects (e.g. space and time), and used to form a unitary structure (Baddeley, 1982, Godden and Baddeley, 1980). Late frontal ERP effect has been shown in memory source retrieval tasks in which the subjects had to retrieved information that are encoded as intrinsic attributes of a stimulus (e.g. the voice, male or female; Wilding, 1999). We suggest that the frontal P600 effect shown in the gender task corresponds to the retrieval of salient internal features of famous faces, including the gender, to respond to the task-demand. The larger ERP amplitude elicited by famous faces than unknown faces within the frontal P600 effect supports this hypothesis.

4.2.2 Parietal P600 Effect

The later effect shown in both conditions was a parietal P600 effect. As it was sensitive to level of processing at encoding and modulated conscious retrieval, word and face scalp ERP studies have often interpreted it as reflecting episodic processes related to recollection (Curran et al., 2000, Düzel et al., 1997, Guillem et al., 2001, Paller and Kutas, 1992, Rugg et al., 1998, Wilding and Rugg, 1997, Woodruff et al., 2006). Because the P600 recorded from the hippocampus showed a component unrelated to components of the visual ventral pathway, it has been suggested that this component is related to episodic (personal) memory of faces (Barbeau et al., 2008). The present study provides further evidence that this effect is related to recollection-based recognition during explicit face recognition. Firstly, considering that the explicit recognition condition have favored strategic processes acting as a cue for recollection of contextual information involving famous faces, one might expect that effects reflecting recollection process have been strategically or voluntarily engaged. As expected, our results showed that the parietal P600 was strategically engaged in the explicit condition as this effect was found larger, longer and earlier in the explicit condition comparing to the implicit one. Secondly, consistent with numerous scalp and intracranial ERP studies, our results showed that famous faces elicited larger P600 amplitude than unknown faces, suggesting the parietal P600 effect reflects the retrieval of information in episodic memory linked to famous faces (Barbeau et al., 2008, Dietl et al., 2005, Eimer, 2000, Guillem et al., 2001, Schweinberger et al., 1995, Trautner et al., 2004.)

The fMRI findings of Elfgren et al. (2006) support that explicit recognition conditions on famous faces involve recollection-based recognition. Using a similar explicit condition as in the present study, the contrast between famous and unknown faces yielded significant activations in the left hippocampus. Again, these findings considered in the light of neuroanatomical models of recognition memory which argue that the hippocampus is critical

for recollection, support that an explicit recognition performed on famous faces involves recollection-based recognition (Brown and Aggleton, 2001, Eichenbaum et al., 2007). Although numerous intracranial ERP studies recorded a hippocampal P600, it is unclear whether the hippocampal P600 contributes to the scalp P600, as hippocampus could be an electrical closed field (Barbeau et al., 2008, Dietl et al., 2005, Grunwald et al., 2003, Halgren et al., 1994a, Trautner et al., 2004). On the other hand, this effect could be related to retrieval of episodic information stored in neocortical association areas and its transmission back and forth to the hippocampus. Guillem et al. (1995) threw light on the role of frontal and parietal regions in the modulation of hippocampal ERPs during recognition memory processing. N400 and P600 intracranial recordings in the anterior cingulate gyrus, in the orbito-frontal cortex and in the angular gyrus support this view (Halgren et al., 1994a, 1994b). However, the scalp distribution of the parietal P600 effect might reflect neural activity generated in parietal neocortical areas rather than frontal ones. fMRI findings are consistent with this hypothesis by showing recollection-sensitive activity in the lateral parietal cortex and in the temporo-parietal junction (Denkova et al., 2006, Rugg and Henson, 2002, Wagner et al. 2005).

Comparably to the explicit condition, the later effect in the implicit condition was a parietal P600 effect. As discussed above, the parietal P600 found in the explicit condition reflects voluntary recollection process. However, it remains unclear whether parietal P600 effects found in implicit conditions reflect a contribution of implicit face recognition process or to a contamination by an involuntary recollection (Müntz et al., 1997, Rugg and Doyle, 1994). Our results showed that the posterior P600 effect in the implicit condition was later, lesser and shorter than in the explicit condition. This reflects a non-strategically directed recollection process. The present study supports therefore that the parietal P600 effect elicited implicitly reflects an involuntary recollection.

5 Conclusion

Our study shows clear distinct differences between explicit and implicit face recognition processes. These differences have been emphasized using statistical and recording methods with high spatial and temporal resolutions which permitted to better analyze temporal dynamics and discuss functional significance of ERP effects than previous methods. We showed that the posterior N400 and parietal P600 effects underpin face recognition memory processes that are crucially involved in implicit and explicit conditions respectively. Their ERP patterns and their temporal differences account for qualitatively distinct memory processes, reinforcing the interest of developing duality in models of recognition memory. Our data support the view that the posterior N400 effect would be linked to familiarity-based recognition whereas the parietal P600 effect to recollection based-recognition. Intracranial ERP and neuroimaging studies conclude that these effects have distinct neural generators. Perirhinal and hippocampal systems seem to be particularly involved in implicit and explicit face recognition respectively. Further intracranial studies examining limbic ERPs in explicit and implicit face recognition condition are needed to better explore anatomical substrates of both processes.

Acknowledgments

We thank Aileen Mc Gonigal for editing English.

References

- Allison T, Puce A, Spencer DD, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex*. 1999;9(5):415-30.
- Baddeley AD. Domains of recollection. *Psychol Rev*. 1982;89:708-729.
- Barbeau EJ, Taylor MJ, Regis J, Marquis P, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb Cortex*. 2008;18(5):997-1009.
- Bentin S, Deouell LY. Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cogn Neuropsychol*. 2000;17, 35-54.
- Bernard FA, Bullmore ET, Graham KS, Thompson SA, Hodges JR, Fletcher, PC. 2004. The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *Neuroimage*. 2004;22:1704-1714
- Boehm SG, Sommer W. Neural correlates of intentional and incidental recognition of famous faces. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;23(2-3):153-63.
- Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(1):51-61.
- Curran T, Hancock J. The FN400 indexes familiarity-based recognition of faces. *Neuroimage*. 2007;36:464-471.
- Curran T. Brain potentials of recollection and familiarity. *Mem Cognit*. 2000;28:923-938.
- Denkova E, Botzung A, Manning L. Neural correlates of remembering/knowing famous people: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia*. 2006;44(14):2783-91.

Dietl T, Trautner P, Staedtgen M, Vannuchi M, Mecklinger A, Grunwald T, Clusmann H, Elger CE, Kurthen M. Processing of famous faces and medial temporal lobe event-related potentials: a depth electrode study. *Neuroimage*. 2005;25(2):401-7.

Düzel E, Yonelinas AP, Mangun GR, Heinze HJ, Tulving E. Event-related brain potential correlates of two states of conscious awareness in memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(11):5973-8.

Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:123-52.

Eimer M. Event-related brain potentials distinguish processing stages involved in face perception and recognition.. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(4):694-705.

Elfgren C, van Westen D, Passant U, Larsson EM, Mannfolk P, Fransson P. fMRI activity in the medial temporal lobe during famous face processing. *Neuroimage*. 2006;30(2):609-16.

Godden D, Baddeley AD. When does context influence recognition memory? *Br J Psychol*. 1980;71:99-104.

Grunwald T, Pezer N, Münte TF, Kurthen M, Lehnertz K, Van Roost D, Fernández G, Kutas M, Elger CE. Dissecting out conscious and unconscious memory (sub) processes within the human medial temporal lobe. *Neuroimage*. 2003;20 Suppl 1:S139-45.

Guillem F, Bicu M, Debruille JB. Dissociating memory processes involved in direct and indirect tests with ERPs to unfamiliar faces. Guillem F, Bicu M, Debruille JB. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001;11(1):113-25.

Guillem F, N'Kaoua B, Rougier A, Claverie B. Effects of temporal versus temporal plus extra-temporal lobe epilepsies on hippocampal ERPs: physiopathological implications for recognition memory studies in humans. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1995;2(3):147-53.

Halgren E, Baudena P, Heit G, Clarke JM, Marinkovic K, Clarke M. Spatio-temporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *J Physiol Paris*. 1994a;88(1):1-50.

Halgren, E., Baudena, P., Heit, G., Clarke, J.M., Marinkovic, K., Chauvel, P., Clarke, M. Spatio-temporal stages in face and word processing. 2. Depth-recorded potentials in the human frontal and Rolandic cortices. *J Physiol Paris*. 1994b;88, 51-80.

Joyce CA, Schyns PG, Gosselin F, Cottrell GW, Rossion B. Early selection of diagnostic facial information in the human visual cortex. *Vision Res*. 2006;46(6-7):800-13.

Kapur N, Friston KJ, Young A, Frith CD, Frackowiak RS. Activation of human hippocampal formation during memory for faces: a PET study. *Cortex*. 1995;31:99-108.

Leveroni CL, Seidenberg M, Mayer AR, Mead LA, Binder JR, Rao SM. Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci*. 2000;20:878-886.

Lobaugh NJ, West R, McIntosh AR. Spatiotemporal analysis of experimental differences in event-related potential data with partial least squares. *Psychophysiology*. 2001;38(3):517-30.

MacCarthy G, Puce A, Belger A, Allison T. Electrophysiological studies of human face perception. II: Response properties of face-specific potentials generated in occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex*. 1999;9(5):431-44.

MacKenzie G, Donaldson DI. Dissociating recollection from familiarity: Electrophysiological evidence that familiarity for faces is associated with a parietal old/new effect. *Neuroimage*. 2007;36:454-463.

Marinkovic K, Trebon P, Chauvel P, Halgren E. Localised face processing by the human prefrontal cortex: face-selective intracerebral potentials and post-lesion deficits. *Cogn Neuropsychol*. 2000;17(1):187-99.

Marinkovic K, Halgren E. Human brain potentials related to the emotional expression, repetition, and gender of faces. *Psychobiology*. 1998;26:348-356.

Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat.* 2005;207(1):35-66.

Münter TF, Brack M, Grootheer O, Wieringa BM, Matzke M, Johannes S. Event-related brain potentials to unfamiliar faces in explicit and implicit memory tasks. *Neurosci Res.* 1997;28(3):223-33

Paller KA, Voss JL, Boehm SG. Validating neural correlates of familiarity. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(6):243-50.

Paller KA, Kutas M. Brain potentials during memory retrieval provide neurophysiological support for the distinction between conscious recollection and priming. *J Cogn Neurosci.* 1992 ;4:375-391.

Puce A, Allison T, McCarthy G. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex.* 1999;9(5):445-58.

Rugg MD, Curran T. Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(6):251-7.

Rugg MD, Henson RNA. Episodic memory retrieval: an (event-related) functional neuroimaging perspective. In *The Cognitive Neuroscience of Memory Encoding and Retrieval* (Parker, A.E. et al., eds). 2002, pp. 3-38.

Rugg MD, Mark RE, Walla P, Schloerscheidt AM, Birch CS, Allan K. Dissociation of the neural correlates of implicit and explicit memory. *Nature.* 1998;392(6676):595-8.

Rugg MD, Doyle MC. Event-related potentials and stimulus repetition in direct and indirect tests of memory. In Heinze HJ, Münte TF, Mangun GR (Eds.), *Cognitive Electrophysiology*, Birkhäuser, Boston. 1994, pp. 124-148.

Saavedra C, Iglesias J, Olivares EI. Event-related potentials elicited by the explicit and implicit processing of familiarity in faces. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41(1):24-31.

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

Squire LR, Zola-Morgan J, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(11):872-83

Schweinberger SR, Pfütze EM, Sommer W. Repetition priming of face recognition: evidence from event-related potentials. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1995;21:722-736.

Trautner P, Dietl T, Staedtgen M, Mecklinger A, Grunwald T, Elger CE, Kurthen M. Recognition of famous faces in the medial temporal lobe: an invasive ERP study. *Neurology*. 2004;63(7):1203-8.

Trenner MU, Schweinberger SR, Jentsch I, Sommer W. Face repetition effects in direct and indirect tasks: an event-related brain potentials study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004;21(3):388-400.

Vignal JP, Chauvel P, Halgren E. Localised face processing by the human prefrontal cortex: stimulation-evoked hallucinations of faces. *Cogn Neuropsychol*. 2000;17(1):281-91

Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(9):445-53.

Westmacott R, Moscovitch M. The contribution of autobiographical significance to semantic memory. *Mem Cognit*. 2003;31(5):761-74.

Wilding EL. Separating retrieval strategies from retrieval success: an event-related potential study of source memory. *Neuropsychologia*. 1999;37(4):441-54.

Wilding EL, Rugg MD. Event-related potentials and the recognition memory exclusion task. *Neuropsychologia*. 1997 Feb;35(2):119-28.

Wilding EL, Rugg MD. An event-related potential study of recognition memory with and without retrieval of source. *Brain*. 1996 Jun;119:889-905.

Woodruff CC, Hayama, HR, Rugg, MD. Electrophysiological dissociation of the neural correlates of recollection and familiarity. *Brain Res*. 2006;1100(1):125-35.

Yonelinas AP. The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *J Mem Lang*. 2002;46:441-517.

Yovel G, Paller K A. The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: When a face seems familiar but is not remembered. *Neuroimage*. 2004;21,789-800.



Effect of hyperventilation on seizure activation: potentiation by antiepileptic drug tapering

Jacques Jonas, Jean-Pierre Vignal, Cédric Baumann, et al.

J Neurol Neurosurg Psychiatry published online June 20, 2010

doi: 10.1136/jnp.2009.200329

Updated information and services can be found at:

<http://jnp.bmj.com/content/early/2010/06/19/jnp.2009.200329.full.html>

These include:

References

This article cites 6 articles

<http://jnp.bmj.com/content/early/2010/06/19/jnp.2009.200329.full.html#ref-list-1>

P<P

Published online June 20, 2010 in advance of the print journal.

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

Advance online articles have been peer reviewed and accepted for publication but have not yet appeared in the paper journal (edited, typeset versions may be posted when available prior to final publication). Advance online articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Advance online articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

To order reprints of this article go to:

<http://jnp.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* go to:

<http://jnp.bmj.com/subscriptions>

Effect of hyperventilation on seizure activation: potentiation by antiepileptic drug tapering

Jacques Jonas,¹ Jean-Pierre Vignal,^{1,2} Cédric Baumann,³ Jean-François Anxionnat,¹ Mirela Muresan,¹ Hervé Vespignani,^{1,2,4} Louis Maillard^{1,2}

¹Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France
²CRAN, UMR 7039, CNRS, Nancy University, Nancy, France
³Centre d'épidémiologie clinique INSERM CIE6, CHU Nancy, Nancy, France
⁴Faculté de Médecine, Université de Nancy, Nancy, France

Correspondence to

Dr Louis Maillard, Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Nancy 54035, France;
l.maillard@chu-nancy.fr

Received 9 December 2009

Revised 26 February 2010

Accepted 18 March 2010

ABSTRACT

Objective To determine prospectively the efficacy of hyperventilation (HV) to activate epileptic seizures and the contribution of antiepileptic drug tapering.

Methods Eighty patients with proven epilepsy and referred for long-term video-EEG monitoring were consecutively enrolled from November 2007 to December 2008. A seizure was considered as 'activated' if it occurred during HV or within 5 min after completion. The rate of activated seizures (number of seizures/h) was compared with the rate of spontaneous seizure. The authors finally compared the effect of HV before and during antiepileptic drug (AED) tapering.

Results The authors analysed 247 days of monitoring. Among 52 recorded seizures, 18 were activated by HV. The rate of activated seizure was nine times higher than the rate of control seizures ($p=0.001$). In the subgroup of patients with no AED tapering, there was no significant activating effect of HV on seizures. In the subgroup undergoing AED tapering, the effect of HV was not significant before ($p=0.257$) but very significant during AED tapering ($p<0.004$).

Discussion The findings confirm that hyperventilation is efficient to activate epileptic seizures in epileptic patients referred for long-term video-EEG monitoring and that this activating effect is mainly related to the potentiating effect of AED tapering. Repeated HVs combined with AED tapering increase the rate of recorded seizures and the diagnostic yield of daytime video-EEG monitoring.

HV was specifically related to the AED tapering or to the specific clinical characteristics of the studied population. Our aim was to prospectively assess the efficacy of HV to activate seizures in epileptic patients undergoing long-term video-EEG monitoring and to study the contribution of AED tapering to the activating effect of HV.

METHODS

Study design

This prospective observational study screened all patients admitted to our epilepsy monitoring unit for video-EEG recordings between November 2007 and December 2008. These patients were referred either for diagnosis purposes or for presurgical evaluation. Only patients with confirmed epilepsy were enrolled and analysed.

Procedure of recordings and HV

Continuous video-EEG recordings were obtained through 19 electrodes applied to the scalp according to the 10–20 international system, plus four temporo-basal additional electrodes.⁶ For patients admitted for 1 day, recordings were performed without AED tapering (coined 'non-tapered' subgroup). For patients admitted for 2–5 days, the usual AED medication was not changed on the first day of monitoring, but a progressive and partial AED reduction was initiated on the second day ('tapered subgroup'). We therefore divided the stay of the tapered subgroup into two periods: before AED tapering (first day) and during AED tapering (from the second day to the last day of the stay). The scheme of AED tapering was adapted individually for each patient, taking into account the frequency of spontaneous partial and secondary generalised seizures and the nature of the drug. All patients were recorded 8 h a day (from 08:30 to 16:30). They were requested to perform up to one oral HV per recording hour every day with vigorous breathing for 6 min, with eyes closed, at a minimum breath frequency of 20/min, under the supervision of a trained EEG technologist and under EKG monitoring. Seizures were considered as activated by HV if they occurred during HV or within 5 min after the completion of the procedure, in accordance with previous relevant studies.^{3–5}

Criteria of judgement

A rate of seizure was computed for the 'activation period' (HV period) and the 'control period' per recording day and per patient. We calculated the duration of HV and control periods for each day and the respective rates of seizure per hour. We used this variable for statistical comparisons. We also

INTRODUCTION

Hyperventilation (HV) is routinely applied in most epileptic centres as a method of activation for seizures in all types of epilepsies. In children, HV is known to activate absence seizures.¹ Its efficacy to elicit epileptic seizures in other types of epilepsy, especially during standard EEG, remains controversial.² Prospective studies supporting the efficacy of HV to trigger seizures in epilepsies have been rare.^{3–4} The most important one showed the efficacy of HV to induce seizures and included only patients whose antiepileptic drug (AED) treatment was discontinued at the admission in the setting of long-term video-EEG monitoring³: patients with more than three AEDs at admission were more susceptible to having activated seizures. A recent study suggested a specific activating effect of HV on temporal-lobe seizures in the same clinical setting.⁵ In this retrospective study, all patients had their antiepileptic drug tapered and discontinued during the evaluation. These studies did not compare the effect of HV before and during AED tapering. It is therefore impossible to know whether the effect of

Short report

converted these rates into a theoretical duration of monitoring necessary to record one seizure with and without HV (according to the standard protocol of our centre; ie, one 6 min HV per hour for 8 h of diurnal monitoring per day).

Statistical analyses

The rates of activated and spontaneous seizures were first compared using the Student paired t test for the overall duration of recordings in all patients (247 days). A p value of <0.05 was considered statistically significant. To assess the contribution of AED tapering to the activating effect of HV, we performed subgroup analyses and compared the rates of activated and spontaneous seizures in the 'non-tapered' and 'tapered' subgroups (before and during AED tapering). We applied a Bonferroni correction to the threshold of significance (set at 0.016) for multiple comparisons.

The characteristics of the patients undergoing AED tapering were compared with those of the non-tapered group using the χ^2 test for categorical variables and Student t test for continuous variables. We also compared the characteristics of patients who had positive seizure activation (PSA) with patients who had a negative seizure activation (NSA). Statistical analyses were performed with SAS v9.1 software (SAS Institute, Cary, North Carolina).

RESULTS

Demography

Among 113 screened patients, 31 were excluded because of non-epileptic aetiology, one because of a status epilepticus and one patient for medical contra-indication to HV. Clinical characteristics of the total group, 'non-tapered' and 'tapered' subgroups are shown in table 1. Among generalised epilepsies, there was no absence epilepsy. Age ranged from 7 to 77 years (mean=32). The mean number of HV per day was 3.5, and the mean number of HVs per stay was 12.

Sex ratios, mean age, localisation of focal epilepsy and percentage of partial epilepsies were comparable between the non-tapered and tapered subgroups. Rates of 'presurgical' indication and 'non-idiopathic aetiology' were significantly higher in the group undergoing AED tapering (93% vs 0%, $p<0.001$; and 93% vs 72%, $p=0.032$, respectively).

Comparison of PSA (n=14) and NSA (n=66) patients in the total group showed no statistical relationship between the activating effect of HV and mean age, rate of localisation-related epilepsies, and non-idiopathic aetiology. In the 'tapered'

Table 2 Effect of hyperventilation (HV): comparison of the rate of activated (during HV) and spontaneous (not related to HV) seizures for the total group, non-tapered subgroup and tapered subgroup, before and during antiepileptic drug (AED) tapering

	Total group	Non-tapered subgroup	Before AED tapering (tapered subgroup)	During AED tapering (tapered subgroup)
No of recording days	247	25	55	167
No of spontaneous seizures	34	5	3	26
No of activated seizures	18	2	2	14
HV period, rate of seizures/h	0.18	0.16	0.13	0.20
Non-HV period, rate of seizures/h	0.02	0.03	0.01	0.02
p Value	0.001*	0.272	0.257	<0.004*

*Statistically significant with a threshold set at 0.016 (Bonferroni correction).

subgroup, the type of AEDs at baseline was similar between PSA (n=11) and NSA (n=44) patients. However, PSA patients had a significantly higher number of AEDs at baseline than NSA patients (2.9 vs 2.0, $p=0.008$).

Comparison of rates of activated and spontaneous seizures

Among 52 seizures recorded in 29 patients, 18 occurred during the activation period in 14 patients. Spontaneous and HV-activated epileptic seizures did not differ in their clinical characteristics. Activated seizures always occurred while patients were awake. In the total group (table 2), the rate of activated seizures was nine times higher than the rate of spontaneous seizures (0.18/h vs 0.02/h; $p=0.001$). Given this rate of seizure, 30 h of daytime monitoring with one HV per hour would be necessary to record a seizure instead of 52 h of daytime monitoring without HV. The rate of activated seizures was not significantly different from the rate of spontaneous seizures in both the 'non-tapered' subgroup (0.16/h vs 0.03/h; $p=0.272$) and before AED tapering in the 'tapered' subgroup (0.13/h vs 0.01/h; $p=0.257$). In contrast, during AED tapering, the rate of seizures activated by HV was significantly higher than the rate of spontaneous seizures (0.20/h vs 0.02/h; $p<0.004$) (table 2).

DISCUSSION

Seizures occurred nine times more frequently during the HV period than during the remaining time in the total group. However, further subgroups analysis showed that this effect was in fact only significant in patients undergoing AED tapering. The studied population reflected the recruitment of a tertiary epileptic centre with a high prevalence of medically intractable non-idiopathic partial epilepsies and a majority of young adults (mean age=32; percentage of partial epilepsies=86%). These characteristics were no different from those reported in the study of Holmes *et al*, who did not observe any activating effect of HV on seizures.² The main characteristic of our study was the high proportion of patients undergoing AED tapering (69%), whereas Holmes' study included patients undergoing routine ambulatory EEG. Moreover, a previous study in patients undergoing AED withdrawal showed that patients with three or more AEDs at admission were more susceptible to having activated seizures.³ Altogether, these studies suggested that AED tapering could potentiate the activating effect of HV. However, this hypothesis has not been specifically investigated until now. Our study confirmed this hypothesis and showed that AED tapering potentiated the activating effect of HV on seizures for patients with intractable epilepsy. It further suggested that the

Table 1 Comparison of the clinical characteristics of the non-tapered and tapered subgroups

Variable	Tapered subgroup (n=55)	Non-tapered subgroup (n=25)	Total (n=80)	p Value
Male	30 (55)	9 (36)	39 (49)	0.195*
Mean age (years)	31	36	32	0.246
Non-idiopathic aetiology	51 (93)	18 (72)	69 (86)	0.032*
Localisation-related epilepsy	50 (91)	18 (72)	68 (86)	0.149*
Localisation				0.667*
Temporal	31 (56)	10 (40)	41 (51)	
Frontal	7 (13)	4 (16)	11 (14)	
Parietal and/or occipital	4 (7)	2 (8)	6 (7.5)	
Multilobar	4 (7)	0 (0)	4 (5)	
Non-located	4 (7)	2 (8)	6 (7.5)	
Presurgical evaluation	51 (93)	0 (0)	51 (64)	<0.001*

All values shown are n (%).

*p Values determined using the χ^2 test.

activating effect of HV observed in the total group was mainly related to this potentiating effect.^{3 5} We also showed that HV shortened the time necessary to record a seizure in the context of discontinuous video-EEG monitoring limited to daytime. Moreover, activated seizures are usually better anticipated by EEG technicians than spontaneous seizures, which leads to better ictal examinations and earlier tracer injections for ictal single photon emission tomography.⁷ This study strongly suggests combining repeated HVs with AED tapering in order to increase the diagnosis yield of daytime video-EEG monitoring.

Acknowledgements We thank the whole team of EEG technologists of the Service de Neurologie of Nancy for their active involvement in data acquisition.

Competing interests None.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. **Wirrell EC**, Camfield PR, Gordon KE, *et al.* Will a critical level of hyperventilation-induced hypocapnia always induce an absence seizure? *Epilepsia* 1996;**37**:459–62.
2. **Holmes MD**, Dewaraja AS, Vanhatalo S. Does hyperventilation elicit epileptic seizures? *Epilepsia* 2004;**45**:618–20.
3. **Arain AM**, Arbogast PG, Abou-Khalil BW. Utility of daily supervised hyperventilation during long-term video-EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2009;**26**:17–20.
4. **Schüler P**, Claus D, Stefan H. Hyperventilation and transcranial magnetic stimulation: two methods of activation of epileptiform EEG activity in comparison. *J Clin Neurophysiol* 1993;**10**:111–15.
5. **Guaranha MS**, Garzon E, Buchpignuel CA, *et al.* Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2005;**46**:69–75.
6. **Maillard L**, Koessler L, Colnat-Coulbois S, *et al.* Study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clin Neurophysiol* 2009;**120**:1628–36.
7. **Ben Mahmoud S**, Maillard L, Poussier S, *et al.* Localization of temporal epilepsy foci by subtraction ictal perfusion single photon emission computed tomography is enhanced when using 3D-OSEM iterative reconstruction. *Nucl Med Commun*. Published Online First: 24 Aug 2009.

SUBACUTE MYOPATHY IN A MATURE PATIENT DUE TO MULTIPLE ACYL-COENZYME A DEHYDROGENASE DEFICIENCY

PIERRE KAMINSKY, MD,¹ CECILE ACQUAVIVA-BOURDAIN, PhD,² JACQUES JONAS, MD,¹ LELIA PRUNA, MD,¹ GIHANE CHALHOUB, MD,¹ ODILE RIGAL, PhD,³ YVES GRIGNON, MD,⁴ and CHRISTINE VIANEY-SABAN, PhD²

¹Service de Médecine Interne orientée vers les Maladies Orphelines et Systémiques, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU de Nancy-Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy; France

²Service des Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Lyon, Centre de Biologie Est, Bron, France

³Laboratoire de Biochimie Hormonologie Hôpital Robert Debré, Paris, France

⁴Laboratoire d'Histopathologie, CHR de Metz-Thionville, Hôpital Bel Air, Thionville, France

Accepted 9 August 2010

ABSTRACT: Introduction: Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MADD), also called glutaric aciduria type II, is an inherited metabolic disorder resulting from a deficiency in electron transfer flavoprotein (ETF) or of its ubiquinone oxidoreductase (ETF-QO). It usually occurs in the neonatal period or in early infancy and, very rarely, in adolescents and young adult patients. Methods: We report the case of a 55-year-old woman who developed a painful subacute myopathy. Results: Lipid accumulation was found at biopsy. MADD was confirmed by plasma acylcarnitine profile and by assessment of ETF-QO activity in muscle. Conclusions: This study demonstrates that metabolic myopathies usually found in infancy may be also diagnosed in older patients. MADD may be easily treated by riboflavin and coenzyme Q10 and therefore should be included in the differential diagnosis of adult-onset painful myopathy.

Muscle Nerve 43: 444–446, 2011

Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MADD), also called glutaric aciduria type II, is an autosomal-recessively-inherited metabolic disorder resulting from a deficiency in electron transfer flavoprotein (ETF) or of its dehydrogenase (ETF ubiquinone oxidoreductase, or ETF-QO).¹ It is clinically a heterogeneous disease for which three clinical phenotypes have been described.² Complete deficiencies present in the neonatal period are often lethal despite treatment. They are characterized by hypotonia, hepatomegaly, cardiomyopathy, metabolic acidosis, and severe non-ketotic hypoglycemia, with or without associated congenital abnormalities.³ There are few published case reports of MADD patients who present later in infancy or early childhood, rarely in teenagers, and exceptionally in young adults.^{4–9} The mode of presentation includes myopathic symptoms, such as progressive lipid-storage myopathy, with exercise intolerance and muscle weakness. The symptoms are at times accompanied by repeated episodes of hypoglycemia with hypoketosis, acidosis, and he-

patic dysfunction.^{4–15} We describe the case of a 55-year-old woman who presented with a late-onset form of MADD.

CASE REPORT

A 55-year-old woman complained of severe pains and moderate muscle weakness in the lower limbs and arms. Her prior medical history included hypercholesterolemia and hypothyroidism, and her treatment consisted of L-thyroxin and pravastatin. Blood analysis showed an increased creatine kinase (CK) level of 8000 IU/L (controls <130 IU/L). The thyroid-stimulating hormone level was within the normal control range. The muscle disorder was ascribed to pravastatin toxicity, and the medication was discontinued.

Six months later she was admitted to our hospital because of exacerbation of symptoms. Severe myalgia affected shoulder, trunk, and lower limb muscles, which was exacerbated by effort. Muscle weakness was found in trunk, pelvis, and limb-girdle muscles with manual testing ranging from 3/5 to 4/5, and amyotrophy of thigh muscles was noted. Serum CK levels were 4000 IU/L. Full blood count, renal and thyroid function, immunoglobulins, inflammatory markers, and antinuclear antibodies were normal. There was no history of hypoglycemia. Echocardiography and pulmonary function tests were normal, whereas electromyography displayed myopathic patterns. Muscle biopsy did not reveal any inflammatory infiltrate, but lipid accumulation was detected, mostly in type I fibers (Fig. 1). Histochemical stains for succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase were normal (Fig. 1), and thus the activity of respiratory chain complexes was not measured. Apart from the previous treatment by a statin, we did not find any cause nor any event that would favor or precipitate muscle disease.

METHODS

Acylcarnitines were measured using tandem mass spectrometry. ETF activity was assessed in a frozen

Abbreviations: CK, creatine kinase; CoA, coenzyme A; ETF, electron transfer flavoprotein; ETF-QO, electron transfer flavoprotein ubiquinone oxidoreductase; MADD, multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; PCR, polymerase chain reaction

Key words: adult; electron transfer flavoprotein; glutaric aciduria type II; lipid-storage myopathy; metabolic myopathy; multiple acyl-CoA deficiency

Correspondence to: P. Kaminsky; e-mail: p.kaminsky@chu-nancy.fr

© 2011 Wiley Periodicals, Inc.

Published online 15 February 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/mus.21881

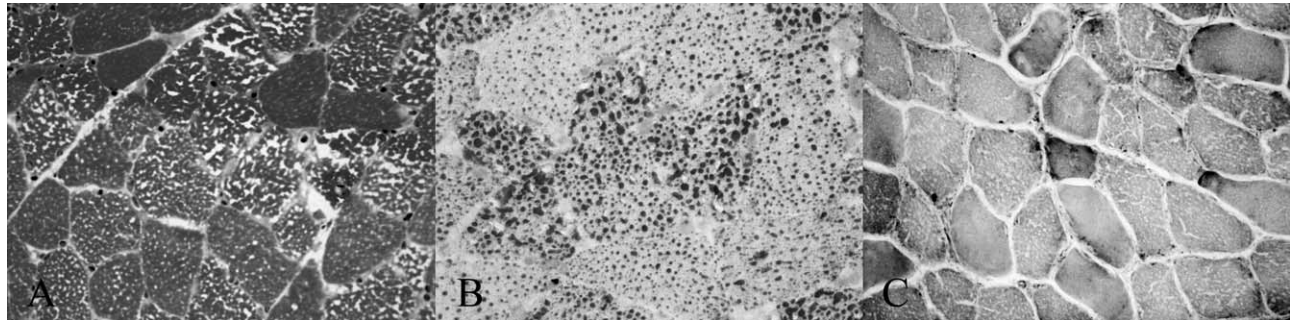


FIGURE 1. Muscle biopsy. **(A)** Lipid accumulation was mostly observed in type I fibers in this section stained with hematoxylin and eosin. **(B)** Oil red O staining for lipid accumulation. **(C)** Staining for cytochrome oxidase was normal.

muscle biopsy as described elsewhere.¹⁶ The activity of ETF-QO was performed by measuring, in the backward reaction, the reduction of ETF (purified from pig liver) with succinic acid in the presence of ubiquinone in anaerobic conditions (unpublished data).

RESULTS

Before treatment, total carnitine and free carnitine levels were 51 $\mu\text{mol/L}$ (normal: 45–85 $\mu\text{mol/L}$) and 35 $\mu\text{mol/L}$ (normal: 35–55 $\mu\text{mol/L}$), respectively, in plasma. The acylcarnitine profile showed increased levels of short-, medium-, and long-chain acylcarnitines (Table 1). Urinary organic acid profile was normal, as were plasma amino acids. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase was assayed because control mitochondrial enzyme ETF activity was normal (1.01 nmol/min/mg protein; controls: 1.23 ± 0.31), whereas ETF-QO activity was dramatically decreased at 0.013 nmol/min/mm of protein vs. 0.288 ± 0.109 in controls. Mutation analysis of the *ETFDH* gene by direct sequencing, after polymerase chain reaction (PCR) amplification, of exons and intron–exon boundaries detected a nucleotide substitution in the heterozygous state: c.877C>G (p.His293Asp). No sequence alteration could be identified in the second allele.

The patient was treated with riboflavin 30 mg/day, L-carnitine 50 mg/kg/day, and a low-fat, low-protein, high-carbohydrate diet.¹⁷ This resulted in significant improvement and, 6 months later, the patient was able to walk normally and myalgia had vanished.

DISCUSSION

We have described herein a rare but treatable cause of proximal myopathy in a 55-year-old woman in whom the presenting feature was a painful myopathy. Possible etiologies included inflammatory, infective, endocrine, toxic (e.g., statin), and metabolic disorders. In this case, muscle biopsy narrowed the differential diagnosis by demonstrating lipid accumulation in muscle fibers. The plasma acylcarnitine profile was the key test

for diagnosis. It demonstrated increased concentrations of saturated and unsaturated short-, medium-, and long-chain acylcarnitines and led to the diagnosis of MADD.

Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency is a group of metabolic diseases caused by a defect in α - or β -subunits of ETF or in ETF-QO and, rarely, by an as-yet-unidentified disturbance of riboflavin metabolism.^{18,19} These flavoproteins transfer electrons into the mitochondrial respiratory chain at the level of coenzyme Q10 from dehydrogenation reactions catalyzed by a number of acyl-CoA dehydrogenases,^{10,11} including medium-chain, very-long-chain, and short-chain acyl-CoA dehydrogenases; glutaryl-CoA dehydrogenase; and several enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. ETF or ETF-QO deficiency results in defects in intramitochondrial acyl-CoA dehydrogenation and in functional impairment of the respiratory chain with secondary coenzyme Q10 deficiency.^{5,6} MADD is characterized by the excretion of metabolites derived from accumulated acyl-CoA esters.¹⁰ Urinary organic acid profiles usually show corresponding abnormalities in oxidation of fatty acids, lysine, and branched-chain amino acids, and

Table 1. Plasma acylcarnitine profile measured using tandem mass spectrometry in the patient..

Acylcarnitine	Observed value ($\mu\text{mol/L}$)	Control value ($\mu\text{mol/L}$)
Butyrylcarnitine (C4)	0.6	<0.6
Isovalerylcarnitine (C5)	0.2	<0.2
Hexanoylcarnitine (C6)	0.6	<0.4
Octanoylcarnitine (C8)	0.9	<0.2
Decenoylcarnitine (C10:1)	0.4	<0.2
Decanoylcarnitine (C10)	1.9	<0.3
Dodecenoylcarnitine (C12:1)	0.2	<0.1
Dodecanoylcarnitine (C12)	0.9	<0.1
Tetradecenoylcarnitine (C14:1)	0.8	<0.1
Tetradecanoylcarnitine (C14)	0.8	<0.1
Palmitoleylcarnitine (C16:1)	0.7	<0.1
Palmitylcarnitine (C16)	0.9	<0.2
Oleylcarnitine (C18:1)	0.7	<0.3
Stearylarnitine (C18)	0.3	<0.1

especially increased urinary dicarboxylic acids, including glutaric acid and 2-hydroxyglutaric acid, as well as acylglycine derivatives.^{12,18} However, the urinary organic acid profile may be normal, especially in adult patients (Acquaviva-Bourdain and Vianey-Saban, unpublished results).

The clinical heterogeneity of MADD appears to be correlated with the residual activity of the electron transporters.^{16,20,21} Recently, a possible genotype-phenotype correlation has also been reported in these patients.²² This likely explains why several characteristic symptoms of early-onset MADD, such as hypoketotic hypoglycemia, may be absent in the late-onset form, as shown in our patient. This may also explain normal urinary organic acid excretion in this patient despite significant muscle involvement, probably due to mild metabolic impairment, as suggested by the very late onset of the disease. In addition, ETF-QO activity was severely decreased in the muscle biopsy performed prior to riboflavin supplementation, confirming the diagnosis, although only one nucleotide substitution was identified in the heterozygous state. However, the technique used does not allow the detection of alterations in the intronic or promoter sequence nor a large deletion, which could be present on the second allele.

Riboflavin (or vitamin B₂) is the cofactor for ETF and ETF-QO, as well as acyl-CoA dehydrogenases. Treatment with oral riboflavin, L-carnitine, and a low-fat and low-protein diet has been demonstrated to result in a significant and sustained therapeutic response,^{4,5,7-9,12-14} emphasizing the importance of early diagnosis and treatment. More recently, Gempel et al.⁶ reported dramatic clinical improvement in patients with MADD due to mutations in the *ETFDH* gene with coenzyme Q10 supplementation. Because the clinical status of our patient improved with L-carnitine and riboflavin supplementation, coenzyme Q10 was not added to the therapy.

The present case illustrates that this metabolic myopathy may be encountered in adults much later than previously expected and demonstrates that MADD should be included in the differential diagnosis of painful myopathy in adults.

REFERENCES

- Przyrembel H, Wendel U, Becker K, Bremer HJ, Bruinvis L, Ketting D, et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder. *Clin Chem Acta* 1976;66:227-239.
- Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, Bross P, Skovby F, Gregersen N. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat* 2003;22:12-23.
- Goodman SI, Frerman FE. Glutaric acidemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency). *J Inher Metab Dis* 1984;7(suppl 1):33-37.
- Beresford MW, Pourfarzam M, Turnbull DM, Davidson JE. So doctor, what exactly is wrong with my muscles? Glutaric aciduria type II presenting in a teenager. *Neuromuscul Disord* 2006;16:269-273.
- Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain* 2007;130:2045-2054.
- Gempel K, Topaloglu H, Talim B, Schniederat P, Schoser BG, Hans VH, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 2007;130:2037-2044.
- Liang WC, Tsai KB, Lai CL, Chen LH, Jong YJ. Riboflavin-responsive glutaric aciduria type II with recurrent pancreatitis. *Pediatr Neurol* 2004;31:218-221.
- Olsen RK, Pourfarzam M, Morris AA, Morris AA, Dias RC, Knudsen I, et al. Lipid-storage myopathy and respiratory insufficiency due to ETFQO mutations in a patient with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *J Inher Metab Dis* 2004;27:671-678.
- Köppel S, Gottschalk J, Hoffmann GF, Waterham HR, Blobel H, Kölsch S. Late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a frequently missed diagnosis? *Neurology* 2006;67:1519.
- Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ, Corydon TJ, Olsen RK, et al. Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 2001;18:169-189.
- Frerman FE, Goodman SI. Defects of electron transfer flavoprotein and electron transfer flavoprotein - ubiquinone oxidoreductase : glutaric aciduria type II. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p 2357-2365.
- Dusheiko G, Kew MC, Joffe BI, Lewin JR, Mantagaos S, Tanaka K, et al. Recurrent hypoglycaemia associated with glutaric aciduria type II in an adult. *N Engl J Med* 1979;301:1405-1409.
- Al-Essa MA, Rashed MS, Bakheet SM, Patay ZJ, Ozand PT. Glutaric aciduria type II: observations in seven patients with neonatal- and late-onset disease. *J Perinatol* 2000;20:120-128.
- de Visser M, Scholte HR, Schutgens RB, Bolhuis PA, Luyt-Houwen IE, Vaandrager-Verduin MH, et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy and glutaric aciduria type II of early adult onset. *Neurology* 1986;36:367-372.
- Tamaoki Y, Kimura M, Hasegawa Y, Hasegawa Y, Iga M, Inoue M, et al. A survey of Japanese patients with mitochondrial fatty acid-oxidation and related disorders as detected from 1985 to 2000. *Brain Dev* 2002;24:675-680.
- Schiff M, Froissart R, Olsen RK, Acquaviva C, Vianey-Saban C. Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab* 2006;88:153-158.
- Gregersen N. Riboflavin-responsive defects of b-oxidation. *J Inher Metab Dis* 1985;8(suppl 1):65-69.
- Curoy A, Olsen RK, Ribes A, Trenchs V, Vilaseca MA, Campistol J, et al. Late-onset form of beta-electron transfer flavoprotein deficiency. *Mol Genet Metab* 2003;78:247-249.
- Yamaguchi S, Orii T, Suzuki Y, Maeda K, Oshima M, Hasimoto T. Newly identified forms of electron transfer flavoprotein deficiency in two patients with glutaric aciduria type II. *Pediatr Res* 1991;29:60-63.
- Freneaux E, Sheffield VC, Molin L, Shires A, Rhead WJ. Glutaric acidemia type II. Heterogeneity in beta-oxidation flux, polypeptide synthesis, and complementary DNA mutations in the alpha subunit of electron transfer flavoprotein in eight patients. *J Clin Invest* 1992;90:1679-1686.
- Loehr JP, Goodman SI, Frerman FE. Glutaric acidemia type II: heterogeneity of clinical and biochemical phenotypes. *Pediatr Res* 1990;27:311-315.
- Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, Bross P, Skovby F, Gregersen N. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat* 2003;22:12-23.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Journées internationales de la SFN 2009

Prise en charge d'une première crise épileptique de l'adulte : peut-on prévoir l'avenir ?

Risk of epilepsy after a first epileptic seizure in adults: Can we predict the future?

L. Maillard ^{a,*,b,c}, J.-P. Vignal ^{a,c}, R. Boyez ^a, J. Jonas ^a, C. Hubsch ^a, H. Vespignani ^{a,b,c}

^a Service de neurologie, hôpital Central, CHU de Nancy, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France

^b Faculté de médecine, université de Nancy, France

^c CRAN, UMR 7039, CNRS, INPL, université de Nancy, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Première crise

Épilepsie

Électroencéphalogramme

Validité

Diagnostic

Keywords:

First seizure

Epilepsy

EEG

Validity

Diagnosis

R É S U M É

La nouvelle définition de la maladie épileptique proposée récemment par un panel d'experts repose sur l'association d'une crise épileptique certaine et d'un risque de récurrence élevé. Dans la première partie de cet article, nous exposons et hiérarchisons les facteurs de risque de récurrence après une première crise. Les facteurs majeurs sont la découverte d'antécédents de crises antérieures au diagnostic, la présence d'anomalies paroxystiques épileptiformes à l'électroencéphalogramme (EEG), l'existence d'une pathologie cérébrale préexistante. Dans la seconde partie, nous abordons la question de l'incertitude diagnostique concernant l'origine épileptique d'un premier épisode clinique paroxystique, ses raisons et les moyens de la minimiser. Nous analysons la fiabilité des témoins oculaires de la crise, la reproductibilité et la validité prédictive de critères cliniques diagnostiques, le problème du recouvrement des signes cliniques des crises épileptiques et des autres manifestations paroxystiques non épileptiques, et enfin la reproductibilité et la valeur de l'EEG pour le diagnostic positif. En conclusion, le diagnostic positif de la crise et de la maladie épileptique nouvellement diagnostiquée est indissociable des diagnostics syndromique et étiologique qui ne sont pas figés et doivent être constamment réévalués et affinés au cours de l'évolution de la maladie épileptique.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

The new definition of epilepsy recently proposed by an international panel of experts relies on the association of a first clinically certain seizure and of an enduring predisposition of the brain increasing the likelihood of future seizures. In the first part of this review, we will expose and organize into a hierarchical order the risk factors of subsequent recurrence. The major factors are: seizure(s) prior to presentation, paroxysmal abnormalities

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : l.maillard@chu-nancy.fr (L. Maillard).

0035-3787/\$ – see front matter © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2009.08.001

on early EEG, a remote symptomatic etiology. In the second part of this review, we will address the issue of clinical uncertainty when assessing the epileptic origin of a first clinical paroxysmal event, the reasons of uncertainty and the means to minimize it. We will analyze successively: the accuracy of eyewitness observations of transient loss of consciousness, the reliability and predictive validity of clinical criteria used for seizure assessment, the issue of overlapping clinical features between seizure and other non epileptic paroxysmal events (such as psychogenic non epileptic seizures), and finally the reliability and diagnostic value of early EEG for seizure assessment. To conclude, seizure assessment and diagnosis of epilepsy cannot be dissociated from syndrome and etiology diagnosis, which should be periodically reassessed towards a greater accuracy during the course of the disease.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La crise d'épilepsie est définie comme la survenue transitoire de signes cliniques due à une activité neuronale corticale excessive paroxystique et anormalement synchrone (Fisher et al., 2005). Une première crise peut constituer la première manifestation d'une maladie épileptique ou au contraire demeurer unique. Le diagnostic d'épilepsie repose quant à lui classiquement sur la survenue d'au moins deux crises épileptiques avérées non provoquées. Un comité d'experts international a récemment proposé une nouvelle définition pratique de l'épilepsie qui repose sur la survenue d'au moins une crise épileptique et sur l'identification d'une prédisposition cérébrale durable à refaire des crises. Autrement dit, après une première crise épileptique cliniquement certaine, la seule présence de facteurs de risque significatifs de récurrence permettrait de poser le diagnostic d'épilepsie (Fisher et al., 2005). Ce diagnostic va conditionner la décision d'instaurer ou non un traitement de fond, un suivi médical et des recommandations sur le mode de vie du patient (profession, permis de conduire). Cette nouvelle définition nous impose de réfléchir sur la signification concrète de cette « prédisposition cérébrale durable à refaire des crises » : en effet, surestimer le risque de récurrence peut conduire à un traitement inutile et potentiellement iatrogène ; d'un autre côté, sous-estimer ce risque expose le patient à la récurrence, à ses complications traumatiques potentielles et à un risque d'accident au cours d'activités telles que la conduite automobile.

C'est pourquoi dans un premier temps, nous verrons au travers des nombreuses études consacrées aux facteurs de risque de récurrence après une première crise quelle valeur prédictive accorder aux résultats de l'évaluation électroclinique et neuroradiologique initiale.

À cette incertitude concernant le diagnostic ultérieur de maladie épileptique, s'ajoute l'incertitude quant à la nature épileptique des manifestations paroxystiques rapportées par le patient et les témoins (Chowdhury et al., 2008). Souvent ignorée dans les études précédentes, cette incertitude concernant l'origine épileptique d'un premier événement clinique paroxystique, est une situation fréquente bien connue des cliniciens, et ce en dépit de leurs efforts pour recueillir une description précise de l'épisode. Dans la seconde partie de l'article, nous discuterons des facteurs responsables de cette incertitude clinique et des moyens pour la minimiser.

1. Facteurs de risque de récurrence après une crise épileptique inaugurale cliniquement certaine

Le risque de récurrence et d'épilepsie après une première crise non provoquée a fait l'objet de nombreuses études (Tableau 1) (Hauser et al., 1982 ; Elwes et al., 1985 ; Annegers et al., 1986 ; Weber et al., 1987 ; Hopkins et al., 1988 ; Hart et al., 1990 ; Hauser et al., 1990 ; van Donselaar et al., 1992 ; Bora et al., 1995 ; Schreiner et Pohlmann-Eden, 2003 ; Marson et al., 2005 ; Kho et al., 2006). Nous rapportons les études majoritairement prospectives réalisées chez les sujets adultes.

Le taux de récurrence global varie dans une fourchette de 14 à 67 % à un an et de 27 à 78 % à trois ans (Hauser et al., 1982 ; Elwes et al., 1985 ; Annegers et al., 1986 ; Hart et al., 1990 ; Hauser et al., 1990 ; First Seizure Trial Group, 1993 ; Bora et al., 1995 ; Schreiner et Pohlmann-Eden, 2003 ; Marson et al., 2005 ; Kho et al., 2006). Si l'on considère les deux études multicentriques les plus pertinentes sur le plan méthodologique (First Seizure Trial Group, 1993 ; Marson et al., 2005), le taux à deux ans varie de 39 à 51 % en l'absence de traitement antiépileptique.

Les facteurs majeurs de récurrence validés par la majorité des études pronostiques sont la découverte de crises épileptiques antérieures, la présence d'anomalies paroxystiques à l'électroencéphalogramme (EEG) et, enfin, le contexte étiologique d'une pathologie cérébrale préexistante à la crise. Les autres facteurs plus controversés sont le type de crise, l'âge du patient au moment de la crise et les antécédents familiaux d'épilepsie.

Devant une crise avérée apparemment inaugurale, le premier facteur de risque de récurrence est l'existence d'antécédents de crises non diagnostiquées ou non traitées jusqu'alors. Cela semble être un lieu commun, mais encore faut-il que l'enquête diagnostique s'attache à les rechercher lorsque ces crises antérieures n'ont jamais été identifiées comme telles. Le risque de récurrence deux ans après la crise qui motive la prise en charge est de 39 % lorsqu'il s'agit vraiment de la première crise et de 61 % lorsqu'il y a un antécédent de crises antérieures (Marson et al., 2005 ; Kim et al., 2006). La présence de ces antécédents bien documentés correspond à la définition la plus classique de la maladie épileptique. Devant une crise apparemment unique, le premier réflexe du clinicien doit être de rechercher des antécédents de crises identiques passées inaperçues, d'autres types de crises : absences et

Tableau 1 – Résumé des principales études qui ont été revues sur les facteurs de risque de récurrence après une première crise.
Summary of the studies reviewed on the issue of risk factors of recurrence after a first seizure.

Auteurs	Étude	Nombre de sujets	Âge (A)	Étiologie	Durée de suivi	Intervalle 1 ^{er} crise/ inclusion	Délais EEG/ 1 ^{er} crise	Facteur de risque EEG significatif	Autres FDR significatifs	Pourcentage de patients traités	Pourcentage de récurrence
Hauser et al., 1982	P	244	Tout âge	Tout type, sauf AS 73 % I 27 % RS	6 à 55 M	NR	NR	Oui = PO généralisées	ATCD dans la fratrie Étiologie RS	69	16 % à 12 M 21 % à 24 M 27 % à 36 M
Elwes et al., 1985	P	133	2 à 74 Moy = 21	CGTC	Moy = 15 M	Premières 24 h	NR	NR	NR	0	46 % à 6 M 62 % à 1 A 71 % à 3 A
Annegers et al., 1986	R	424	Tout âge	Tout type, sauf AS	5 A	Premières 24 h	< 10 j	Oui	Étiologie RS Crise focale ENA	60	36 % à 1 A 48 % à 3 A 56 % à 5 A
Weber et al., 1987	R	180	> 20	Tout type	5 A	NR	NR	Oui = anomalies focales	Crise focale Étiologie RS	27	68 % à 5 A
Hopkins et al., 1988	P	408	Adulte	Tout type	3 A	Jusqu'à 8 S	NR	Non	Crise nocturne	NR	Fonction des délais d'inclusion
Hauser et al., 1990	P	208	Tout âge	Tout type	Moy = 4 A	24 h	NR	Oui = PO généralisées	Étiologie RS Autres	NR	14 % à 1 A 29 % à 3 A 34 % à 5 A
Hart et al., 1990	P	564	Tout âge Méd = 32	Tout type incluant AS	2 à 4 A	NR	NR	NR	Crise focale ATCD néonatal Âge < 16 et > 59 Étiologie RS	15	67 % à 1 A 78 % à 3 A
van Donselaar et al., 1992	P	157	15 à 85 Moy = 38	98 % CGTC	2 A	Moy = 6,7 j	NR	Oui = paroxysmes	NR	0	40 % à 2 A
Bora et al., 1995	P	147	> 16	CGTC, sauf AS	27 à 54 M Moy = 34,4 M	< 2 M 70 % à 1 M	> 48 h	Non	Crise nocturne	42	41 % à 1 A 44 % à 2 A 45 % à 4 A
Schreiner et Pohlmann-Eden, 2003	P	157	> 16	Tout type, sauf AS	3 à 88 M Moy = 34 M	NR	< 48 h 95 % < 24 h	Oui = paroxysmes focaux	NR	0	27,5 % à 1 A 31 % à 2 A
Marson et al., 2005	P	812	> 1 MQ	Tout type		< 3 M	NR	NR	Traitement	50	32 % à 2 A (groupe traité) 41 % (groupe non traité)
Kho et al., 2006	P	497	Adulte	Tout type	1 A	NR	NR	Oui	Étiologie RS > I > AS Lésion corticale Âge	25	38 % à 1 A

A : année(s) ; AS : crise aiguë symptomatique ; ATCD : antécédent ; CGTC : crise convulsive généralisée tonico-clonique ; ENA : examen neurologique anormal ; h : heure(s) ; I : crise idiopathique ; j : jour(s) ; M : mois ; méd : médiane ; moy : moyenne ; NR : non rapporté ; P : étude prospective ; PO : pointe onde ; R : étude rétrospective ; RS : crise symptomatique d'une lésion cérébrale ancienne ; S : semaine(s).

myoclonies matinales chez les enfants, les adolescents, et de signes de crises partielles chez les adultes jeunes ayant présenté une première crise généralisée tonicoclonique, par exemple.

La situation est différente s'agissant des crises inaugurales répétées dans un délai inférieur à 24 heures. La Commission « épidémiologie et pronostic » de la Ligue internationale contre l'épilepsie recommande de les considérer comme un seul événement épileptique (CEPILAE, 1993). Cette recommandation a été validée de façon prospective par une étude récente qui montre que ce facteur lorsqu'il était présent n'était pas associé à un surcroît de risque de récurrence à un an (48 % versus 38 % ; $p = 0,8$; Kho et al., 2006). Toutefois, ces résultats doivent être nuancés. En effet, le groupe de patients avec plusieurs crises rapprochées inaugurales était hétérogène dans l'étude en question et l'absence d'effet pronostique masque une réalité plus complexe : ce groupe se différencie des patients ayant une première crise unique par une fréquence plus élevée d'étiologies symptomatiques aiguës et par une fréquence plus élevée des anomalies paroxystiques focales sur l'EEG initial. Ce groupe est donc constitué de deux types de patients bien distincts ayant chacun une valeur pronostique opposée. Le caractère symptomatique aigu est associé à un risque de récurrence plus faible (Kho et al., 2006), alors que la présence d'anomalies paroxystiques focales à l'EEG est généralement associée à un risque plus élevé de récurrences (cf. infra). De plus dans l'étude, les patients ayant présenté plusieurs crises inaugurales dans les 24 heures recevaient finalement plus fréquemment un traitement anti-épileptique avant toute récurrence ultérieure, ce qui contribuait à en diminuer artificiellement le taux à un an. La survenue rapprochée (< 24 heures) de crises inaugurales ne permet donc pas de définir à elle seule une prédisposition cérébrale durable et ne justifie pas de traitement antiépileptique chronique, en particulier lorsqu'elle s'explique par une étiologie symptomatique aiguë (métabolique ou vasculaire, par exemple). En revanche, elle est plus fréquemment associée à la présence d'anomalies paroxystiques à l'EEG, qui augmentent le risque de récurrence ultérieure.

Lorsque le diagnostic de crise est cliniquement certain et correspond effectivement à la première crise, le second facteur de risque majeur de récurrence est l'EEG. Alors que la place de l'EEG est débattue dans la prise en charge diagnostique des premières crises, voire ignorée dans leur prise en charge thérapeutique sous prétexte de pragmatisme (Marson et al., 2005), de très nombreuses études ont démontré sa valeur pronostique. Ainsi, toutes les études portant sur la valeur pronostique de l'EEG après une première crise, sauf deux (Hopkins et al., 1988 ; Bora et al., 1995), montrent que la présence d'anomalies paroxystiques focales ou généralisées à l'EEG est associée à un risque plus élevé de récurrence (Hauser et al., 1982 ; Annegers et al., 1986 ; Hauser et al., 1990 ; van Donselaar et al., 1992 ; Schreiner et Pohlmann-Eden, 2003 ; Kho et al., 2006 ; Kim et al., 2006). Le caractère focal serait associé au risque le plus élevé (Schreiner et Pohlmann-Eden, 2003). La sensibilité de l'EEG est d'autant plus élevée qu'il est réalisé précocement après la crise, passant de 51 % dans les 24 premières heures à 34 % s'il est réalisé à distance (King et al., 1998). Parmi les patients ayant un EEG initial normal, l'EEG de sieste après privation de sommeil a une sensibilité additionnelle qui varie de 12 à 35 % et qui est donc inférieure à la

sensibilité de l'EEG précoce (van Donselaar et al., 1992 ; King et al., 1998). Le ratio de risque associé à la présence d'anomalies paroxystiques est estimé entre 1,9 et 2,8 et très homogène au travers des études. Deux études majeures rapportent des valeurs prédictives particulièrement élevées de l'EEG (Hauser et al., 1990 ; van Donselaar et al., 1992). Dans la dernière, la valeur prédictive négative à deux ans de l'EEG initial combiné à l'EEG de sieste, autrement dit la probabilité de ne pas avoir de récurrence à deux ans quand l'EEG initial et l'EEG de sieste étaient tous deux négatifs, est estimée à 88 %, ce qui est considérable. De même, si l'un des deux examens était positif, le risque de récurrence dans les deux ans était très élevé et estimé à 83 % (van Donselaar et al., 1992). En plus d'être une aide précieuse au diagnostic positif de l'origine épileptique d'un premier événement clinique paroxystique, l'EEG a donc une valeur pronostique indiscutable. Il est indispensable pour estimer le risque de récurrence et donc le risque d'épilepsie cliniquement établie. Outre sa validité prédictive bien établie, il est une aide précieuse au diagnostic syndromique qui conditionne le choix du traitement antiépileptique et le pronostic à moyen et long terme de l'épilepsie. À titre d'exemple, la présence de polypointes-ondes généralisées et d'une photosensibilité après une première crise généralisée tonicoclonique chez un adolescent oriente vers un syndrome d'épilepsie myoclonique juvénile ; la présence d'une focalisation paroxystique oriente vers un syndrome d'épilepsie partielle.

Le troisième facteur pronostique majeur est le contexte étiologique. Une pathologie cérébrale préexistante (d'au moins une semaine) et potentiellement épileptogène (séquelle d'accident vasculaire cérébral, d'infection du système nerveux central, présence d'une tumeur cérébrale...), des troubles des apprentissages et un retard de développement authentifiés par l'anamnèse (Hart et al., 1990 ; Annegers et al., 1986 ; Kim et al., 2006), des signes de focalisation à l'examen neurologique ou la découverte par l'imagerie de lésions cérébrales constituent des facteurs de risque majeur de récurrence (Hauser et al., 1982 ; Weber et al., 1987 ; Hauser et al., 1990 ; Kho et al., 2006 ; Kim et al., 2006). Ces facteurs s'accompagnent d'un ratio de risque estimé à 2,5 environ. Il faut noter à ce propos que la rentabilité des examens d'imagerie cérébrale est assez faible dans une population non sélectionnée de premières crises non provoquées, et estimée entre 12 et 26 % environ (King et al., 1998 ; Kho et al., 2006). Enfin, la découverte d'une anomalie structurale à l'imagerie ou de signes de focalisation neurologique doit être interprétée avec beaucoup de prudence. Elle peut être fortuite et ne permet pas d'affirmer la nature épileptique de l'événement clinique paroxystique ; son imputabilité dans la survenue de la crise épileptique n'est pas automatique. Dans une série récente de crises psychogènes non épileptiques, 10 % des patients présentaient une anomalie à l'IRM et 10 % avaient un déficit neuropsychologique (Reuber et al., 2002). Pour établir un lien de causalité entre une anomalie cérébrale et une crise, il faut s'efforcer avec les données à notre disposition d'élaborer un raisonnement anatomoélectroclinique comparable à la démarche diagnostique établie dans les épilepsies pharmacorésistantes. Celle-ci comporte une analyse sémiologique aussi détaillée que possible des signes cliniques de la crise et des anomalies EEG conduisant à des

hypothèses électrocliniques qui sont ensuite intégrées dans un corpus de connaissances anatomiques, physiologiques et cliniques et finalement confrontées aux données de l'imagerie (Maillard et al., 2004).

Trois facteurs de risque sont plus controversés dans la littérature car inconstamment retrouvés. Une suspicion de première crise partielle augmenterait le risque de récurrence dans trois études, l'âge plus élevé (> 59 ans) dans deux études (Hart et al., 1990 ; Kho et al., 2006) et les antécédents familiaux en cas de première crise associée à une étiologie idiopathique dans deux études (Hauser et al., 1982 ; Hauser et al., 1990). Le caractère controversé dans les études de la valeur pronostique du type de crise va à l'encontre de l'idée très répandue que les premières crises lorsqu'elles sont partielles récidivent plus souvent que les crises généralisées. Les crises partielles sont effectivement plus souvent associées à une pathologie cérébrale épileptogène préexistante et à des anomalies EEG. Lorsque ces deux principaux facteurs sont pris en compte, l'effet pronostique indépendant du type partiel de la crise par rapport au type généralisé est dans le meilleur des cas faible et finalement rarement retrouvé (dans seulement trois études : Annegers et al. 1986 ; Weber et al., 1987 ; Hart et al., 1990).

Pour conclure cette première partie, si chacun des facteurs majeurs identifiés plus haut (la découverte de crises antérieures, le contexte étiologique et les anomalies spécifiques à l'EEG) a une valeur prédictive individuelle, la combinaison d'au moins deux de ces facteurs aurait un effet additif sur leur valeur prédictive et permettrait de définir les patients à « haut risque » (Kim et al., 2006). Ces patients dits à « haut risque » présenteraient un risque de récurrence à un an de 59 % alors que les patients à faible risque (qui n'ont aucun de ces facteurs de risque) auraient un risque de récurrence à un an de seulement 19 %. Si l'estimation du risque de récurrence est essentielle dans la décision de débuter un traitement antiépileptique dans une épilepsie nouvellement diagnostiquée, la décision de traiter ne peut pas se réduire mécaniquement à l'estimation de ce risque. Cette estimation des risques doit au contraire permettre d'associer le patient à la décision de traiter en l'informant des risques et des bénéfices à en attendre. Elle est également indissociable des diagnostics syndromique et étiologique qui doivent être recherchés dès la première crise et constamment réévalués au cours du suivi.

2. Facteurs d'incertitude dans le diagnostic positif d'une première crise et comment les minimiser

À l'incertitude concernant l'avenir après la première crise, s'ajoute une autre incertitude qui est presque systématiquement ignorée dans les études mentionnées plus haut : il s'agit de l'incertitude concernant l'origine épileptique elle-même d'un premier événement clinique paroxystique. De nombreux facteurs expliquent cette incertitude. Nous allons les décrire tour à tour et explorer les moyens à notre disposition pour les minimiser.

Cette incertitude est inhérente à la nécessité d'établir l'origine épileptique d'un premier événement clinique paroxystique. Lorsqu'un patient se présente au service d'accueil des urgences ou en consultation de neurologie pour une

suspicion de première crise, le médecin ne dispose que de l'interrogatoire du patient et des témoins. Tout au plus peut-il recueillir quelques signes postcritiques (morsure de langue, déficit focal, confusion) qui ne sont que les signes indirects d'un phénomène révolu (Hoefnagels et al., 1991). Le diagnostic positif repose donc sur la reconstitution de la séquence d'événements cliniques passés. Dans la plupart des cas, les crises épileptiques comportent une perte de conscience transitoire et une amnésie qui peut être totale. Celles-ci imposent d'interroger au moins un témoin oculaire direct. Une étude récente s'est intéressée à l'évaluation de la fiabilité de témoins oculaires en présentant de façon soudaine et inattendue une vidéo de crises généralisée tonico-clonique et de syncope réflexe à une population étudiante non médicale (Thijs et al., 2008). Immédiatement après la présentation de cette vidéo, les sujets témoins devaient remplir un questionnaire au choix multiple concernant les caractéristiques les plus visibles de la crise et de la syncope (le tonus musculaire, la présence ou non de secousses, d'une déviation oculaire ou de la tête, l'ouverture ou la fermeture des yeux, la salivation et la couleur du visage). Parmi toutes les réponses portant sur les caractéristiques cliniques les plus visibles de la crise (raideur des membres, secousses généralisées, hypersalivation...), 60 % des réponses étaient correctes, 18 % erronées, et 22 % incertaines (« je ne sais pas »). Des questions étaient également posées sur des caractéristiques cliniques qui n'étaient pas visibles sur la vidéo : 23 % des témoins répondaient avec certitude sur la présence d'un caractère clinique qu'ils n'avaient pourtant pas pu observer. La fiabilité des témoignages variait également en fonction de la variable clinique étudiée : celle qui était rapportée avec le plus de précision était le tonus musculaire (hypertonie dans la crise, hypotonie pour la syncope). La durée de la crise était également correctement estimée. Dans une autre étude évaluant la fiabilité des témoins oculaires directs pris dans l'entourage de patients ayant des crises épileptiques ou non épileptiques psychogènes répétées, les critères cliniques rapportés avec le plus de précision concernaient les mouvements de la face, les mouvements oculaires, la vocalisation et la respiration (Rugg-Gunn et al., 2001). Globalement, la fiabilité des témoins variait de 44,5 à 70 % selon qu'il s'agissait d'épisodes convulsifs ou non. Pour augmenter la rentabilité diagnostique de l'interrogatoire du témoin oculaire direct, celui-ci devrait être réalisé le plus précocement possible par un médecin qualifié et expérimenté dans le diagnostic des crises épileptiques et faire appel en cas de doute à plusieurs témoins. Le diagnostic positif de la nature épileptique d'un événement paroxystique ne devrait pas reposer sur un seul critère clinique, mais plutôt sur un ensemble de signes s'intégrant dans une séquence anatomo-clinique cohérente.

Le deuxième facteur d'incertitude est lié aux critères diagnostiques utilisés et à la subjectivité du clinicien engagé dans le diagnostic positif de la crise. Toutes les études exposées dans le chapitre précédent donnent un taux de récurrence à un an, par exemple, qui est très variable (14 à 67 %) et qui reflète l'hétérogénéité de sélection des patients. Cette hétérogénéité nous interroge sur la validité et la reproductibilité des critères cliniques qui étaient utilisés pour définir la crise dite « cliniquement certaine ». Il faut ici rappeler qu'il n'y a pas actuellement d'algorithme diagnostique ayant une

fiabilité et une validité prédictive établie. La Commission pour la classification et la terminologie de la Ligue internationale contre l'épilepsie propose uniquement des critères pour la classification des crises et des syndromes (CCTILAE, 1981, 1989). Certes le diagnostic positif doit reposer sur la recherche et l'identification du type de crise et du syndrome, mais ceux-ci sont rarement bien identifiables dès la première crise chez l'adulte, et ce d'autant plus que le patient est âgé. Un algorithme pour le diagnostic positif des crises épileptiques, dont la reproductibilité et la valeur prédictive pourraient être mesurées, constituerait une aide significative et contribuerait à harmoniser la prise en charge de la première crise. Chez le sujet âgé, un tel algorithme est en cours de validation (Dupont et al., en préparation). Pour l'adulte, seule une étude utilise un algorithme diagnostique à partir de critères cliniques simples préalablement validés et décrits précisément dans la méthodologie (van Donselaar et al., 1992). Il repose sur la présence d'un item parmi les suivants (van Donselaar et al., 1989) :

- un trouble de conscience prolongé avec secousses cloniques avec ou sans morsure de langue ou phase tonique ;
- un trouble de conscience prolongé avec phase tonique sans secousses cloniques avec ou sans morsure de langue ;
- un trouble de conscience prolongé avec morsure de langue sans secousses cloniques ou phase tonique ;
- un trouble de conscience prolongé ou rupture de contact et immobilité associé à une sensation épigastrique ascendante vers la gorge, à une hallucination olfactive, à une raideur ou des clonies de la face ou d'un membre, ou à une déviation unilatérale de la tête ;
- une rupture de contact avec immobilité du regard, automatismes oro-alimentaires, clignement des paupières, grimace, automatisme gestuel répété oublié par le patient ;
- des secousses musculaires répétées du visage ou d'un membre sans perte de conscience.

Cet algorithme clinique simple a été validé et proposé dès 1989 : il est associé à un taux de concordance global satisfaisant de 0,58 entre examinateurs, qui devient excellent (0,95) après discussion consensuelle (van Donselaar et al., 1992). Toutefois, sa validité prédictive n'a jamais été démontrée. Dans un travail récent, nous avons montré que ces critères étaient associés à un risque d'épilepsie à un an de 57 % lorsqu'ils étaient positifs contre 16 % lorsqu'ils étaient négatifs (RR = 5,6) (Maillard et al., soumis). Nous avons également montré que lorsque ces critères étaient négatifs, la probabilité à un an de ne pas être épileptique, c'est-à-dire sans récurrence ni prédisposition durable à récidiver, était de 83,5 %. Ces données soulignent la validité prédictive et l'utilité d'un algorithme diagnostique simple. Celui-ci ne peut pas résumer à lui seul le diagnostic positif, mais peut servir de guide et harmoniser le diagnostic clinique des premières crises.

Le troisième facteur d'incertitude concernant l'origine épileptique d'un premier événement clinique est lié au recouvrement entre les symptômes cliniques des crises épileptiques et des autres manifestations paroxystiques non épileptiques. Parmi celles-ci les syncopes (en particulier les syncopes secondairement convulsivantes) et les crises non épileptiques psychogènes sont les principales causes de faux diagnostic positif d'épilepsie (Chowdhury et al., 2008). Ces faux

diagnostics représentent jusqu'à 26 % des patients adressés dans une unité tertiaire d'épileptologie (Smith et al., 1999). Cela illustre le fait que la difficulté parfois n'est pas d'affirmer qu'un épisode est épileptique, mais d'affirmer qu'il ne l'est pas. C'est le cas, notamment, pour les crises psychogènes non épileptiques qui sont définies comme des « épisodes imitant les crises épileptiques, se caractérisant pas des phénomènes paroxystiques moteurs, sensitifs ou sensoriels en relation avec un processus psychologique et non associés à une décharge anormale des neurones cérébraux » (Lesser, 1996). Ces faux diagnostics ont pour principales causes la mauvaise interprétation des signes rapportés par les témoins et la mauvaise interprétation de l'EEG initial (Chowdhury et al., 2008). Ces observations soulignent l'importance de l'interprétation de l'EEG, la nécessité de valoriser cet examen auprès des pouvoirs publics et d'en assurer la formation auprès des technicien(ne)s et des neurologues afin d'optimiser sa réalisation et son interprétation. Dans certaines circonstances, en cas de doute sur des crises psychogènes non épileptiques ou chez le sujet âgé, la vidéo-EEG apporte une aide diagnostique irremplaçable. C'est la principale méthode diagnostique pour redresser un faux diagnostic de crises épileptiques vers celui de crises psychogènes non épileptiques. Lorsque cette incertitude diagnostique n'est pas réductible, les explications données au patient et à son entourage peuvent s'appuyer sur la valeur prédictive négative élevée des critères cliniques de van Donselaar estimée à 83,5 % (Maillard et al., soumis). Lorsque les critères cliniques sont combinés à un EEG initial normal, cette valeur négative augmente jusque 87 % : autrement dit après un épisode clinique paroxystique d'origine épileptique possible mais incertaine, quand les critères cliniques et l'EEG sont négatifs, la probabilité d'être libre de toute épilepsie à un an est de 87 %.

Le dernier point d'incertitude concerne la place de l'EEG et sa valeur dans le diagnostic positif de la crise. Des anomalies paroxystiques d'allure épileptique ne sont présentes que dans 1,5 à 2,2 % des syncopes cliniquement certaines (Abubakr et Wambacq, 2005 ; Zivin et Marsan, 1968), ce qui suggère une très bonne spécificité de ces anomalies. Dans une étude récente, nous montrons que la concordance interexamineur de l'interprétation de l'EEG est bonne (0,66) (Maillard et al., soumis). En cas de crise épileptique incertaine et de type indéterminé, nous montrons également qu'un EEG précoce permet de renforcer la certitude sur son origine épileptique et de la reclasser en crise partielle ou généralisée dans 17 % des cas. La valeur de l'EEG dans le diagnostic positif est donc d'autant plus importante que le diagnostic clinique de crise est incertain.

Pour conclure, la prise en charge de la première crise doit reposer sur une démarche anatomoélectroclinique dont la rigueur peut s'inspirer de la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes afin de minimiser l'incertitude diagnostique. Il est nécessaire de développer et de valider des algorithmes de diagnostic intégrant des critères cliniques et paracliniques pour le diagnostic positif des crises. Le diagnostic de la première crise montre comment les efforts déployés pour comprendre et expliquer un événement passé (la première crise) apportent les éléments essentiels qui permettent d'anticiper l'avenir (la récurrence et l'épilepsie éventuelle). Dès la première crise, le clinicien s'efforce

d'établir l'origine épileptique de la crise et d'apprécier les risques de récurrence. Cette démarche est indissociable des diagnostics syndromique et étiologique qui sont évolutifs et doivent être constamment réévalués et affinés au cours de l'évolution.

R É F É R E N C E S

- Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005;6:433-4.
- Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 1986;27:43-50.
- Bora I, Seckin B, Zarifoglu M, Turan F, Sadikoglu SEO. Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. *J Neurol* 1995;242:157-63.
- Chowdhury FA, Nashef L, Elwes RD. Misdiagnosis in epilepsy: a review and recognition of diagnostic uncertainty. *Eur J Neurol* 2008;15:1034-42.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
- Dupont S, Verny M, Harston S, Catz-Piver L et al. Seizures in the elderly: development and validation of a diagnostic algorithm. En préparation.
- Elwes RD, Chesterman P, Reynolds EH. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *Lancet* 1985;2:752-3.
- First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial of the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478-83.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
- Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-4.
- Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982;307:522-8.
- Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-70.
- Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;238:39-43.
- Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life value of clinical features, electroencephalography, and computerized tomography in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988;1:721-6.
- Kho LK, Lawn ND, Dunne JW, Linto J. First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology* 2006;67:1047-9.
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-22.
- King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-11.
- Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996;46:1499-507.
- Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia* 2004;45:1590-9.
- Maillard L, Boyez R, Jonas J, Vignal JP, Koessler L, Guillemin F, Maignan M, Vespignani H. Predictive validity of clinical criteria used for first seizure diagnosis (soumis).
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-13.
- Reuber M, Fernández G, Helmstaedter C, Qurishi A, Elger CE. Evidence of brain abnormality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2002;3:249-54.
- Rugg-Gunn FJ, Harrison NA, Duncan JS. Evaluation of the accuracy of seizure descriptions by the relatives of patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;43:193-9.
- Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr* 2003;34:140-4.
- Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM* 1999;92:15-23.
- Thijs RD, Wagenaar WA, Middelkoop HA, Wieling W, van Dijk JG. Transient loss of consciousness through the eyes of a witness. *Neurology* 2008;71:1713-8.
- van Donselaar CA, Geerts AT, Meulstee J, Habbema JD, Staal A. Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology* 1989;39:267-71.
- van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231-7.
- Weber M, Schaff JL, Vespignani H, Legras B. Five years after a first epileptic seizure appearing late in life. *Rev Neurol (Paris)* 1987;143:368-74.
- Zivin L, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91:751-78.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La reconnaissance des visages est une fonction sociale extrêmement importante et complexe qui est sous-tendue par de nombreuses aires fonctionnelles bilatérales et distribuées dans le cerveau humain. A ce jour, les bases neuronales de la perception et de la reconnaissance des visages et leur distribution spatiale restent débattues. Nous rapportons pour la première fois le cas de deux patientes épileptiques explorées en stéréo-électroencéphalographie dont les stimulations électriques corticales focales de régions spécifiques des visages fonctionnellement définies au sein du cortex occipito-temporal ventral droit ont provoqué une prosopagnosie transitoire associée à des troubles perceptifs ou mnésiques spécifiques des visages. Pour la patiente 1 (KV), cette prosopagnosie a été accompagnée de troubles perceptifs des visages témoignant d'un trouble du traitement holistique/configurationnel des visages (intégration des multiples éléments du visage dans une représentation globale). Les données anatomo-fonctionnelles montrent que la région stimulée correspond à l'OFA droite («occipital face area»). Pour la patiente 2 (CD), cette prosopagnosie a été accompagnée de troubles mnésiques des visages témoignant d'un trouble de la mémoire des visages (stockage des représentations structurelles des visages connus). Les données anatomo-fonctionnelles montrent que la région stimulée correspond à la FFA droite («fusiform face area»). Nos données montrent que l'OFA droite est nécessaire à l'identification des visages au sein d'un réseau occipito-temporal et que l'OFA joue un rôle prépondérant dans le traitement holistique/configurationnel des visages. Nos données montrent également que la FFA joue probablement un rôle central dans la mémoire des visages. Ces données aboutissent à la proposition d'un nouveau modèle d'identification des visages dans lequel les processus perceptifs de haut niveau et mnésiques liés à l'identification des visages ont lieu précocement au sein de la voie visuelle ventrale.

TITRE EN ANGLAIS

TRANSIENT PROSOPAGNOSIA EVOKED BY INTRACEREBRAL STIMULATIONS OF OCCIPITO-TEMPORAL FACE-SPECIFIC AREAS

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS : visages, perception, stimulation corticale, potentiels évoqués, IRM fonctionnelle

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex