

Université de Montréal

**Investigation des circuits neuronaux de la lecture à l'aide
de la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge**

par

Dima Safi

Département des sciences biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et post-doctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en sciences biomédicales
option orthophonie

Juillet, 2012

© Dima Safi, 2012

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Investigation des circuits neuronaux de la lecture à l'aide
de la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge

Présentée par :

Dima Safi

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Boutheina Jemel, présidente-rapporteur

Renée Béland, directrice de recherche

Maryse Lassonde, co-directrice

Sylvie Hébert, membre du jury

Séverine Samson, examinatrice externe

Franco Lepore, représentant du doyen de la FES

Résumé

Pour la plupart des gens, la lecture est une activité automatique, inhérente à leur vie quotidienne et ne demandant que peu d'effort. Chez les individus souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture, le simple fait de lire déclenche des crises épileptiques et les personnes doivent alors renoncer à la lecture. Les facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique dans l'épilepsie réflexe à la lecture demeurent encore mal définis. Certains auteurs suggèrent que le nombre ainsi que la localisation des pointes épileptiques seraient en lien avec la voie de lecture impliquée. Des études en imagerie cérébrale, menées auprès de populations sans trouble neurologique, ont dévoilé que la lecture active un réseau étendu incluant les cortex frontaux, temporo-pariétaux et occipito-temporaux bilatéralement avec des différences dans les patrons d'activation pour les voies de lecture lexicale et phonologique. La majorité des études ont eu recours à des tâches de lecture silencieuse qui ne permettent pas d'évaluer la performance des participants. Dans la première étude de cette thèse, qui porte sur une étude de cas d'un patient avec épilepsie réflexe à la lecture, nous avons déterminé les tâches langagières et les caractéristiques des stimuli qui influencent l'activité épileptique. Les résultats ont confirmé que la lecture était la principale tâche responsable du déclenchement de l'activité épileptique chez ce patient. En particulier, la fréquence des pointes épileptiques était significativement plus élevée lorsque le patient avait recours au processus de conversion grapho-phonémique. Les enregistrements électroencéphalographiques (EEG) ont révélé que les pointes épileptiques étaient localisées dans le girus précentral gauche, indépendamment de la voie de lecture. La seconde étude avait comme objectif de valider un protocole de lecture à voix haute ayant recours à la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR) pour investiguer les circuits neuronaux qui sous-tendent la lecture chez les normo-lecteurs. Douze participants neurologiquement sains ont lu à voix haute des mots irréguliers et des non-mots lors d'enregistrements en SPIR. Les résultats ont montré que la lecture des deux types de stimuli impliquait des régions cérébrales bilatérales communes incluant le girus frontal inférieur, le girus prémoteur et moteur, le cortex somatosensoriel associatif, le girus

temporal moyen et supérieur, le gyrus supramarginal, le gyrus angulaire et le cortex visuel. Les concentrations totales d'hémoglobine (HbT) dans les gyri frontaux inférieurs bilatéraux étaient plus élevées dans la lecture des non-mots que dans celle des mots irréguliers. Ce résultat suggère que le gyrus frontal inférieur joue un rôle dans la conversion grapho-phonémique, qui caractérise la voie de lecture phonologique. Cette étude a confirmé le potentiel de la SPIR pour l'investigation des corrélats neuronaux des deux voies de lecture. Une des retombées importantes de cette thèse consiste en l'utilisation du protocole de lecture en SPIR pour investiguer les troubles de la lecture. Ces investigations pourraient aider à mieux établir les liens entre le fonctionnement cérébral et la lecture dans les dyslexies développementales et acquises.

Mots-clés : Spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR), électroencéphalographie (EEG), lecture à voix haute, épilepsie réflexe à la lecture, voie lexicale, voie phonologique, mots irréguliers, non-mots, circuits neuronaux.

Abstract

For most people, reading is a smooth, automatic activity that is part of their everyday life. For individuals suffering from reflex reading epilepsy, this simple activity triggers seizures and these individuals have no other alternatives than to stop reading. The factors responsible for triggering epileptic activity in reflex reading epilepsy remain unspecified. Some authors suggest that the number and the localization of spikes would vary according to the reading pathway. Cerebral imaging studies conducted in populations without neurological disorders have revealed that reading involves an extensive cerebral network including the frontal, temporo-parietal and occipito-temporal regions bilaterally, with differences in activation patterns for the lexical and the phonological reading pathways. Most studies have resorted to silent reading tasks that do not allow researchers to assess the performance of the participants. In the first study in this dissertation, we determined the language tasks and characteristics of the stimuli that influenced epileptic activity in a patient with primary reading epilepsy. The results confirmed that reading was the language task responsible for triggering most of the epileptic activity in this patient. More specifically, spike frequency was significantly higher when the patient read the stimuli by resorting to the grapheme-to-phoneme conversion mechanisms. The electroencephalography (EEG) recordings revealed that spikes were located in the left precentral gyrus for both reading pathways. The second study aimed at developing and validating a protocol using near-infrared spectroscopy (NIRS) to investigate the neural correlates of reading aloud in competent readers. Twelve adults without reading impairments or neurological disorders read aloud irregular words and nonwords during NIRS recordings. The results showed that irregular word and nonword reading involved common bilateral cerebral regions that included the inferior frontal gyrus, the premotor and motor gyri, the somatosensory supplementary cortex, the middle and superior temporal gyri, the supramarginal gyrus, the angular gyrus, and the visual cortex. The total hemoglobin concentrations (HbT) measured in the bilateral inferior frontal gyri were higher when participants read nonwords than when they read irregular words. This finding

indicates that the inferior frontal gyri play a role in the grapheme-to-phoneme conversion mechanism, mostly involved in the phonological reading pathway. This study confirms the potential of NIRS in investigating the neural correlates of the two reading pathways. A significant outcome of this dissertation is that NIRS constitutes an excellent technique in studying reading aloud. Further NIRS investigations in reading should help determine the neural correlates of reading in children and adults with developmental and acquired dyslexia.

Keywords : Reading aloud, near-infrared spectroscopy (NIRS), electroencephalography (EEG), reading epilepsy, lexical reading, phonological reading, irregular words, non-words, neural correlates.

Table des matières

Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations.....	ix
Introduction.....	1
Chapitre 1. Contexte théorique	3
1.1 Les circuits neuronaux de la lecture.....	3
1.1.1 Les modèles cognitifs la lecture.....	3
1.1.2 Les corrélats neuronaux qui sous-tendent la lecture	6
1.2 La spectroscopie près du spectre de l'infrarouge.....	18
1.2.1 La méthode.....	18
1.2.2 Évaluation de la lecture à l'aide de la SPIR chez les normo-lecteurs	21
1.3 L'épilepsie réflexe à la lecture	23
1.3.1 Définition et classification	23
1.3.2 Facteurs responsables du déclenchement de l'épilepsie réflexe à la lecture.....	25
1.3.3 Utilisation des techniques d'imagerie auprès de patients souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture	27
1.4 Les objectifs de la présente thèse.....	29
1.4.1 Première étude : une étude de cas unique d'un patient souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture.....	30
1.4.2 Deuxième étude : étude du processus de lecture à l'aide de la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge	31
Chapitre 2. Reflex reading epilepsy : effect of linguistic characteristics on spike frequency	33
Chapitre 3. Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of overt reading	71
Chapitre 4. Discussion	110
4.1 Rappel des objectifs et des principaux résultats.....	110
4.2 Les corrélats neuro-anatomiques de la lecture	113

4.3 Avenues de recherche	124
Conclusion	127
Bibliographie.....	129

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1. Régions cérébrales activées dans différentes tâches de lecture de mots et de pseudo-mots (ou non-mots) chez des participants normo-lecteurs.....7

Chapitre 2

Table 1. Task duration, number of stimuli, and input form for non-verbal and verbal tasks performed by DB.....62

Table 2. Stimulus type, task duration, number of stimuli, and presentation mode for reading tasks performed by DB.....63

Table 3. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in non-verbal and verbal tasks.....64

Table 4. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading tasks.....65

Table 5. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading, verbal, and non-verbal tasks.....66

Table 6. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading aloud tasks as a function of reading pathway.....67

Chapitre 3

Table 1. Demographical data (gender, age, and years of education), individual mean number of irregular words and nonwords read, and individual mean number of errors produced in reading aloud irregular words and nonwords, in the 13 20-second blocks.....99

Table 2. Individual highest T-values measured in 18 cerebral regions when comparing HbT concentrations in (A) irregular word reading versus rest (cross fixation) and (B) nonword reading versus rest (cross fixation).....100

Table A1.List of irregular words (A) and nonwords (B) in the 13 blocks.....107

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1. Représentation des régions corticales activées pour les 10 études dans le tableau 1.....13

Figure 2. Exemples des paires de caractères kanji et pinyin utilisés dans l'étude de Chen et al. (2002).....15

Chapitre 2

Figure 1. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading tasks involving an alphabetical code.....68

Figure 2. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading aloud tasks as a function of linguistic characteristics.....69

Figure 3. Examples of EEG recordings during (A) Rey's Tangled Lines Test showing no spikes and (B) nonword reading aloud task showing lateralized parasagittal spikes predominantly over the left frontal and central leads (Fp1, F3, C3).....70

Chapitre 3

Figure 1. Time course of one of the 13 blocks beginning with irregular word reading.....101

Figure 2. Layout of the 55 sources and 16 detectors over the left and right hemispheres used for all 12 participants.....102

Figure 3A. Time course (x-axis) of the hemodynamic responses in reading aloud for irregular words for one female participant (F.M.).....103

Figure 3B. Time course (x-axis) of the hemodynamic responses in reading aloud for nonwords for one female participant (F.M.).....104

Figure 4. Mapping of the percentage of participants who had significant [HbT] T-value during reading aloud of irregular words versus rest (Fig.4A) and during reading aloud of nonwords versus rest (Fig.4B) as a function of regions and time intervals.....105

Figure 5. Significant Stimulus Type by Region interaction (Fig.5A) and Hemisphere by Region interaction (Fig.5B).....106

Liste des abréviations

BCECTS	Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
DPN	Diprénorphine
EEG	Électroencéphalographie
GTCS	Generalized Tonicoclonic Seizures
HbO	Oxy-hémoglobine ou hémoglobine oxygénée
HbR	Déoxy-hémoglobine ou hémoglobine déoxygénée
HbT	Hémoglobine totale
HMPAO	Hexaméthylpropylène Amine Oxime
ILAE	International League Against Epilepsy
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
MEG	Magnétoencéphalographie
NIRS	Near-Infrared Spectroscopy
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomographie
SPIR	Spectroscopie Près du spectre de l'Infrarouge
TEP	Tomographie par Émission de Positrons
TMCO2	Taux Métabolique Cérébral en Oxygène
VSCr	Volume Sanguin Cérébral Régional

A ma famille...

Remerciements

Je tiens d'abord à exprimer mon immense gratitude à ma directrice, Dr Renée Béland, sans qui ce travail n'aurait pu être accompli. Je lui saurai toujours gré d'avoir accepté de me prendre sous sa tutelle et de m'avoir donné la chance d'effectuer des études doctorales, complétant ainsi ma formation de clinicienne. Son esprit critique, son jugement hors pair, sa compétence et son souci du travail bien fait m'ont beaucoup appris. Grâce à elle, mes études doctorales ont été une des meilleures expériences de ma vie.

Ma grande reconnaissance va également à Dr Maryse Lassonde, ma co-directrice. Merci pour votre générosité, vos encouragements, vos bons conseils tout au long de mon aventure doctorale. Je n'oublierai jamais les efforts que vous avez déployés pour m'aider à surmonter nombre d'écueils qui ont jalonné ce parcours. Merci encore pour la confiance que vous m'avez accordée et pour m'avoir insufflé votre passion pour la recherche.

Je dois aussi beaucoup à Dr Dang Khoa Nguyen ; c'est d'abord grâce à vous que mon projet de thèse a vu le jour. Je tiens à vous saluer spécialement pour avoir bien voulu partager avec moi votre expertise ; votre collaboration m'a été très précieuse.

Mes remerciements vont aussi à tous les membres du jury qui ont eu la bienveillance de lire mon travail et de le juger: Dr. Boutheina Jemel, Dr. Sylvie Hébert, Dr. Séverine Samson, et Dr. Franco Lepore. Je suis confiante que leurs réflexions seront édifiantes et formeront une plus-value aux recherches que j'ai effectuées.

Dès mes premiers pas au laboratoire d'imagerie optique de l'hôpital Sainte-Justine, j'ai su que j'entraais dans une équipe exceptionnelle. Phetsamone Vannasing, tu es vraiment l'ange du labo ! Non seulement ton expertise professionnelle était inestimable mais aussi ton soutien moral et amical qui m'ont tant de fois redonné de l'énergie et m'ont permis de repartir de l'avant. Julie Tremblay, sans toi, il m'aurait été impossible d'effectuer toutes les analyses que j'ai faites. Merci d'avoir adapté à maintes reprises les logiciels d'analyse des données selon les besoins de mon travail. Olivia Florea, Mélanie Lefrançois, Natacha

Paquette, Olivier Morin-Moncet, Florence Mustin : les expérimentations auraient été bien plus difficiles sans votre aide. Ce fut un véritable plaisir de faire votre connaissance et je suis chanceuse de vous compter parmi mes collègues et amis. J'aimerais également remercier Sandy Lalonde, membre du centre de recherche de l'hôpital Sainte-Justine, qui a toujours été disponible pour m'aider dans mes démarches d'étudiante.

J'aimerais également remercier les différents collègues et personnes ressources au CERNEC pour leur support et plus spécialement Maria van der Knapp, Stéphane Denis, Manon Robert, Nathalie Bouloute et Ping Hei Lam.

Une petite attention à Marie-Ève Arcand et Michel Bernays pour leur aide minutieuse et très appréciée dans la préparation de ce travail.

Merci à mes amis : Marc, Charly, Lara, Wadih, Linda et Reina. Merci d'avoir été là! Votre présence m'a souvent été d'un grand réconfort. Merci pour votre écoute, votre support et vos encouragements.

Aux membres de ma famille à qui je dédie ce travail. Que dire ?! Sans votre support et votre amour inconditionnels cette expérience aurait été bien plus difficile, voire insurmontable. Papa et maman, merci de m'avoir transmis votre passion pour les sciences et le désir d'aller au bout de mes capacités et même au-delà. Merci d'avoir été à mes côtés tout au long des différentes étapes de ma vie et d'avoir appuyé mon projet de venir au Canada pour faire des études doctorales. A ma sœur chérie, merci de croire en moi, de m'encourager et de me soutenir. Enrique, the completion of this thesis would have been oh so much more difficult had it not been for your precious help and expertise in preparing some of my work. Bernadette, à toi qui a été l'instigatrice de toute cette aventure, un Grand Merci !

Et merci à toutes les personnes qui furent à mes côtés, de près ou de loin, tout au long de mon parcours doctoral.

Introduction

Pour la plupart des gens, la lecture est une activité automatique, inhérente à leur vie quotidienne et ne demandant que peu d'effort. Chez les individus souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture, le simple fait de lire déclenche des crises épileptiques et cette activité se transforme alors en un exercice pénible auquel ils doivent renoncer rapidement. Chez certains de ces individus, l'épilepsie est réfractaire à la médication et les sujets n'ont de solution que d'arrêter de lire pour éviter l'apparition des crises épileptiques. La physiopathologie ainsi que l'épileptogenèse de l'épilepsie réflexe à la lecture demeurent encore mal définies. L'objectif général de cette thèse est d'apporter une meilleure compréhension des facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique dans l'épilepsie réflexe à la lecture, et ce, en ayant recours à des évaluations comportementales ainsi qu'à deux techniques d'imagerie cérébrale non invasives: l'électroencéphalographie (EEG) et la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR) (aussi connue sous le nom d'imagerie optique). Une meilleure visualisation de l'activité épileptique et des activations cérébrales générées par la lecture pourrait permettre de développer des techniques de remédiation pour les patients souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture et de leur donner la possibilité de reprendre une activité de lecture régulière. Cette analyse permettra du même coup de mieux définir les activations cérébrales impliquées dans la lecture chez le sujet sain normo-lecteur.

Le premier chapitre de cette thèse expose le contexte théorique. Les modèles cognitifs de la lecture ainsi que les corrélats neuronaux associés aux voies de lecture proposées dans ces modèles seront présentés. Par la suite, nous introduirons la SPIR ainsi que ses applications dans le domaine du langage oral et écrit. Nous parlerons ensuite de la sémiologie de l'épilepsie réflexe à la lecture ainsi que des facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique dans ce type d'épilepsie, pour enfin aborder les objectifs expérimentaux des deux études de la thèse. Le deuxième chapitre présente un article publié portant sur une étude de cas d'un patient présentant une épilepsie réflexe à la lecture. Le troisième chapitre présente le deuxième article qui porte sur l'évaluation, à l'aide de la SPIR, de la lecture à voix haute chez des participants neurologiquement sains. Finalement, le quatrième chapitre discute des résultats des deux études et de l'apport de nos

travaux quant à l'identification des circuits neuronaux de la lecture et à la compréhension de l'épilepsie réflexe à la lecture.

Chapitre 1. Contexte théorique

1.1 Les circuits neuronaux de la lecture

1.1.1 Les modèles cognitifs la lecture

Les modèles classiques de la reconnaissance des mots écrits distinguent deux procédures ou voies de lecture utilisées implicitement par les lecteurs experts : la procédure d'adressage (ou voie lexicale) et la procédure d'assemblage (ou voie phonologique) (Coltheart 1978 ; Coltheart, Curtis, Atkins et Haller, 1993). La procédure d'adressage permet l'identification rapide des mots. Elle est basée sur l'existence d'une représentation orthographique complète du mot dans le lexique orthographique. Une fois que les mots sont reconnus visuellement par la voie d'adressage, la représentation orthographique permet l'accès au sens du mot dans le système sémantique et l'accès à la forme sonore du mot dans le lexique phonologique. Cette procédure serait utilisée pour la lecture des mots familiers ou fréquents. Elle serait obligatoirement sollicitée pour la lecture des mots irréguliers, c'est-à-dire des mots contenant au moins un graphème ayant plusieurs correspondances phonémiques (par exemple chorale, femme). Par opposition, la procédure d'assemblage consiste à élaborer une représentation sonore du mot écrit en convertissant les graphèmes - composés d'une (ex. a) ou de plusieurs (ex. aient) lettres - en phonèmes. Les phonèmes sont par la suite assemblés de façon à former une suite de sons prononçable. La voie d'assemblage est utilisée chaque fois que le lecteur se trouve face à des mots inconnus, à des mots peu fréquents ou à des non-mots (par exemple sartofida, topi). Il est important de noter que seule la procédure d'assemblage permet d'identifier avec certitude des mots rencontrés pour la première fois ou des mots pour lesquels le lecteur ne possède aucune représentation orthographique stockée en mémoire à long terme. Le lecteur expert maîtrise parfaitement les deux procédures et passe avec aisance de l'une à l'autre pour identifier les mots écrits et en extraire le sens. La vitesse de lecture varie en fonction de variables psycholinguistiques (familiarité, longueur, régularité, jugement sémantique).

Le modèle de Buchanan et Besner (1993) introduit une troisième voie, la voie asémantique, qui - comme la voie lexicale - permet un accès direct à la forme sonore du

mot sans décodage, mais qui ne donne pas accès au sens du mot. Cette voie asémantique rendrait compte des cas de certains patients qui lisent mieux les mots réguliers et irréguliers que les non-mots sans pour autant accéder au sens des mots, tels que rapportés dans des cas de démence dégénérative ou d'hyperlexie (Castles, Crichton et Prior, 2010 ; Cummings, Houlihan et Hill, 1986 ; Lambon Ralph, Ellis et Franklin, 1995). Inversement, un certain nombre de patients souffrant de dyslexie acquise, particulièrement de dyslexie profonde, utilisent préférentiellement la voie sémantique, ce qui entraîne chez eux des erreurs par anticipation parfois erronée du sens (Béland et Mimouni, 2001 ; Price et al., 1998).

Contrairement aux modèles de lecture à deux ou trois voies, les modèles connexionnistes proposent des modèles de lecture à voie unique. Le terme « connexionniste » indique que les fonctions cérébrales peuvent être décrites à l'aide d'unités de traitement simples interconnectées. Le traitement de l'information se fait de manière parallèle et distribuée et ce, grâce à des connexions entre ces unités organisées en réseau, et qui possèdent différents niveaux d'activation. Ces modèles suggèrent donc qu'un lecteur utiliserait une seule et même procédure pour reconnaître les mots, quelles que soient leurs caractéristiques (i.e. mots irréguliers, mots réguliers, non-mots). Cependant, selon que les mots écrits soient familiers ou non au lecteur, des unités sont activées ou non. Ainsi, un mot est représenté par un « patron d'activation » et non par l'activation d'unités individuelles. On appelle « patron d'activation » la façon dont réagit le réseau d'unités aux informations contenues dans les mots. Un des premiers modèles connexionnistes est celui de Seidenberg et McClelland (1989), connu également sous le nom de « modèle triangulaire ». Ce modèle implique l'interaction entre trois domaines à savoir l'orthographe, la phonologie et la sémantique, et postule l'existence de deux patrons: « orthographe – phonologie » et « orthographe – sémantique – phonologie ». Au début de l'apprentissage de la lecture, ces connexions sont d'abord aléatoires, puis la confrontation avec l'écrit va modifier la nature des connexions. L'apprentissage de la lecture entraîne une adaptation des poids de connexion entre les différentes formes orthographiques, phonologiques et sémantiques. Les connexions entre les unités orthographiques, phonologiques et sémantiques sont ainsi renforcées quand de nombreux mots partagent la même correspondance par exemple entre des traits orthographiques et des traits phonologiques. Chaque mot correspond à un patron d'activation d'un ensemble d'unités

mais chaque unité est utilisée dans la représentation d'un grand nombre de mots. À l'inverse du modèle à double voie, ce modèle suppose qu'un système unique permet de lire à la fois les mots et les pseudo-mots en se basant sur la connaissance des mots. Les connexions « orthographe – phonologie » permettent d'identifier toutes les suites de lettres prononçables alors que les connexions « orthographe – sémantique – phonologie » sont uniquement nécessaires pour comprendre le sens des mots. Une des extensions du modèle de Seidenberg et McClelland (1989) est celle proposée par Ans, Carbonnel et Valdois (1998). Ces auteurs supportent l'hypothèse de Seidenberg et McClelland (1989) quant au fait que les associations « orthographe – phonologie » émergent suite à l'exposition répétée du réseau à des mots, mais ils proposent deux procédures différentes pour la lecture des mots irréguliers et des pseudo-mots, l'une étant globale et l'autre, analytique. Toutefois, contrairement au modèle à double voie, ces deux procédures ne sont pas dédiées à un type de stimuli (i.e. mots irréguliers ou pseudo-mots). La procédure globale précède toujours l'analytique, qui n'est activée que lorsque le traitement global a échoué. Les items qui sont reconnus comme familiers sont donc traités globalement et les mots rares sont lus par la procédure analytique. En mode global, la fenêtre visuo-attentionnelle englobe tout le mot. En mode analytique, le traitement visuo-attentionnel s'applique en premier à la partie initiale de la chaîne de lettres qui peut être reconnue comme étant familière. Dans un second temps, la fenêtre se déplace pour saisir la syllabe suivante, jusqu'au traitement du mot complet. Les syllabes ainsi formées sont alors fusionnées et la forme phonologique du mot est activée.

Le présent travail n'a pas pour objectif de trancher entre l'approche classique du modèle à deux ou trois voies et l'approche connexionniste, mais plutôt de déterminer les corrélats anatomiques qui sous-tendent la lecture des mots irréguliers et des non-mots. Toutefois, si les résultats de l'étude révélaient des corrélats neuronaux différents pour la lecture des deux types de mots, ils seraient compatibles avec l'approche cognitive des modèles à deux voies de lecture indépendantes qui seraient sous-tendues par des circuits neuronaux distincts. De tels résultats pourraient rendre compte de la double dissociation rapportée dans la littérature, à savoir l'atteinte de la voie lexicale sans atteinte de la voie phonologique dans la dyslexie de surface (Castles et Coltheart, 1993 ; Coltheart, Masterson, Byng, Prior et Riddoch, 1983 ; Marshall et Newcombe, 1973) et, inversement,

l'atteinte de la voie phonologique sans atteinte de la voie lexicale dans la dyslexie phonologique (Buchanan, Hildebrandt et MacKinnon, 1999 ; Temple et Marshall, 1983). En revanche, si les résultats montraient que les circuits neuronaux impliqués dans la lecture des deux types de mots s'avéraient partiellement ou totalement identiques, ces résultats pencheraient davantage en faveur des modèles connexionnistes de la lecture, avec un circuit neuronal unique dont les patrons d'activation diffèrent en fonction du type de stimulus. Selon cette interprétation, la différence entre les patrons d'activation serait manifestée par le déroulement temporel et l'amplitude des activations cérébrales déclenchées par la lecture des mots irréguliers par rapport à la lecture des non-mots.

1.1.2 Les corrélats neuronaux qui sous-tendent la lecture

Les chercheurs se sont intéressés à l'identification des régions cérébrales sous-jacentes aux deux voies de lecture et ces investigations ont connu d'importants progrès grâce à l'avancement des techniques d'imagerie cérébrale telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positrons (TEP) et la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge (SPIR) (Chen, Fu, Iversen, Smith et Matthews, 2002 ; Horowitz et Gore, 2004 ; Jobard, Vigneau, Mazoyer et Tzourio-Mazoyer, 2007 ; Liu, Borrett, Cheng, Gasparro et Kwan, 2008 ; Mechelli et al., 2005 ; Paulesu et al., 2000 ; Price et al., 2006). Les études effectuées auprès des participants sains ont mis à jour un ensemble de réseaux neuronaux interactifs impliqués dans la lecture dans les cortex frontaux, temporo-pariétaux et temporo-occipitaux des deux hémisphères. Toutefois, l'activation de certaines régions du cerveau et la connectivité entre ces régions variaient en fonction du matériel à lire et donc de la voie de lecture associée (Chen et al., 2002 ; Mechelli et al., 2005 ; Mechelli, Gorno-Tempini et Price, 2003 ; Paulesu et al., 2000). Le tableau 1 présente une synthèse de certaines études effectuées auprès de participants normo-lecteurs, publiées entre 2000 et 2005, indiquant la technique d'imagerie cérébrale utilisée, les tâches que les participants ont effectuées ainsi que les résultats obtenus. La figure 1 illustre les régions corticales activées dans la lecture des mots et des pseudo-mots (ou non-mots) selon les résultats des études rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1. Régions cérébrales activées dans différentes tâches de lecture de mots et de pseudo-mots (ou non-mots) chez des participants normo-lecteurs.

Légende : BA = aires de Brodmann ; le symbole « > » signifie que l'activation est significativement plus importante pour le stimulus identifié à gauche du symbole « > » que pour celui à droite du symbole. Dans les études en IRMf, le même symbole indique que la concentration de HbR est significativement plus élevée pour le stimulus à gauche que celui à droite du symbole.

Auteurs	Technique	Tâche(s)	Tâche contrôlée	Langue des stimuli (des participants)	Résultats
Mechelli et al. (2000)	IRMf	lecture silencieuse	fixer une croix	anglais (anglais)	<p>mots réguliers et pseudo-mots > tâche contrôlée</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus temporal antérieur bilatéral (BA 38) - gyrus temporal moyen postérieur gauche (BA 21) - lobule pariétal supérieur bilatéral (BA 5, 7) - gyrus fusiforme bilatéral (BA 37) - gyrus occipital bilatéral (BA 17, 18, 19) - cervelet bilatéral
					<p>mots réguliers > tâche contrôlée</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus temporal moyen antérieur droit (BA 21)
Paulesu et al. (2000)	TEP	lecture à voix haute et repérage des hampes ascendantes	repos	italien et anglais (anglais ou italien)	<p>pseudo-mots > tâche contrôlée</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal inférieur antérieur gauche (BA 47) - gyrus frontal inférieur bilatéral (BA 44, 45) - gyrus précentral bilatéral (BA 4, 6) - gyrus temporal moyen antérieur gauche (BA 21)
					<p>mots fréquents et non-mots > tâche contrôlée</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal inférieur gauche (BA 44, 45) - gyrus prémoteur gauche (BA 6) - gyrus temporal supérieur bilatéral (BA 22) - gyrus temporal moyen gauche (BA 21) - gyrus temporal inférieur gauche (BA 20) - gyrus fusiforme bilatéral (BA 37)
				italien et anglais (anglais ou italien)	<p>non-mots > mots</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal inférieur gauche (BA 44, 45) - gyrus prémoteur gauche (BA 6) - gyrus temporal supérieur gauche (BA 22) - gyrus temporal inférieur postérieur gauche (BA 20)

Auteurs	Technique	Tâche(s)	Tâche contrôle	Langue des stimuli (des participants)	Résultats
Chen et al. (2002)	IRMf	décision lexicale via la voie d'assemblage (pinyin) et la voie d'adressage (kanji)	fixer l'écran et presser un bouton quand la croix apparaît, avec l'index ou le majeur droit, en alternance	chinois (chinois)	<p><i>pinyin et kanji > tâche contrôle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal supérieur bilatéral (BA 8, 9) - gyrus frontal inférieur gauche (BA 44, 45) - gyrus précentral gauche (BA 4, 6) - gyrus post-central droit (BA 1, 2, 3) - gyrus temporal moyen gauche (BA 21) - gyrus temporal inférieur droit (BA 20) - lobule pariétal supérieur droit (BA 5, 7) - lobule pariétal inférieur gauche (BA 39, 40) - gyrus fusiforme bilatéral (BA 37) - gyrus occipital inférieur bilatéral (BA 17) - gyrus lingual bilatéral <p><i>pinyin > kanji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus temporal moyen gauche (BA 21) - lobule pariétal inférieur bilatéral (BA 39, 40) - précinéus <p><i>kanji > pinyin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal supérieur bilatéral (BA 8, 9) - gyrus frontal inférieur droit (BA 44, 45) - gyrus temporal moyen gauche (BA 21) - gyrus fusiforme gauche (BA 37) - cinéus bilatéral
Fiebach et al. (2002)	IRMf (event-related)	décision lexicale	repos	allemand (allemand)	<p><i>mots fréquents et mots rares > pseudo-mots</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus temporal moyen gauche (BA 21) - gyrus fusiforme bilatéral (BA 37) - gyrus occipital bilatéral (BA 17, 18, 19) <p><i>mots rares > mots fréquents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pars triangularis gauche (BA 45) - pars opercularis gauche (BA 44) - noyau caudé bilatéral - thalamus bilatéral <p><i>pseudo-mots > mots fréquents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pars opercularis gauche (BA 44) - noyau caudé et thalamus bilatéraux

Auteurs	Technique	Tâche(s)	Tâche contrôle	Langue des stimuli (des participants)	Résultats
<p>Mechelli et al. (2003)</p>	<p>IRMf</p>	<p>lecture silencieuse</p>	<p>fixer une croix</p>	<p>anglais (anglais)</p>	<p>mots réguliers et pseudo-mots > tâche contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal inférieur bilatéral (BA 44, 45) - gyrus temporal supérieur postérieur gauche (BA 22) - gyrus temporal inférieur postérieur gauche (BA 20) - gyrus angulaire bilatéral (BA 39) - gyrus occipital bilatéral (BA 17, 18, 19) - cervelet bilatéral <p>pseudo-mots > mots</p> <ul style="list-style-type: none"> - pars opercularis gauche (BA 44) - gyrus temporal inférieur gauche (BA 20) - cervelet droit
<p>Joubert et al. (2004)</p>	<p>IRMf</p>	<p>lecture silencieuse</p>	<p>lecture silencieuse de consonnes en caractères gras présentées dans une suite de consonnes</p>	<p>français (français)</p>	<p>mots réguliers fréquents (5 à 6 lettres) > tâche contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus préfrontal inférieur gauche (BA 47) - gyrus frontal moyen bilatéral (BA 46) - pars opercularis gauche (BA 44) - gyrus temporal supérieur droit (BA 22) - cortex auditif primaire (BA 42) - gyrus supramarginal gauche (BA 40) - gyrus angulaire gauche (BA 39) - cortex visuel bilatéral (BA 17, 18, 19) - cunéus droit - gyrus lingual droit <p>non-mots > tâche contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal moyen gauche (BA 46) - gyrus frontal inférieur bilatéral (BA 44, 45) - gyrus précentral bilatéral (BA 4, 6) - gyrus temporal supérieur gauche (BA 22) - cortex auditif primaire gauche (BA 42) - gyrus temporal moyen gauche (BA 21) - gyrus supramarginal gauche (BA 40) - gyrus angulaire gauche (BA 39) - gyrus lingual bilatéral - cervelet droit

Auteurs	Technique	Tâche(s)	Tâche contrôle	Langue des stimuli (des participants)	Résultats
Joubert et al. (2004)	IRMf	lecture silencieuse	lecture silencieuse de consonnes en caractères gras présentées dans une suite de consonnes	français (français)	<p><i>mots réguliers rares > tâche contrôle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal inférieur bilatéral (BA 44, 45) - cortex auditif primaire bilatéral (BA 42) - gyrus temporal supérieur bilatéral (BA22) - gyrus temporal moyen bilatéral (BA 21) - gyrus temporal inférieur bilatéral (BA 20) - gyrus fusiforme gauche (BA 37) - cunéus droit - gyrus lingual droit - cervelet gauche <p><i>non mots > mots réguliers fréquents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus préfrontal inférieur gauche (BA 47) - pars triangularis gauche (BA 45) <p><i>non-mots et mots réguliers rares > mots réguliers fréquents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus préfrontal inférieur droit (BA 47) <p><i>non-mots > mots réguliers rares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal médian gauche (BA 46) - gyrus précentral gauche (BA 4, 6) - gyrus supramarginal gauche (BA 40) - gyrus angulaire gauche (BA 39) - cervelet droit <p><i>mots réguliers rares > non-mots</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus temporal supérieur bilatéral (BA 22) - cortex auditif primaire bilatéral (BA 42) - cunéus droit - cervelet gauche
Heim et al. (2005)	IRMf	décision lexicale et décision phonologique	-----	allemand (allemand)	<p><i>pseudo-mots > mots</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pars triangularis bilatérale (BA 45) - pars opercularis bilatérale (BA 44) - gyrus temporal inférieur gauche (BA 20) - lobe occipital droit (BA 17,18, 19)

Auteurs	Technique	Tâche(s)	Tâche contrôle	Langue des stimuli (des participants)	Résultats
Dietz et al. (2005)	IRMf	lecture à voix haute et lecture silencieuse	fixer une croix	anglais (anglais)	<p> mots et pseudo-mots > tâche contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus précentral gauche (BA 4, 6) - gyrus fusiforme gauche (BA 37) - gyrus lingual gauche <p> pseudo-mots > mots</p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus frontal inférieur gauche (BA 44, 45) - gyrus précentral gauche (BA 4, 6) - sulcus intrapariétal gauche <p> lecture à voix haute > lecture silencieuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - cortex prémoteur bilatéral (BA6) - cortex moteur primaire bilatéral (BA 4) - gyrus temporal supérieur bilatéral (BA 22) - cortex auditif primaire (BA 42) - gyrus lingual bilatéral - putamen gauche - thalamus médian - hippocampe gauche
Mechelli et al. (2005)	IRMf	lecture silencieuse	fixer des chaînes de symboles non alphabétiques	anglais (anglais)	<p> non-mots, mots réguliers et mots irréguliers > tâche contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> - pars triangularis gauche (BA 45) - pars opercularis gauche (BA 44) - cortex prémoteur dorsal gauche (BA 6) - gyrus temporal supérieur gauche (BA 22) - gyrus fusiforme gauche (BA 37) <p> non-mots > mots irréguliers</p> <ul style="list-style-type: none"> - cortex prémoteur dorsal gauche (BA 6) - augmentation de la connectivité dans le gyrus fusiforme postérieur gauche (BA 37) <p> mots irréguliers > non-mots</p> <ul style="list-style-type: none"> - pars triangularis gauche (BA 45) - augmentation de la connectivité dans le gyrus fusiforme antérieur gauche (BA 37) <p> mots irréguliers et pseudo-mots > mots réguliers</p> <ul style="list-style-type: none"> - pars opercularis (BA 44)

Auteurs	Technique	Tâche(s)	Tâche contrôle	Langue des stimuli (des participants)	Résultats
Vigneau et al. (2005)	IRMf	lecture silencieuse	fixer une croix	français (français)	<p><i>Mots (mots réguliers fréquents, verbes non conjugués, adjectifs) > tâche contrôle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pars orbitalis bilatérale (BA 47) - pars triangularis bilatérale (BA 45) - pars opercularis gauche (BA 44) - gyrus précentral bilatéral (BA 4, 6) - gyrus temporal supérieur bilatéral (BA 22) - gyrus temporal moyen bilatéral (BA 21) - gyrus pariétal supérieur (BA 5, 7) - lobule pariétal inférieur bilatéral (BA 39, 40) - gyrus occipital inférieur bilatéral (BA 17)
					<p><i>mots > non-mots (suite de consonnes, suite de voyelles, mots finlandais)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - pars orbitalis gauche (BA 47) - gyrus temporal moyen gauche (BA 21) - gyrus angulaire gauche (BA 39)
					<p><i>non-mots > mots</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - gyrus précentral gauche (BA 4, 6) - lobule pariétal supérieur bilatéral (BA 5, 7) - gyrus supramarginal gauche (BA 40) - gyrus occipital moyen gauche (BA 18, 19) - gyrus occipital droit (BA 17, 18, 19)

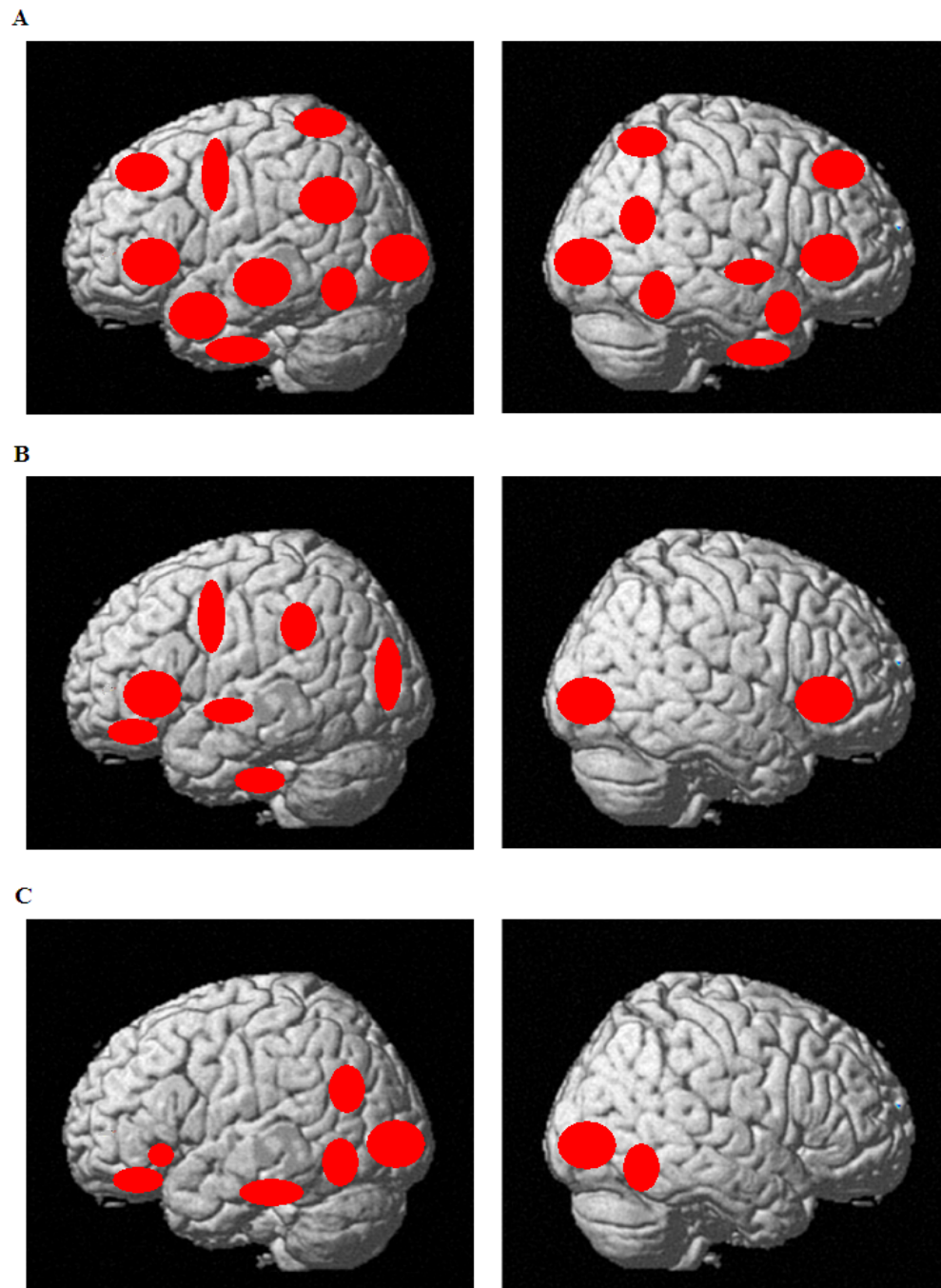


Figure 1. Représentation des régions corticales activées pour les 10 études dans le tableau 1. La colonne de gauche montre l'hémisphère gauche et celle de droite, l'hémisphère droit. A) Régions corticales montrant une activation significativement plus élevée pour la lecture des mots et des pseudo-mots par rapport à la tâche contrôlée. B) Régions corticales montrant une activation significativement plus élevée pour la lecture des pseudo-mots que pour celle des mots. C) Régions corticales montrant une activation significativement plus élevée pour la lecture des mots que pour celle des pseudo-mots. Les activations ont été projetées sur le gabarit de SPM (Statistical Parametric Mapping) (Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols et Penny 2007).

Dans l'étude de Fiebach, Friederici, Muller et von Carmon (2002), la lecture des mots de basse fréquence et des pseudo-mots (créés à partir des mots en changeant aléatoirement une ou deux lettres) a provoqué des activations plus importantes que la lecture des mots de haute fréquence dans la partie supérieure de la pars opercularis (BA 44), de l'insula antérieure, du noyau caudé et du thalamus. Selon les conclusions des auteurs, ces régions joueraient donc un rôle dans la conversion grapho-phonémique.

Chen et al. (2002) ont comparé l'activité cérébrale associée à la voie d'assemblage (dans la lecture du pinyin, système qui permet la transcription du chinois en caractères latins) à celle associée à la voie d'adressage (dans la lecture des caractères kanji). Les participants devaient décider si la paire de caractères kanji ou pinyin, présentée visuellement, forme ou non un mot. La figure 2 montre des exemples de stimuli kanji et pinyin. La comparaison porte donc sur l'association entre les caractères kanji et la forme sonore correspondante et l'association entre les caractères pinyin et la forme sonore correspondante. En français, ce serait l'équivalent d'avoir présenté une paire formée des mots « chat » et « pot » par rapport à la présentation des deux syllabes « cha » et « po ». Pour les deux types de paires, le participant doit dire si la combinaison des deux correspond à un mot de la langue. Dans le cas de la paire de mots monosyllabiques « chat » et « pot », le participant utilise la voie d'adressage pour accéder à la forme sonore de la correspondance des mots « chat » et « pot ». Dans le cas de la paire de syllabes « cha » et « po », le participant accède à la forme sonore par la voie d'assemblage. Dans les deux cas, la forme sonore obtenue en fusionnant les deux syllabes donne le mot « chapeau » et la réponse du participant est positive. La comparaison entre les activations obtenues pour le traitement des deux types de paires par les participants constitue donc une façon de comparer la voie d'adressage à la voie d'assemblage, du moins en ce qui concerne la première partie du traitement - qui consiste à décoder les informations - puisque la seconde partie du traitement qui consiste à vérifier si la forme sonore assemblée « chapeau » correspond à un mot de la langue, est identique dans les deux cas. Les résultats ont révélé que les caractères chinois kanji et le pinyin activaient un réseau cérébral commun incluant les lobes occipital (inférieur bilatéral et gyrus fusiforme), temporal (gyri temporaux inférieur droit et médial gauche), pariétal (inférieur gauche et supérieur droit) et frontal (gyri frontaux supérieur bilatéral et inférieur gauche, gyrus précentral gauche). L'activation

du cortex pariétal inférieur bilatéral ainsi que du gyrus temporal inférieur était plus importante pour la voie d'assemblage (lecture du pinyin) que pour la voie d'adressage (lecture des caractères kanji) alors que l'activation du gyrus fusiforme gauche, du cunéus bilatéral, du gyrus temporal médian gauche et des gyri frontaux inférieur droit et supérieur bilatéral était plus ample pour la voie d'adressage (lecture des caractères kanji). Les auteurs concluent que les voies de lecture n'impliquent pas une localisation différente de l'activation cérébrale, mais des amplitudes d'activation différentes.

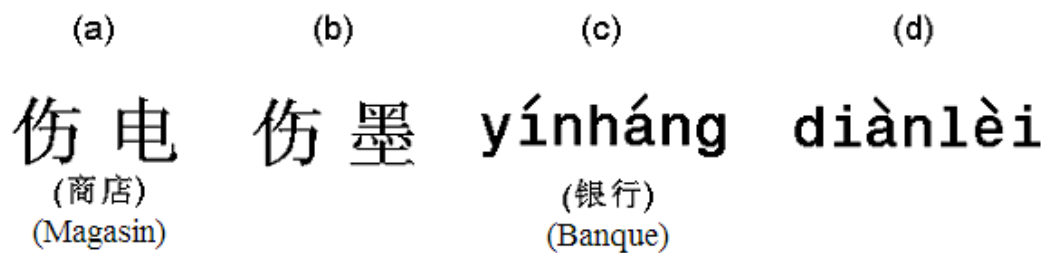


Figure 2. Exemples des paires de caractères kanji et pinyin utilisées dans l'étude de Chen et al. (2002). (a) Paire de caractères kanji qui forment un mot, (b) Paire de caractères kanji qui ne forment pas un mot, (c) Paire de caractères pinyins qui forment un mot, (d) Paire de caractères pinyins qui ne forment pas un mot. Les mots chinois et leur signification en français sont indiqués sous les stimuli.

Dans leur méta-analyse, Jobard, Crivello et Tzourio-Mazoyer (2003) proposent que la conversion grapho-phonémique dépend des aires temporales supérieures gauches, du gyrus supramarginal gauche et de la pars opercularis gauche. Ces deux dernières régions reflèteraient, d'après ces auteurs, l'implication de la mémoire de travail.

Dans une étude de Joubert et al. (2004), dix participants francophones neurologiquement sains ont effectué une tâche de lecture silencieuse de non-mots, de mots réguliers fréquents ainsi que de mots réguliers rares lors d'enregistrements en IRMf. Les activations reliées à la lecture silencieuse de tous les stimuli ont été distribuées bilatéralement dans les régions temporales supérieures, frontales inférieures et moyennes et temporo-pariétales postérieures. Les non-mots et les mots réguliers rares ont induit une activation significativement plus élevée que les mots réguliers fréquents dans les gyri frontaux inférieurs bilatéraux. Les auteurs suggèrent que l'activation du gyrus frontal

inférieur est reliée aux processus de conversion grapho-phonémique et de fusion phonémique impliqués dans la lecture de non-mots et de mots réguliers rares.

Les deux voies de lecture - et les régions cérébrales qui y sont impliquées - ont également été investiguées dans une étude de Mechelli et al. (2005). Ces auteurs ont eu recours à une tâche de lecture silencieuse en anglais de non-mots (faisant appel à la voie d'assemblage), de mots irréguliers rares (faisant appel à la voie d'adressage) et de mots réguliers, et ce, en IRMf chez 22 adultes normaux. La lecture des non-mots a induit une augmentation de l'activation dans le cortex prémoteur gauche, dans la pars opercularis du gyrus frontal inférieur gauche et dans la partie postérieure du gyrus fusiforme gauche. La lecture des mots irréguliers a produit une augmentation de l'activation dans la partie antérieure du gyrus fusiforme gauche et dans la pars triangularis et la pars opercularis du gyrus frontal inférieur gauche. Les résultats montrent également une sensibilité différentielle du cortex frontal gauche aux mots réguliers ainsi qu'irréguliers et aux non-mots: le cortex prémoteur dorsal gauche serait davantage sollicité dans la lecture des non-mots (implication de la voie phonologique), la pars triangularis dans la lecture des mots irréguliers (implication de la voie lexicale) et la pars opercularis dans la lecture des deux types de stimuli.

En résumé, quelle que soit la voie de lecture impliquée, la première activation cérébrale est localisée dans les aires visuelles primaires (Cornelissen, Tarkiainen, Helenius et Salmelin, 2003 ; Petersen, Fox, Posner, Mintun et Raichle, 1988). Le cortex occipital postérieur et le gyrus lingual seraient mis en jeu pour les traitements perceptifs primaires suite à toute présentation de stimuli visuels, que ceux-ci soient orthographiques ou non (Jobard et al., 2003 ; Price, 2000). Par la suite, les régions frontales inférieures et temporo-pariétales seraient impliquées dans l'acte de conversion grapho-phonémique, tout particulièrement sollicité dans la voie phonologique de lecture. Quant aux régions occipito-temporales, elles seraient davantage sollicitées dans des activités de lecture qui impliquent l'accès au lexique orthographique et donc la voie lexicale. Les études de groupe montrent cependant une variabilité dans l'activation cérébrale reliée à la lecture. Cette variabilité consiste en une différence de latéralisation, de distribution spatiale intra-hémisphérique et d'amplitude de l'activité cérébrale. L'un des résultats les plus constants est le rôle du gyrus

frontal inférieur gauche dans la conversion grapho-phonémique, avec une activation plus ample dans la lecture des pseudo-mots ou des non-mots (implication de la voie phonologique) que dans la lecture des mots (implication de la voie lexicale) (Mechelli, Friston et Price, 2000 ; Mechelli et al., 2003 ; Paulesu et al., 2000). Certaines études ont montré toutefois une activation du gyrus frontal inférieur droit (Heim et al., 2005 ; Joubert et al., 2004) alors que d'autres ont rapporté une sensibilité différentielle du gyrus frontal gauche (Fiebach et al., 2002, Joubert et al., 2004, Mechelli et al., 2005). La pars triangularis du gyrus frontal inférieur gauche (BA 45) serait davantage sollicitée dans la voie lexicale et la pars opercularis du gyrus frontal inférieur gauche (BA 44) dans la voie phonologique. D'un autre côté, certaines études ont relevé une activation plus ample du gyrus pariétal bilatéral et du gyrus supramarginal gauche dans la lecture des non-mots que dans celle des mots (Chen et al., 2002 ; Vigneau, Jobard, Mazoyer et Tzourio-Mazoyer, 2005). Les disparités observées pourraient être attribuées aux différences dans les devis expérimentaux utilisés par les chercheurs ainsi qu'aux caractéristiques des stimuli. En effet, l'étude de Chen et al. (2002) portait sur la comparaison entre deux systèmes d'écriture chinoise, soit le pinyin qui utilise les caractères de l'alphabet romain, et l'écriture logographique qui utilise les caractères kanji. La tâche consistait à décider si la paire de caractères pinyin ou kanji, présentée visuellement, formait ou non un mot. Dans l'étude de Vigneau et al. (2005), la liste de mots comprenait des mots français réguliers fréquents, des verbes non conjugués et des adjectifs alors que celle de non-mots comprenait des suites de consonnes, des suites de voyelles et des mots finlandais non connus des participants. Les mots finlandais ne respectent pas les règles orthographiques du français et ne partagent pas de racines morphologiques avec les mots français. Les activations plus amples du gyrus pariétal dans la lecture des non-mots que dans celle des mots pourraient donc relever de l'implication plus importante, dans ces deux études, d'habiletés phonologiques, de processus métaphonologiques et de la mémoire de travail par rapport aux autres études. Enfin, dans une méta-analyse, Vigneau et al. (2006) ont proposé que le traitement phonologique recruterait deux réseaux: un réseau fronto-temporal (impliqué dans le traitement auditivo-moteur) et un réseau fronto-pariétal (impliqué dans le traitement phonologique en mémoire de travail). Le réseau fronto-temporal comprendrait le gyrus précentral, l'opercule rolandique et le gyrus temporal supérieur alors que le réseau fronto-pariétal impliquerait la pars triangularis du gyrus frontal inférieur et le gyrus supramarginal.

Bien que l'IRMf soit l'une des techniques les plus largement utilisées dans l'étude des processus cognitifs de la lecture, elle présente une grande sensibilité aux mouvements. Pour cette raison, la majorité des études en IRMf ont eu recours à des protocoles de lecture silencieuse plutôt que de lecture à voix haute (Chen et al., 2002 ; Heim et al., 2005 ; Mechelli et al., 2000). De plus, les rares études en IRMf qui ont évalué la lecture à voix haute ont dû mettre en place des approches méthodologiques particulières afin d'éliminer les artéfacts associés aux mouvements articulaires (Borowsky et al., 2006 ; Seghier, Lee, Schofield, Ellis et Price, 2008). Cependant, la lecture silencieuse ne permet pas de contrôler la performance des participants. Les participants peuvent, par exemple, ne pas effectuer la tâche, ne pas lire correctement les mots et les non-mots ou lire les mots, mais pas les non-mots. Ceci peut induire des différences d'activation cérébrale qui relèveraient donc de la performance des participants ou des demandes attentionnelles différentes et non pas des différences entre les processus cognitifs de la lecture des mots et ceux des non-mots. Pour contourner ces difficultés, il faudrait investiguer les circuits neuronaux de la lecture avec une technique d'imagerie cérébrale qui permet l'utilisation d'une tâche de lecture à voix haute telle que la SPIR. La SPIR présente une robustesse aux artéfacts de mouvements provoqués par la verbalisation, de sorte que les chercheurs peuvent tester la lecture à voix haute tout en faisant varier différents paramètres tels que la nature des stimuli (par exemple : mots irréguliers versus non-mots, mots fréquents versus mots rares). Ils peuvent également contrôler le temps de présentation des stimuli pour permettre l'ajustement du protocole en fonction de la vitesse et du niveau de lecture des participants.

1.2 La spectroscopie près du spectre de l'infrarouge

1.2.1 La méthode

La SPIR a fait son apparition dans les années 1970 (Jobsis, 1977) et a connu un développement plus accru à partir des années 1990 (Hoshi et Tamura, 1993). Cette technique d'investigation cérébrale non invasive est basée sur la mesure des paramètres de migration des photons à travers les tissus biologiques, photons provenant de sources de lumière près du spectre de l'infrarouge (entre 680 et 1000 nanomètres). Le principe de fonctionnement consiste en l'envoi de photons perpendiculairement au crâne à l'aide de sources (ou émetteurs), et ce, en plusieurs points du scalp. Les photons émis parcourent

alors différents chemins optiques à travers la peau, les os et les tissus cérébraux (Ferrari, Mottola et Quaresima, 2004). La quantité de lumière reçue par la suite par les détecteurs (ou récepteurs) reflète la quantité de photons absorbée dans les zones cérébrales visées (Villringer, Planck, Hock, Schleinkofer et Dirnagl, 1993). Les changements dans le coefficient d'absorption des photons par les tissus cérébraux permettent de mesurer les changements hémodynamiques associés à l'activité neuronale. Cette modification est induite par les changements de concentration d'oxy-hémoglobine ou hémoglobine oxygénée (HbO) et de déoxy-hémoglobine ou hémoglobine déoxygénée (HbR) suite à une fluctuation du volume sanguin cérébral régional (VSCr) (voir Gratton et Fabiani, 2007 pour une description exhaustive de la technique). En effet, une activation cérébrale régionale est généralement accompagnée d'une augmentation régionale du flux sanguin cérébral (rCBF, *Regional Cerebral Blood Flow*) et du taux métabolique cérébral en oxygène (TMCO₂) (Hoshi, 2003). Typiquement, une activation cérébrale se traduit par une augmentation de la concentration de HbO accompagnée d'une diminution de la concentration de HbR dans une région cérébrale donnée (Hoshi, 2007 ; Sakatani, Lichty, Xie, Li et Zuo, 1999). Toutefois, des études ont montré que l'activation n'est pas toujours accompagnée d'une diminution de la concentration de HbR. En effet, d'autres patrons de changements hémodynamiques ont été observés à savoir de légères augmentations de [HbR] (Watanabe et al., 1998 ; Yamamoto et Kato, 2002) ou aucun changement de concentration de HbR (Lo et al., 2009). Certaines études ont également révélé un patron hémodynamique inversé, soit une augmentation de [HbR] accompagnée d'une diminution de [HbO] (Gallagher et al., 2007 ; Liu et al., 2008). Dans l'étude de Liu et al. (2008), six des 22 participants ont montré ce patron dans le gyrus préfrontal gauche et trois dans le gyrus préfrontal droit, et ce, lorsqu'ils ont lu à voix haute un texte non familier. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette augmentation de [HbR] accompagnée de la diminution de [HbO] telles que: a) le mécanisme de vol sanguin (de l'anglais *blood-steal mechanism*) (Sakatani, Xie, Lichty, Li et Zuo, 1998), b) l'hypo-oxygénation représente une désactivation de la région cérébrale en lien avec l'activité effectuée (Hoshi et al., 1994 ; Sakatani et al., 1998) ou c) la possibilité que les détecteurs ne soient pas placés au-dessus des régions activées. Ces différentes hypothèses seront discutées ultérieurement en fonction de nos résultats.

La SPIR présente plusieurs avantages. En premier lieu, il s'agit d'une technique non invasive, écologique et ne présentant aucun risque pour la santé des participants. Elle offre une bonne résolution temporelle ($< 1s.$), ce qui permet de visualiser de façon détaillée le décours temporel de l'activité cérébrale durant la réalisation d'une tâche cognitive ainsi que, potentiellement, l'observation du mode de diffusion de l'activité épileptique (Nguyen et al., 2012). En plus d'utiliser un équipement portable et moins coûteux que l'IRMf et la TEP (Hintz et al., 2001 ; Liebert et al., 2005), la SPIR permet une flexibilité dans le choix des tâches. Étant donné que c'est une technique qui résiste très bien aux artéfacts provoqués par la verbalisation (Herrmann, Ehlis et Fallgatter, 2004 ; Herrmann, Walter, Ehlis et Fallgatter, 2006 ; Hoshi et Tamura, 1993 ; Strangman, Boas et Sutton, 2002), les chercheurs peuvent recourir à différentes tâches langagières qui requièrent une production verbale, comme la lecture à voix haute mentionnée précédemment, mais également d'autres tâches telles que la fluence verbale et la dénomination orale. Plusieurs études ont montré que la SPIR peut être utilisée pour déterminer la latéralisation et la localisation des fonctions langagières chez les participants neurologiquement sains (Gallagher et al., 2007 ; Kovelman, Shalinsky, Berens et Petito, 2008 ; Watson, Dodrill, Farrell, Holmes et Miler, 2004), mais aussi auprès de clientèle spéciale, telles que des enfants épileptiques pouvant difficilement être évalués avec les autres techniques d'imagerie cérébrale (Gallagher, Bastien et al., 2008 ; Gallagher, Lassonde et al., 2008 ; Gallagher et al., 2007 ; Ota et al., 2011 ; Watanabe et al., 1998). De plus, les résultats obtenus sur la latéralisation du langage corrôlaient avec ceux obtenus en utilisant les tests de l'amobarbital intracarotidien et de l'IRMf (Gallagher, Bastien et al., 2008 ; Gallagher, Lassonde et al., 2008 ; Gallagher et al., 2007 ; Kennan, Kim, Maki, Zoizumi et Constable, 2002). La SPIR présente néanmoins quelques désavantages comparativement à d'autres techniques telle que l'IRMf, dont sa faible résolution spatiale et l'impossibilité d'examiner les structures sous-corticales en raison de la limite de pénétration des sources lumineuses (entre 0.9 à 1.3 centimètres) (Koizumi et al., 1999). Enfin, la SPIR impose des contraintes dans la sélection des participants en fonction de caractéristiques physiques, telles que la couleur de la peau ainsi que la couleur et la densité de la chevelure du fait que les peaux foncées et les cheveux noirs et denses ont pour effet de limiter la pénétration de la lumière à travers le scalp (Ferrari et al., 2004 ; Kameyama, Fukuda, Uehara et Mikuni, 2004 ; Strangman et al., 2002).

1.2.2 Évaluation de la lecture à l'aide de la SPIR chez les normo-lecteurs

Deux revues récentes de la littérature (Dieler, Tupak et Fallgatter, 2012 ; Quaresima, Bisconti et Ferrari, 2012) rapportent que peu d'études ont utilisé la SPIR pour investiguer les corrélats neuronaux sous-tendant les deux voies de lecture chez les personnes adultes. De surcroît, les études ont utilisé principalement des tâches de décision lexicale qui impliquent un mode de lecture silencieuse. Par exemple, Hofmann et al. (2008) ont demandé à leurs participants de langue allemande de lire silencieusement 100 mots (50 mots de basse fréquence et 50 mots de haute fréquence) et 100 pseudo-mots et de décider si, oui ou non, chaque stimulus était un mot. Les chercheurs ont examiné les changements d'oxygénation sanguine dans les gyri frontaux supérieurs bilatéraux, le gyrus pariétal inférieur gauche et le gyrus frontal inférieur gauche. Les résultats ont montré une augmentation significative de [HbO] et une diminution significative de [HbR] dans le gyrus frontal supérieur et le gyrus pariétal inférieur gauche lors de la lecture des mots versus celle des pseudo-mots. Une diminution significative de [HbR], sans augmentation de [HbO], a été trouvée dans le gyrus frontal inférieur gauche lorsque les participants ont lu les mots de basse fréquence par rapport aux mots de haute fréquence. Les auteurs ont interprété la diminution [HbR] comme relevant de la contribution de la conversion grapho-phonémique, qui est davantage sollicitée dans la lecture des mots de basse fréquence que dans la lecture des mots de haute fréquence. D'autres études ayant eu recours à la SPIR ont utilisé des phrases et des textes comme stimuli. Kennan et al. (2002) ont réalisé des enregistrements en SPIR pendant que six participants adultes sains effectuaient une tâche de jugement grammatical sur des phrases écrites. La moitié des stimuli correspondait à des phrases correctes alors que l'autre moitié correspondait à des phrases erronées du point de vue syntaxique ou sémantique. Les résultats ont révélé une dominance hémisphérique gauche dans le cortex préfrontal. Les participants de l'étude de Horovitz et Gore (2004) ont lu silencieusement un manuel technique au cours d'enregistrements en SPIR. Les résultats ont révélé une activation significative des aires de Broca et de Wernicke chez cinq des six participants. L'étude de Liu et al. (2008) est l'une des rares études en SPIR dans laquelle les participants ont été testés en lecture à voix haute. Les chercheurs ont demandé à 22 participants sains de lire à voix haute un texte inconnu, et ce, pendant cinq minutes. Les enregistrements en SPIR dans les régions préfrontales bilatérales ont révélé une hyper-

oxygénation chez 70% (N=15) des participants et une hypo-oxygénation chez 30% (N=7) des participants. Lo et al. (2009) ont également demandé à leurs participants de lire à voix haute un passage de 50 mots d'un journal médical, et ce, de façon continue pendant deux minutes. Les résultats ont révélé une augmentation significative de [HbO] sans changement de [HbR] par rapport au niveau de base dans le cortex moteur.

Ainsi, la majorité des études effectuées en SPIR ne permettent pas de distinguer clairement les circuits neuronaux qui sont spécifiques à la voie de lecture lexicale de ceux qui sont spécifiques à la voie de lecture phonologique. En effet, dans les études ayant recours à une tâche de décision lexicale, cette dernière ne permet pas de séparer les deux voies de lecture parce que les changements hémodynamiques reflètent l'ensemble du processus cognitif depuis la lecture silencieuse des stimuli jusqu'à la prise de décision. Comme les mots peuvent être reconnus dès les premières étapes de traitement visuel, les participants ne sont pas forcés d'accéder à la forme sonore des mots pour la prise de décision (mot/non-mot). Dans le cas des non-mots, les participants peuvent être forcés d'activer la forme sonore des non-mots avant de pouvoir décider si le stimulus est ou non un mot de la langue. Les auteurs ne peuvent donc pas affirmer que les différences observées sont liées spécifiquement à la voie de lecture puisque ces différences pourraient être liées au fait que les participants accèdent à la forme sonore des stimuli seulement dans le cas des non-mots. Quant aux études qui ont utilisé la lecture à voix haute de textes scientifiques ou non familiers, les stimuli utilisés (i.e. textes) ne permettent pas d'opposer les deux voies de lecture. En effet, les participants ont probablement dû recourir à la voie phonologique pour lire certains mots techniques inconnus, mais le protocole utilisé ne permet pas de distinguer les deux types de lecture puisque les mots techniques inconnus sont mêlés avec les mots plus fréquents qui peuvent, eux, être lus par le biais de la voie lexicale. De plus, la lecture de texte implique des traitements morphologiques, syntaxiques et sémantiques supplémentaires qui s'ajoutent dans le cas de la lecture des mots, mais qui ne sont pas présents pour les non-mots, ce qui fait qu'il serait difficile de dissocier les effets qui sont dus spécifiquement à la voie de lecture de ceux qui sont dus à tous les autres traitements linguistiques plus complexes mis en jeu.

Toutes les études en SPIR citées ci-dessus ont investigué la lecture chez des participants normo-lecteurs. Notre objectif est d'utiliser la SPIR pour distinguer les circuits neuronaux qui sont spécifiques à la voie de lecture lexicale de ceux qui sont spécifiques à la voie de lecture phonologique non seulement auprès de participants normo-lecteurs, mais encore auprès d'un patient qui présente un profil particulier de lecture, soit un patient qui souffre d'épilepsie réflexe à la lecture. Dans le paragraphe qui suit, nous allons présenter l'épilepsie réflexe à la lecture et exposer les connaissances actuelles quant aux facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique dans ce type d'épilepsie.

1.3 L'épilepsie réflexe à la lecture

1.3.1 Définition et classification

L'épilepsie est décrite par la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE, *International League Against Epilepsy*) comme l'apparition de symptômes engendrés par une activité neuronale excessive ou synchrone dans une aire cérébrale distincte, impliquant généralement le cortex (Engel, 2006). Lorsque le déclenchement des crises épileptiques est provoqué par des stimuli spécifiques sensoriels, sensitifs ou cognitifs, les chercheurs parlent alors d'épilepsie « réflexe ». L'épilepsie réflexe à la lecture est un syndrome épileptique bénin rare dont le principal facteur déclencheur est la lecture silencieuse et/ou à voix haute. Elle a été initialement classée dans le « International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes » comme faisant partie des épilepsies idiopathiques reliées à l'âge et à la localisation (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). Compte tenu de l'hétérogénéité des symptômes et des facteurs déclencheurs, cette classification a été remise en question par plusieurs auteurs tels que Radhakrishnan, Silbert et Klass (1995) ainsi que Ramani (1998) et Wolf (1992) et une nouvelle classification a été proposée, à savoir celle de « special epileptic condition » (Engel, 2001).

Deux formes d'épilepsie réflexe à la lecture peuvent être définies: a) l'épilepsie réflexe à la lecture primaire ou myoclonique et b) l'épilepsie réflexe à la lecture secondaire ou partielle (Bickford, Whelan, Klass et Corbin, 1956 ; Koutroumanidis et al., 1998). Dans la variante myoclonique, qui est la plus fréquente, les crises épileptiques sont déclenchées

principalement par la lecture silencieuse et/ou à voix haute. Les symptômes constamment observés sont des mouvements involontaires myocloniques ou toniques (unilatéraux ou bilatéraux) de la mâchoire et des organes bucco-phonateurs. Ces mouvements provoquent parfois un bégaiement, un arrêt de la parole, l'apparition de hoquet ou des clignements des yeux. Certains de ces symptômes ont été capturés sur des enregistrements vidéo-EEG (Christie, Guberman, Tansley et Couture, 1988 ; Koepp et al., 1998 ; Koutroumanidis et al., 1998 ; Pegna et al., 1999). Chez certains participants, d'autres activités cognitives ou linguistiques, telles que participer à une conversation stressante, écrire des mots et des phrases ainsi que jouer aux échecs ou aux cartes peuvent aussi provoquer des crises (Radhakrishnan et al., 1995). L'épilepsie réflexe à la lecture partielle est moins fréquente. Elle est généralement accompagnée de difficultés sévères en lecture ainsi que de symptômes visuels tels qu'une vision floue ou des hallucinations visuelles (Gavaret et al., 2010 ; Maillard, Vignal, Raffo et Vespignani, 2010). Dans les deux formes d'épilepsie réflexe à la lecture, les décharges épileptiques peuvent se transformer en crise généralisée tonico-clonique (GTCS, *Generalized Tonicoclonic Seizures*) si la lecture est maintenue. Des facteurs aggravants, tels que la fatigue, le manque de sommeil, la prise d'alcool et le stress, ont été rapportés.

L'âge d'apparition de l'épilepsie réflexe à la lecture varie entre 10 et 45 ans, avec une moyenne de 17-18 ans. Certains patients n'ont pas d'histoire antérieure d'épilepsie avant la première crise déclenchée par la lecture alors que d'autres ont eu des crises épileptiques antérieures GTCS ou BCECTS (*Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes*). Les hypothèses sur l'étiologie de l'épilepsie réflexe à la lecture suggèrent une composante génétique compte tenu de l'histoire familiale d'épilepsie chez les parents du premier degré, quoique le mode de transmission demeure toujours inconnu (Koutroumanidis et al., 1998 ; Mayer et Wolf, 1999 ; Pegna et al. 1999 ; Radhakrishnan et al., 1995 ; Wolf, 1992 ; Wolf, Mayer et Reker, 1998). Dans la méta-analyse de Wolf (1992), 46% des patients ont un parent atteint d'épilepsie. Le syndrome semble être à prédominance masculine, avec un ratio variable selon les auteurs: 1.8 homme pour une femme pour Wolf (1992), 1.9 homme pour une femme selon Radhakrishnan et al. (1995) et 2.4 hommes pour une femme d'après Koutroumanidis et al. (1998).

L'épilepsie réflexe à la lecture peut être traitée par certains médicaments qui permettent parfois d'enrayer complètement les crises. Le traitement pharmacologique par acide valproïque s'est avéré le plus efficace chez certains patients (Wolf, 1998) alors que le Clonazepam semble être le médicament de premier choix pour le traitement des patients dans l'étude de Koutroumanidis et al. (1998). Dans les cas où l'épilepsie est réfractaire à la pharmacologie, les patients parviennent à éviter l'apparition des crises convulsives en arrêtant de lire dès qu'ils sentent les premiers symptômes myocloniques.

1.3.2 Facteurs responsables du déclenchement de l'épilepsie réflexe à la lecture

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le déclenchement des crises épileptiques dans l'épilepsie réflexe à la lecture (Christie et al., 1988 ; Koepp et al., 1998 ; Koutroumanidis et al., 1998 ; Pegna et al., 1999 ; Radhakrishnan et al., 1995). Bien que ces facteurs varient énormément selon les études, le processus de lecture semble être le facteur déclencheur commun. Certaines études suggèrent que le nombre de pointes épileptiques augmente quand le processus de conversion grapho-phonémique devient plus difficile (Christie et al., 1988 ; Kartsounis, 1988 ; Koepp et al., 1998). Toutefois, les auteurs n'ont pas manipulé les facteurs susceptibles d'influencer la conversion grapho-phonémique tels que le niveau de difficulté associé à la production des mouvements articulatoires impliqués dans la lecture à voix haute, la charge sémantique ou la complexité phonologique.

Selon Bikford et al. (1956) et Critchley, Cobb et Sears (1960), la rétroaction proprioceptive issue des contractions musculaires de la mâchoire et des contractions des muscles impliqués dans les mouvements oculaires provoque une hyperexcitabilité du cortex sensorimoteur, laquelle déclenche l'activité épileptique. Dans une étude de cas d'un participant de 29 ans, Kartsounis (1988) a réfuté cette hypothèse en montrant que la compréhension en lecture était le facteur le plus important dans le déclenchement des pointes épileptiques. Selon d'autres chercheurs, le déclenchement des crises épileptiques relève d'une combinaison de facteurs. Par exemple, Christie et al. (1988) ont étudié l'effet des saccades oculaires, de la complexité sémantique, du mode de lecture (à voix haute, silencieuse et silencieuse avec mouvements articulatoires) et enfin, de la concentration. Ils

ont noté après combien de temps les crises épileptiques se déclenchaient en fonction de chaque facteur. Les auteurs concluent que les effets combinés des saccades oculaires régulières, de la difficulté linguistique et du mode de lecture à voix haute contribuent au déclenchement des crises. Les patients de Radhakrishnan et al. (1995) ont été soumis à différentes tâches telles que la lecture silencieuse et à voix haute de stimuli verbaux simples et complexes, de stimuli non verbaux et non numériques ainsi que la participation à une conversation, l'écoute d'une conversation et le calcul mental. Ils ont également effectué des tâches d'écriture de mots et de phrases, d'empan digital, de résolution par écrit de problèmes mathématiques et de mots croisés, et enfin, de reconnaissance, de production et de copie de formes géométriques. Bien que la lecture ait été le facteur déclencheur le plus déterminant, d'autres activités langagières et cognitives telles que le calcul mental, la conversation et l'écriture ont également provoqué des crises. Pour ces auteurs, une hyperexcitabilité développementale ou acquise des régions corticales et sous-corticales impliquées dans le traitement des tâches langagières et cognitives expliquerait l'hétérogénéité des tableaux cliniques et de la localisation cérébrale des décharges électriques. Cette hypothèse a été secondée par Koutroumanidis et al. (1998) qui suggèrent que la sémiologie de l'épilepsie réflexe à la lecture et les caractéristiques des facteurs déclencheurs dépendent de l'hyperexcitabilité des circuits neuronaux impliqués dans la lecture. Koepp et al. (1998) ont montré une influence du traitement sémantique, de la voie phonologique de lecture et du temps de lecture sur le déclenchement des crises. Ainsi, chez leur patiente bilingue (anglais/allemand) de 34 ans, la lecture de pseudo-mots a provoqué approximativement trois fois plus de pointes épileptiques que la lecture d'un texte en allemand durant une période de cinq minutes pour chaque tâche. Le comptage, les opérations arithmétiques simples et complexes, la copie de figures ainsi que les saccades oculaires n'ont pas provoqué de crises épileptiques.

Certains auteurs proposent de distinguer deux types d'épilepsie réflexe à la lecture en fonction de la voie de lecture (phonologique ou lexicale) qui provoque le plus grand nombre de pointes (Pegna et al., 1999). Ces auteurs ont demandé à leur patient de lire silencieusement et à voix haute des non-mots bi-syllabiques, des chiffres entre 0 et 9, un texte tiré de livres scolaires pour enfants âgés entre 10 et 12 ans (adapté au niveau scolaire du participant), un conte dans lequel les espaces entre les mots ont été effacés (par

exemple : *onceuponatimetherewasaman*) et enfin, des mots superposés. La présentation de textes sans espace et de mots superposés pousse le lecteur à utiliser la voie phonologique afin de pouvoir lire correctement les stimuli (Temple, 1997). Aucune différence n'a été notée selon le mode de lecture (lecture à haute voix ou silencieuse). Par contre, l'activité épileptique a été plus importante lors de la lecture des mots et des textes (préférentiellement lus par le biais de la voie lexicale) versus celle des non-mots (préférentiellement lus par le biais de la voie phonologique).

1.3.3 Utilisation des techniques d'imagerie auprès de patients souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture

Les études de cas précédentes ont tenté de clarifier les facteurs responsables du déclenchement des crises épileptiques dans l'épilepsie réflexe à la lecture. Très peu d'études ont permis cependant de mettre en évidence les circuits neuronaux impliqués lors de l'activité épileptique. En effet, la majorité des études ont surtout eu recours à des enregistrements EEG qui ont dévoilé différentes localisations des décharges épileptiques [pointes (*spikes*) ou pointes lentes (*sharp waves*)]¹, mais non la localisation des foyers épileptiques. Les décharges épileptiques étaient soit généralisées ou focales et latéralisées du côté dominant pour le langage (Koutroumanidis et al., 1998 ; Wolf, 1992), soit généralisées bilatérales (Koutroumanidis et al., 1998 ; Radhakrishnan et al., 1995) ou enfin, fronto-temporo-centrales bilatérales (Koepp et al., 1998 ; Koutroumanidis et al., 1998). Pegna et al. (1999) suggèrent que la localisation des pointes épileptiques est en lien avec la voie de lecture impliquée dans les tâches. Ainsi, la localisation serait bilatérale dans le cas d'une lecture impliquant la voie lexicale alors qu'elle serait latéralisée à gauche lorsque la lecture implique la voie phonologique.

Les techniques d'imagerie cérébrale telles que l'IRMf, la SPIR, la TEP, la magnétoencéphalographie (MEG) ou la tomographie par émission monophotonique (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*) sont utilisées de façon courante

¹ Pointe: paroxysme EEG de brève durée (20-70ms) ; pointe lente: pointe de grande amplitude d'une durée entre 70-200ms ; paroxysme: grapho-élément se détachant nettement du rythme de fond.

pour la localisation des foyers épileptiques et de la latéralisation du langage, particulièrement dans les formes d'épilepsie temporale. En effet, chez les patients souffrant d'épilepsie temporale chronique réfractaire à la médication, les médecins envisagent souvent une intervention chirurgicale visant à retirer le foyer épileptique dans le gyrus temporal. Il est donc primordial de déterminer la latéralisation du langage avant d'effectuer l'ablation du foyer épileptique, et ce, afin d'éviter d'importantes séquelles langagières. En outre, dans la pratique clinique, les chercheurs couplent fréquemment une technique d'imagerie avec une technique d'électrophysiologie afin de maximiser la fiabilité des résultats. Par contre, dans l'étude de l'épilepsie réflexe à la lecture, les techniques d'imagerie cérébrale n'ont été que rarement utilisées jusqu'à ce jour. Miyamoto, Takahashi, Tokumitsu et Oki (1995) sont les premiers à avoir effectué une étude ayant recours à la SPECT avec hexaméthylpropylène amine oxime (HMPAO). L'expérimentation menée auprès d'un patient japonais droitier souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture a révélé, en phase ictale, une hyperperfusion focale des lobes frontaux bilatéraux et du lobe temporal gauche durant la lecture silencieuse d'un texte en anglais, langue seconde du patient. Dans l'étude de Koepp et al. (1998) décrite précédemment, les auteurs ont comparé les résultats de l'EEG, de l'IRM et de la TEP avec (¹¹C)Diprénorphine (DPN). Ils ont noté à l'EEG une activité épileptique bilatérale temporale et fronto-centrale. L'analyse DPN-TEP a révélé une hyperperfusion de neuropeptides opioïdes endogènes dans les lobes temporaux bilatéraux et dans le lobe frontal gauche. Les auteurs proposent que cette production accrue de neuropeptides résulte de l'activité anormale provoquée par les crises épileptiques. L'hypothèse que les crises épileptiques étaient associées à une libération accrue d'opioïdes dans les réseaux impliqués dans la lecture a été confirmée par Kuçuk et al. (1999). L'étude des SPECT ictal et interictal d'une patiente de 28 ans - suite à une crise provoquée après 15 minutes de lecture silencieuse - a montré une hyperperfusion de la région temporale supérieure droite durant la phase ictale. Une étude en IRMf chez deux patients présentant une épilepsie réflexe à la lecture a été effectuée par Archer, Abbott, Waites et Jackson (2003). Les images en IRMf ont été acquises suite à une tâche de lecture silencieuse. L'activité épileptique est apparue dans le gyrus précentral gauche et bilatéralement dans le sulcus central et le globus pallidus. Selon l'analyse proposée par les auteurs, l'activité épileptique se propagerait du gyrus fronto-médial gauche (zone impliquée dans la mémoire de travail verbale) aux régions motrices adjacentes, activant ainsi un circuit cortico-sous-

cortical. L'IRMf a également été utilisée dans l'étude de Salek-Haddadi et al. (2009) qui ont investigué neuf patients souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture. Les enregistrements en IRMf en ictal ont révélé des activations BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) dans des régions corticales et sous-corticales généralement activées durant des tâches langagières et motrices telles que le cortex frontal bilatéralement, les cortex prémoteur et moteur gauches, le striatum gauche et le thalamus. Les auteurs suggèrent que, dans l'épilepsie réflexe à la lecture, l'activité épileptique survient quand une masse critique de neurones est activée suite à un stimulus déclencheur (dans ce cas la lecture) dans un circuit cortico-sous-cortical, qui constitue une partie du circuit régulier de la lecture.

En résumé, les études citées ci-dessus suggèrent que plusieurs régions corticales et sous-corticales, telles que les lobes frontaux et temporaux bilatéraux, les cortex prémoteur et moteur gauches, le striatum gauche, le globus pallidus ainsi que le thalamus, sont impliquées dans l'épilepsie réflexe à la lecture et que ces régions varient selon les participants. Certains auteurs ont proposé que la localisation des pointes épileptiques chez les patients présentant une épilepsie réflexe à la lecture serait en lien avec la voie de lecture impliquée dans les tâches (Pegna et al., 1999). Cependant, aucune étude n'a permis, à ce jour, d'identifier les régions cérébrales épileptiques en fonction de chacune des voies de lecture telles que proposées dans les modèles cognitifs de la lecture.

1.4 Les objectifs de la présente thèse

L'objectif général de ce projet de recherche est de permettre une meilleure compréhension de l'épilepsie réflexe à la lecture. Cette analyse va permettre du même coup de mieux définir les activations cérébrales impliquées dans les deux voies de lecture chez le sujet sain. En effet, l'épilepsie réflexe à la lecture constitue un bon modèle expérimental pour explorer les circuits neuronaux qui sous-tendent la lecture puisque le déclenchement de l'activité épileptique semble dans certains cas limité à cette seule activité langagière (Kartsounis, 1988 ; Pegna et al., 1999 ; Radhakrishnan et al., 1995). De plus, certains auteurs proposent que, non seulement les crises épileptiques sont spécifiquement déclenchées par la lecture, mais aussi que la fréquence ainsi que la localisation des pointes épileptiques seraient en lien avec la voie de lecture impliquée (Koepp et al., 1998 ; Pegna et al., 1999).

L'approche traditionnelle pour l'investigation des circuits neuronaux sous-tendant les modèles cognitifs de la lecture consiste en l'examen des régions cérébrales impliquées dans des cas de dyslexie acquise en opposant dyslexie de surface (atteinte de la voie lexicale) et dyslexie phonologique (atteinte de la voie phonologique) (Patterson, Coltheart et Marshall, 1985 ; Warrington et Shallice, 1980). Cependant, ces patients présentent généralement d'autres atteintes du langage oral et non pas uniquement une atteinte du langage écrit. L'étude de patients avec épilepsie réflexe à la lecture est particulièrement intéressante parce que ces patients ne montrent pas, contrairement aux patients qui présentent une dyslexie acquise, d'autres atteintes du langage oral susceptibles d'interférer avec la lecture. Ce type d'épilepsie permet d'investiguer la lecture avec le moins d'interactions possibles causées par d'autres atteintes langagières ou par une lésion cérébrale qui modifie le fonctionnement du cerveau. Même dans les cas de dyslexie acquise où l'atteinte est limitée à la lecture, la lésion cérébrale entraîne forcément des modifications du fonctionnement cérébral qui nuisent à l'examen isolé des circuits neuronaux impliqués dans la lecture. Enfin, bien qu'elle soit aussi une condition qui interfère avec le fonctionnement cérébral, l'activité épileptique chez les patients avec épilepsie réflexe à la lecture est transitoire ; le cerveau présente une activité neuronale normale en dehors des crises qui sont déclenchées par l'activité de lecture (Koutroumanidis et al., 1998 ; Mesri et Pagano, 1987 ; Pegna et al., 1999).

1.4.1 Première étude : une étude de cas unique d'un patient souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture

L'objectif de cette première étude est de permettre une meilleure compréhension des facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique dans l'épilepsie réflexe à la lecture. Pour ce faire, plusieurs tâches verbales, non verbales et de lecture ont été administrées à un patient de 42 ans présentant une épilepsie réflexe à la lecture, et ce, lors d'enregistrements vidéo-EEG en continu. Dans les tâches de lecture, nous avons manipulé les caractéristiques linguistiques (complexité phonologique, lexicalité, transparence de l'orthographe, classe grammaticale) des stimuli de façon à tester les voies de lecture lexicale et phonologique. Les tâches verbales comprenaient des tâches de dictée, de répétition, de dénominations orale et écrite d'objets et d'action, de copie et d'habiletés

métaphonologiques. Ces tâches verbales ont été utilisées parce qu'elles mettent en jeu des composantes linguistiques et cognitives qui sont communes à la lecture - telles que le traitement auditif, la mémoire de travail verbale et la production articulatoire - susceptibles donc de déclencher une activité épileptique chez le patient. Les tâches non verbales ont impliqué l'attention visuelle et soutenue, la mémoire de travail et le calcul mental. L'administration de ces tâches verbales et non verbales a pour but de s'assurer que les crises épileptiques sont déclenchées uniquement quand le traitement cognitif implique le traitement de stimuli écrits dans un code alphabétique (i.e. la lecture). Les activités épileptiques ont été marquées par un neurologue sur les enregistrements EEG et le nombre de pointes épileptiques ainsi que la densité des pointes (nombre de pointes par minute) ont été calculés pour chaque tâche. Notre hypothèse de recherche principale stipulait que la lecture serait le principal facteur responsable du déclenchement de l'activité épileptique. De plus, l'activité épileptique serait influencée par les caractéristiques linguistiques des stimuli et localisée dans des régions cérébrales habituellement impliquées dans la lecture.

1.4.2 Deuxième étude : étude du processus de lecture à l'aide de la spectroscopie près du spectre de l'infrarouge

La deuxième étude a pour objectif de créer et de valider un protocole de lecture ayant recours à la SPIR pour investiguer les circuits neuronaux sous-tendant la lecture à voix haute et, plus spécifiquement, les deux voies de lecture phonologique et lexicale. La dissociation la plus nette entre les deux voies de lecture peut être observée quand on compare la lecture de mots irréguliers, qui ne peuvent être lus que par la voie lexicale, et la lecture de non-mots, qui ne peuvent être lus que par la voie phonologique. Selon l'approche connexionniste, les mots irréguliers activeraient des connexions phonologiques, orthographiques et sémantiques alors que les non-mots activeraient des connexions orthographiques et phonologiques uniquement. Il est à noter que les termes « voie lexicale » et « voie phonologique » seront utilisés par commodité pour opposer la lecture des mots irréguliers et celle des non-mots, sans que ces appellations ne fassent référence à un modèle spécifique de la lecture. Douze adultes neurologiquement sains ont effectué une tâche de lecture de mots irréguliers et de non-mots présentés par bloc de 20 secondes lors d'enregistrements en SPIR. Les mots irréguliers et les non-mots étaient strictement appariés

en termes de longueur (nombre de lettres) et de complexité phonologique (nombre de phonèmes et de syllabes, structure syllabique). Les blocs de mots et de non-mots étaient séparés par des périodes de repos durant lesquelles les participants fixaient du regard une croix présentée en position centrale sur l'écran d'un ordinateur. Le montage mis en place a assuré une couverture extensive des régions corticales classiquement impliquées dans la lecture. Les concentrations de HbO, HbR et HbT (hémoglobine totale) ont été calculées pour chaque participant. Des tests-T ont été effectués pour déterminer les régions dans lesquelles la concentration de HbT était significativement plus élevée durant la lecture comparativement à celle enregistrée lors des périodes de repos pour chaque participant. Des analyses de variance ont permis d'observer l'effet des stimuli (i.e. mots irréguliers et non-mots) sur l'amplitude des activations cérébrales. Le décours temporel des activations cérébrales a également été analysé en fonction des stimuli sur la durée des 20 secondes. Nous posons l'hypothèse qu'une activation significative des régions cérébrales habituellement impliquées dans la lecture sera observée chez chacun des participants. De plus, le patron d'activation cérébrale sera différent en fonction des stimuli lus et donc de la voie de lecture impliquée.

Chapitre 2. Reflex reading epilepsy : effect of linguistic characteristics on spike frequency

**Reflex reading epilepsy: Effect of linguistic characteristics
on spike frequency**

Dima Safi^{1,2,3}, Maryse Lassonde^{2,3}, Dang Khoa Nguyen⁴, Carole Denault⁴, Joël Macoir^{5,6},
Isabelle Rouleau^{7,8}, & Renée Béland^{1,2}

¹*École d'Orthophonie et d'Audiologie, Université de Montréal, Montréal*

²*Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal, Montréal*

³*Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Hôpital Sainte-Justine, Montréal*

⁴*Service de Neurologie, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal*

⁵*Faculté de médecine, Département de réadaptation, Université Laval, Québec*

⁶*Centre de recherche de l'Université Laval Robert-Giffard, Beauport*

⁷*Institut des sciences cognitives, Université du Québec à Montréal, Montréal*

⁸*Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal*

Article publié dans :

Epilepsy & Behavior (2011), 20(4),659-667

Abstract

Reading epilepsy is a rare reflex epilepsy in which seizures are provoked by reading. Several cases have been described in the literature, but the pathophysiological processes vary widely and remain unclear. We describe a 42-year-old male patient with reading epilepsy evaluated using clinical assessments and continuous video/EEG recordings. We administered verbal, nonverbal, and reading tasks to determine factors precipitating seizures. Linguistic characteristics of the words were manipulated. Results indicated that reading-induced seizures were significantly more numerous than those observed during verbal and nonverbal tasks. In reading tasks, spike frequency significantly increased with involvement of the phonological reading route. Spikes were recorded predominantly in left parasagittal regions. Future cerebral imaging studies will enable us to visualize the spatial localization and temporal course of reading-induced seizures and brain activity involved in reading. A better understanding of reading epilepsy is crucial for reading rehabilitation in these patients.

Keywords: myoclonic reading epilepsy; video-EEG; pathophysiology; phonological reading; lexical reading.

1. Introduction

Reading epilepsy is a reflex epilepsy originally classified in the International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes as an idiopathic, age- and localization-related epilepsy [1]. This classification has been revised [2], and a change to “special epilepsy condition” was proposed in light of the heterogeneity of the symptoms and the multitude of triggering factors reported [3–5]. Bickford et al. [6] distinguished two types of reading epilepsy: primary reading epilepsy and secondary reading epilepsy, which today are more commonly referred to as myoclonic reading epilepsy and partial reading epilepsy, respectively [7–9]. In the myoclonic form, the most frequent, seizures are triggered mainly by reading activity -silent or aloud- and symptoms are involuntary myoclonic jaw jerks. In some cases, other linguistic and cognitive activities, such as mental calculation, argumentative talking, and writing, also trigger seizures [3]. Partial reading epilepsy is rarer and usually accompanied by initial alexia or dyslexia and other visual symptoms such as visual hallucinations, blurred vision, and visual illusions [7,9]. In both variants, reading-induced seizures may progress to a generalized tonic–clonic seizure (GTCS) if reading persists. Other factors, such as sleep deprivation, alcohol, and stress, also tend to aggravate seizure onset.

Age at onset varies between 10 and 45 years, with an average of 17–18 years. Some patients do not have a history of epilepsy before the first seizure triggered by reading, whereas others have GTCSs or benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). A genetic component has been proposed for the etiology of reading epilepsy considering a history of epilepsy in first-degree parents, but the transmission mode remains unknown [3,8,10,11].

Medical treatment with valproic acid proved to be most effective among some patients [11], whereas clonazepam was the drug of choice for the treatment

of myoclonic epilepsies [8]. In cases of medically intractable epilepsy, patients managed to evade seizure onset by avoiding or suspending reading as soon as they felt jaw jerks.

Electroencephalographic recordings show various localizations of discharges, which consist of short sharp waves and/or spikes that are generalized and lateralized in the dominant hemisphere [8,10], lateralized in the left temporo-occipital regions [7,9], generalized bilaterally [3,8], or multifocal in the frontal and temporo-occipital regions bilaterally. In one French-speaking patient, Pegna et al. [12] proposed that localization was related to the reading route involved in the task. Localization would be bilateral when the lexical reading route was involved, that is, when patients read irregular words [e.g., oignon (onion)], whereas it would be lateralized on the left when the phonological reading route was involved, that is, when patients read nonwords (e.g., dast).

Many hypotheses have been proposed to explain the pathophysiological mechanisms and precipitating factors in reading epilepsy [3,6,8,12–15]. Although these factors vary widely across studies, reading process seems to be the common triggering factor. Some authors have suggested that the number of discharges increases when the graphophonemic conversion becomes more difficult [13–15]. However, different factors known to affect graphophonemic conversion, such as phonological structure, semantic load, and level of complexity of articulatory gestures, were not manipulated. Bikford et al. [6] and Critchley et al. [16] proposed that proprioceptive input from the jaw and ocular muscles during reading induces hyperexcitability in the sensorimotor cortex, thus provoking onset of epileptic activity. In a single case study of a 29-year-old subject, Kartsounis [14] ruled out this hypothesis by showing that reading comprehension was the most relevant factor in triggering epileptiform activity. According to other researchers, a combination of factors is responsible for triggering seizures. For example, Christie et al. [13] studied the effect of eye movements, semantic complexity,

reading mode (aloud vs silently), and concentration. They concluded that the combined effects of ocular saccades, linguistic difficulty, and reading mode contributed to epileptogenesis. For Radhakrishnan et al. [3], developmental or acquired hyperexcitability of the cortical and subcortical areas involved in processing linguistic and cognitive tasks would explain clinical heterogeneity and the different cerebral localizations of discharges. This hypothesis is also supported by Koutroumanidis et al. [8], who suggested that the electroclinical semiology of reading epilepsy and the characteristics of triggering stimuli depend on the hyperexcitability of the networks involved in reading. Pegna et al. [12] suggested that the lexical and phonological forms of reading epilepsy are distinguished according to the reading route that triggers higher seizure frequency. Their patient showed more epileptic activity in the lexical reading route (13 epileptic discharges in text reading over a 5-minute period) than in the phonological reading route (6 epileptic discharges in nonword reading over a 5-minute period). Koepp et al. [15] showed the opposite influence of phonological reading in a 34-year-old German/English bilingual female patient (German being her mother tongue), in which nonword reading caused approximately three times more epileptic activity (70 spikes) than text reading in German (20 spikes) during a 5-minute period for each task.

The aim of the present study was to gain a better understanding of the pathophysiology of reading epilepsy by manipulating linguistic factors known to independently affect the lexical and phonological reading pathways. Neuropsychological and language assessments were carried out under continuous video/EEG recordings to determine the precipitating factors in our patient with reading epilepsy and to investigate whether the phonological or lexical reading route is responsible for seizure onset.

2. Case history

D.B. is a 42-year-old male, right-handed, French/English bilingual (French first language) speaker with reading epilepsy. The inaugural seizure occurred at the age of 23 while he was reading a breakup letter from his girlfriend, and consisted of a facial jerk, brief vocalization, and a sensation of electrical shock quickly followed by generalized tonic-clonic movements. A similar event followed 6 months later while he was reading a driving manual. The patient subsequently noted the occurrence of jaw jerks accompanied by a brief vocalization (“euh”) and a sensation of electrical shock every time he read something. This eventually led him to avoid reading altogether. In addition to these reading-induced symptoms, the patient reported occasional body jerks during somnolence or sleep. Initial treatments with carbamazepine and clobazam by previous neurologists were unsuccessful. Following the present investigation, the patient was prescribed valproic acid and showed marked reduction in facial and body jerks, albeit with significant weight gain.

Past medical history revealed a dozen febrile seizures in childhood (no further details available). Family history was positive for three epileptic siblings: a mildly retarded brother with early-onset convulsions who drowned at age 17, another who developed seizures at age 25 (more than a decade after a head trauma) that are well controlled with carbamazepine, and a sister with nonlesional ill-defined localization-related epilepsy since adolescence, also treated with carbamazepine. The patient experienced learning difficulties, had to repeat his first year of high school, and dropped out of school after 12 years of education. Considering his present deficits, it may be assumed that the patient experienced reading and writing difficulties. In this study, the subject underwent several evaluations in a controlled environment in the presence of a medical team (neurologist, nurses, technical assistant).

High-resolution MRI and [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) results were normal. Single-photon emission computed tomography (SPECT) scans obtained during ictal events revealed significant hyperperfusion of the thalamic, hypothalamic, and pallidal structures in addition to more discrete activation in the orbitofrontal and cerebellar areas. Video/EEG monitoring revealed interictal left frontocentral or bifrontocentral epileptic discharges induced by reading tasks. There were no clear spontaneous epileptic discharges during task-free state, somnolence, sleep, or photic light stimulation.

3. Methods

3.1 Neuropsychological assessment

A comprehensive neuropsychological assessment was performed under continuous video/EEG monitoring over four 2-hour sessions to investigate verbal and performance intelligence, attention, working memory, executive functions, and visuospatial processing. The following tests were administered: Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III, Rey's Complex Figure Test (copy, immediate and delayed recall), Wechsler Memory Scale (immediate and delayed recall of stories, multiple choice recognition), Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Raven's Progressive Matrices, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Zoo Map Test, Hayling Test, identical shape matching, mental calculation, and cancellation of the letter 'A'.

3.2 Nonverbal tasks

According to Critchley et al. [16], proprioceptive input from the eyes during reading induces hyperexcitability in the sensorimotor cortex, thus provoking epileptiform activity. To assess the precipitating role of visual scanning, we asked D.B. to perform two tests: Rey's Tangled Lines Test [17] and visual scanning of an Arabic text (language with an alphabetic writing system unknown to the

patient). In Rey's Tangled Lines Test, D.B. was asked to track a series of 16 superimposed visual labyrinths, starting from the left, and to point to where they ended on the right. In the Arabic text, D.B. had to visually scan the lines from left to right as if reading a French text. All relevant details on the verbal and nonverbal tasks are summarized in Table 1, including task duration, number of stimuli, and input form.

(Insert table 1 here)

3.3 Verbal tasks

Verbal tasks consisting of mental calculation, counting, and magnitude comparison of spoken verbal numbers were included in the clinical assessment to test whether tasks involving number processing would also trigger seizures. Another series of language tasks comprising nonword repetition, the letter span task, oral comprehension of a text, oral picture naming of objects and actions, metaphonological tasks, writing-to-dictation, and oral spelling were also administered (see Table 1). Although they do not involve alphabetic written input processing, the latter tasks imply auditory and phonological processing, verbal working memory, and articulatory production - all components common to reading tasks. If these components play a role in hyperexcitability of the neuronal substrates involved in reading [3,8], we would find epileptic activity with these tasks.

3.4 Reading assessment

The characteristics of all reading tasks performed by D.B. are provided in Table 2, including task duration, number of stimuli, and presentation form.

(Insert table 2 here)

3.4.1 Number reading and magnitude comparison

Some studies [12–14] have shown that reading Arabic numbers provokes no or very few seizures. Numbers can be expressed in two different written formats (i.e., Arabic and alphabetic), supported by functionally independent script-specific modules, which can be selectively affected following brain damage. We tested D.B. on both codes with reading and magnitude comparison tasks to determine whether reading-induced seizures were specific to alphabetic code processing (Tasks 18, 24, 25, and 26 in Table 2).

3.4.2 Letter string reading

Letter string stimuli were used to examine whether they would trigger seizures and whether phonological encoding and verbal working memory would influence epileptic activity. Phonological similarity was manipulated by contrasting letter strings composed of rhyming letter names (e.g., B C D G) and nonrhyming letter names (e.g., A L F R). Phonological similarity is known to affect letter span, with lower span obtained with phonologically similar than with phonologically dissimilar letter names [18]. This effect is interpreted to result from the verbal working memory's difficulty in distinguishing phonologically similar traces. If phonological encoding and verbal working memory play a role in triggering seizures, we expected higher spike frequency when D.B. read letter strings composed of phonologically similar than phonologically dissimilar letter names. Even though reading letter strings does not directly engage verbal working memory, we still expected a phonological similarity effect, as the task involves phonological encoding because of the grapheme-to-letter name conversion.

3.4.3 Dissociating phonological and lexical pathways: Word and nonword reading

To determine whether either the phonological or lexical reading route is responsible for a greater number of epileptic discharges [12], we manipulated a series of linguistic factors known to influence the reading route in French, as follows: lexicality [word, e.g., porc (“pork”) vs. nonword, e.g., dast], orthography transparency [regular, e.g., talon (“heel”) vs. irregular, e.g., hiver (“winter”)], word class [open-class, e.g., auteur (“author”) vs. closed-class, e.g., ici (“here”)], grammatical category [nouns, e.g., jambon (“ham”) vs. adjectives, e.g., concis (“concise”), vs. verbs, e.g., cuire (“to cook”)], and semantic content [abstract, e.g., concept (“concept”) vs. concrete, e.g., avion (“airplane”)]. For each linguistic characteristic, word stimuli across categories (e.g., abstract words vs. concrete words) were matched for lexical frequency, phonological complexity, and length in terms of number of letters, phonemes, and syllables [19]. If the phonological pathway is responsible for seizure onset, spike frequency in EEG recording would be expected to be higher in nonword reading (stimuli that can be read only via the phonological pathway) than that in irregular word reading (stimuli that can be read only via the lexical pathway). Likewise, epileptic activity would be more frequent while reading closed-class words (vs. open-class words), abstract words (vs. concrete words), and verbs (vs. adjectives and nouns), because according to the connectionist approach to reading processes [20], reading words with poor semantic content involves the phonological more than the lexical pathway. Written stimuli in these tests were presented either on a computer screen or on paper.

D.B. was also tested on two tasks known to influence reading pathways: Rey's Tangled Words [17] and words presented in reverse spelling (e.g., house presented as esuoh). Reading words in unfamiliar visual presentation (superimposed or in reverse spelling) forces the reader to use the phonological reading route [21].

3.4.4 Text reading

To evaluate the influence of reading task difficulty on spike frequency, we also presented the patient with text reading. In this task set, we therefore manipulated the reading mode (aloud vs. silent), language (French vs. English), and text complexity (low, e.g., children's story, vs. high, e.g., scientific text on optical imaging). If epileptic activity increases with increasing difficulty, then we would observe a higher spike frequency while the patient read the English text (English being the patient's second language) and the high-difficulty text (vs. the low-difficulty text).

3.5 Continuous video/EEG recording

Neuropsychological and language assessments were performed under continuous video/EEG monitoring. Video/EEGs were captured digitally. Gold-plated EEG electrodes (Astro-Med Inc., USA) were positioned according to the international 10–20 system. Each electrode site has a letter to identify the lobe and a number to identify the hemispheric location. Even numbers refer to the right hemisphere and odd numbers to the left. Electrodes were attached to the skin with Elifix paste (Nihon Kohden, Japan) and connected to a 32-channel headbox (Stellate Systems Inc., Canada), providing 29 recording channels with impedance $< 5 \text{ K}$ at a 200-Hz channel sampling rate with a 70-Hz anti-aliasing filter and a 0.1-Hz low-frequency filter (Bipolar montage, HPF 35, LPF 1; sensitivity $7.5 \mu\text{V/mm}$). Epileptic discharges on the EEG were identified by an epileptologist (D.K.N.). The epileptic discharges were counted in each testing condition. Because the tasks varied in duration, spike frequency was calculated by dividing the number of spikes per minute.

3.6 Procedure

The experiments were carried out at the CHUM-Notre Dame Hospital's epilepsy monitoring unit over several sessions. The patient performed the verbal, nonverbal, and reading tasks under continuous video/EEG recordings over three 2-hour sessions. In each test where the linguistic characteristics of the stimuli were manipulated, stimuli were presented in a block-design paradigm. For instance, the complete set of 24 regular words was presented before the complete set of 24 irregular words (Table 2). Word lists in each block were presented in alternating order according to stimulus difficulty to control for fatigue effects. For example, when manipulating lexicality, the word set (lexical pathway) was presented before the nonword set (phonological pathway), whereas when manipulating semantics, the presentation order was reversed, with abstract words (phonological pathway) before concrete words (lexical pathway). The patient was asked to signal any jaw jerks or other symptoms announcing seizure onset by pressing a button. The patient gave his written informed consent and the study was approved by the ethics committees of the Sainte-Justine and Notre-Dame hospitals.

4. Results

4.1 Neuropsychological evaluation

The WAIS-III intellectual test indicated an IQ in the average range, with no significant difference between Verbal IQ and Performance IQ. The patient displayed language anomalies characterized by word-finding problems, limited verbal abstraction, and deficits in verbal fluency.

The memory assessment revealed severe encoding deficits and the presence of several intrusions on the Wechsler Story Recall Test, with total scores of 31.5 on immediate recall (scaled score = 8) and 13 on delayed recall (scaled score = 6). In the Rey 15-item memory test, D.B.'s total score was 35 words for

immediate recall (normal range = 47.4, SD = 8.8) and 10 for delayed recall (normal range = 9.4, SD = 3.3). Here, D.B. was sensitive to retroactive interference and produced false recognitions on semantic distractors. The patient also showed working memory deficits, difficulties in planning, and an occasional tendency toward impulsivity, all symptoms compatible with executive function deficits. Finally, results from the visuospatial and visuoconstructive tasks were normal.

The following tests caused the onset of myoclonic events: mental calculation, the Stroop Test (Part IV, which requires switching between reading words and naming colors), and the coding subtest of WAIS-III, which requires the patient to associate symbols with numbers. None of the other neuropsychological tests induced myoclonic manifestations.

4.2 Nonverbal tasks

As stated above, we counted the epileptic discharges in each verbal, nonverbal, and reading task and calculated spike frequency by dividing the number of spikes per minute. Table 3 lists the spike frequencies for all verbal and nonverbal tasks. No spikes were recorded while scanning the Arabic text, and Rey's Tangled Lines Test induced a low spike frequency of 0.34 spike per minute (Table 3).

(Insert Table 3 here)

4.3 Verbal tasks

In this task set, oral spelling induced the highest spike frequency. Tasks involving number manipulation with no written input or output (i.e., magnitude comparison of spoken verbal numbers, mental calculation, forward and backward counting) and the letter span task did not provoke epileptic activity. All other verbal tasks induced close-to-zero spike frequencies (see Table 3).

4.4 Reading tasks

The spike frequency for reading tasks is reported in Table 4. To evaluate whether spike frequency was influenced by presentation form (15-in. computer screen vs. paper) or reading mode (aloud vs. silent), we calculated the mean spike frequency for paper versus computer screen presentation and for aloud versus silent reading. Mean spike frequency was 18.18/minute for the computer screen (Tasks 1–11 and 15–18 in Table 4) versus 15.72/minute for paper (Tasks 12–14, 19–23, and 26 in Table 4), but the difference was not significant ($\chi^2[1] = 0.119$, $P = 0.730$). Similar results were obtained when comparing reading mode: the difference between mean spike frequency in silent reading mode (17.11/minute) (Tasks 22 and 23 in Table 4) and that in aloud reading mode (15.45/minute) (Tasks 19 and 21 in Table 4) was not significant ($\chi^2[1] = 0.150$, $P = 0.699$).

(Insert Table 4 here)

As epileptic activity is not limited to reading tasks, we compared mean spike frequency in verbal, nonverbal, and reading tasks to determine whether spikes were significantly more frequent in reading than in verbal and nonverbal tasks. Table 5 lists the mean spike frequencies for verbal, nonverbal, and reading tasks. Mean spike frequency was 17 times higher in reading than in verbal tasks ($\chi^2[1] = 9.731$, $P \ll 0.01$) and 93 times higher in reading than in nonverbal tasks ($\chi^2[1] = 11.443$, $P \ll 0.01$).

(Insert Table 5 here)

Although overall spike frequency is significantly higher in reading than in verbal and nonverbal tasks (Table 5), spike frequency in reading tasks varies with stimulus type. We therefore calculated the mean spike frequency in letter string, word, nonword, and text (first and second language) reading presented in

standard visual manner (Fig. 1). As illustrated in Fig.1, the mean spike frequency was approximately 16 ± 2 spikes/minute for all categories except for the highest spike frequency, recorded when D.B. read nonwords (32.22/minute), and the lowest, when he read a high-difficulty text (5.57/minute) and letter strings (3.29/minute).

(Insert Figure 1 here)

4.4.1 Number reading and magnitude comparison

The patient successfully completed the four number reading and magnitude comparison tasks, with numbers written in alphabetic and Arabic codes (Tasks 18, 24, 25, and 26 in Table 2). Mean spike frequency was higher when the patient read and compared numbers written in alphabetic code (17.27/minute) (Tasks 18 and 26 in Table 4) than in Arabic code (1.74/minute) (Tasks 24 and 25 in Table 4), and the difference was significant ($\chi^2[1] = 9.135, P < 0.01$).

4.4.2 Letter string reading

Reading letter strings precipitated seizures. However, mean spike frequency was the lowest when D.B. read phonologically similar and dissimilar letter strings compared with all other stimuli (see Fig.1). Letter strings composed of phonologically dissimilar letter names (e.g., A L F R) provoked higher spike frequencies (5.14/minute) than strings of phonologically similar letter names (e.g., B C D G) (1.43/minute), but the difference was not statistically significant ($\chi^2[1] = 1.448, P = 0.229$) (Tasks 15 and 16 in Table 4).

4.4.3 Dissociating phonological and lexical pathways: word and nonword reading

We first performed a qualitative analysis of the errors that D.B. produced. Error analysis allows us to gather information about the reading pathways functioning and involvement. For example, regularization errors while reading

irregular words show that the lexical pathway is deficient [22]. In nonword reading aloud (Tasks 2 and 4 in Table 2), D.B. produced 20% visual errors [e.g., occrache → (a k r o ſ), lifalfer → (l i f l a f a l ε r)], whereas he produced no errors in word reading aloud (Tasks 1 and 3 in Table 2). Error analysis of the remaining word reading tasks (Tasks 5-11 in Table 2) showed that D.B. produced 1% regularization errors (e.g., rébus → [r e b y s], divers → [d i v ε r s]) and 2% visual/phonological errors (e.g., bêtise (“stupidity”) → [b a t I s], sainteté (“holiness”) → [s e r e n i t e], latent → [t a l ā], and concis (“concise”) → [k ɔ̃ s i s t]). To examine whether the epileptic activity found in D.B. was influenced by the reading route used, we compared the effects of the linguistic characteristics of word and nonword stimuli on spike frequency (Fig.2). As illustrated in Fig.2, lexicality significantly affected spike frequency, which was higher in nonword (35.25/minute) than in word (13.13/minute) reading ($\chi^2[1]=6.903$, $P < 0.01$). Similarly, orthography transparency influenced spike frequency, which was higher in irregular (21.82/minute) than in regular word (4.44/minute) reading ($\chi^2[1]=8.061$, $P < 0.01$).

(Insert Figure 2 here)

To compare the two reading routes, we averaged the spike frequency in all reading tasks involving the phonological route versus all reading tasks involving the lexical route. Results summarized in (Table 6) show that spike frequency was higher in the task set involving the phonological route, and the difference was significant [$t(8)=3.551$, $P < 0.01$].

(Insert Table 6 here)

4.4.4 Text reading

The patient was less fluent in text reading, and the percentage of errors was higher in English (13.84%) than in French (3.7%) text reading aloud, with a

significant difference ($\chi^2[1] = 4.059, P < 0.05$). Errors in English text reading aloud included numerous regularization errors (e.g., brighten \rightarrow [b r ɪ t ə n], styling \rightarrow [s t ɪ l ɪ ŋ], these \rightarrow [t i z]) and some visual errors (e.g., piece \rightarrow [p r a ɪ s], look \rightarrow [l ũ k s]), whereas in French text reading aloud, errors consisted mainly of omissions [e.g., nous n'avons (“we don't have”) \rightarrow nous avons (“we have”), ne regardait pas (“was not looking”) \rightarrow regardait pas (“was looking not”), que ses arêtes (“only fishbones”) \rightarrow d'arêtes (“of fishbones”)], additions [e.g., il dut (“he had”) \rightarrow il aurait dû (“he would have”), si bon (“so good”) \rightarrow bon si bon (“good so good”)], and visual errors [e.g., sa (“her”) \rightarrow la (“the”), trouva (“found”) \rightarrow retourna (“returned”)]. Mean spike frequency was higher in English (18.46/minute) than in French (14.16/minute) text reading, but the difference was not significant ($\chi^2[1] = 0.393, P = 0.531$) (see Fig. 1).

As plotted in Fig. 1, higher spike frequency was observed when D.B. read a low-difficulty text (13.99/minute) that was followed by questions testing his comprehension than when reading a high-difficulty text (5.57/minute) that was not followed by a comprehension test. However, the difference was not significant ($\chi^2[1] = 2.467, P = 0.116$). D.B.'s error percentage (number of words produced with one or more errors divided by total number of words in the text) was identical in the low (3.7%)- and high-difficulty (3.7%) texts.

4.5 Localization of epileptic activity

Localization of reading-induced epileptic activity was determined by the position of the electrodes, placed according to the international 10–20 system (Fig.3). Epileptic discharges induced by reading tasks consisted of left frontocentral and bifrontocentral spikes. Occasionally, bifrontocentral spikes were better defined on the right side. Some spikes were partially or totally masked by muscle artifacts from a concomitant facial myoclonus. Intermittent theta activity

slowing over central regions was also noted, especially when epileptic activity was present. No GTCS occurred, even with prolonged reading. Results on reading tasks involving the phonological route (e.g., reading nonwords) revealed a large number of spikes (102) lateralized to left frontocentral regions and a smaller number (37) of bilateral spikes, with a significant difference between these ($\chi^2[1]=20.768$, $P \ll 0.01$). Fig. 3 illustrates an example of EEG recordings with and without epileptic activity. In Fig. 3A are EEG recordings during a nonverbal task (Rey's Tangled Lines Test) requiring oculomotor pursuit, showing rare spikes. In Fig. 3B are EEG recordings in a nonword reading aloud task, with numerous spikes predominantly over the left frontal and central leads (Fp1, F3, C3).

(Insert Figure 3 here)

5. Discussion

Clinical assessment confirmed that D.B. manifested the myoclonic reading epilepsy variant [7,8], as reading tasks elicited a significantly higher spike frequency than verbal and nonverbal tasks (see Table 5). Results on nonverbal tasks confirmed previous reports [13–15] showing that saccadic eye movements (scanning Arabic words) and visual scanning (Rey's Tangled Lines Test) played no role in the onset of reading-induced spikes in D.B., with mean spike frequency in both tasks close to zero (see Table 3).

In the set of verbal tasks, oral spelling and nonword repetition induced the highest spike frequencies (see Table 3). These tasks involve phonological processing and working verbal memory, two components also engaged in reading tasks. The grapheme-to-phoneme conversion process in reading is specifically responsible for triggering epileptic activity in the case of D.B., as the reverse process of phoneme-to-grapheme conversion in writing-to-dictation provoked very few discharges (see Table 3). Verbal tasks involving the comprehension and semantic processing of numbers (counting, mental

calculation, and magnitude comparison of spoken verbal numbers) did not provoke epileptic activity. The absence of spikes during these tasks concurs with Koepp and co-workers' [15] results in a patient who showed no epileptic activity while completing similar tasks. However, a large number of spikes were recorded when D.B. was asked to read and compare alphabetic numbers, whereas the same tasks conducted with Arabic numbers provoked no or very little epileptic activity (see Tables 3 and 4). These results confirm that it is the alphabetical nature of the written stimuli that provoked seizure onset in our case of reading epilepsy (see Table 4). D.B.'s results with numbers can be accounted for by the triple-code model of number processing proposed by Dehaene [23], according to which the processing of alphabetic numbers relies on the interface between the verbal written input and the "auditory verbal frame." These procedures are not specific to numbers, but are also part of the comprehension and reading of written language. However, the processing (reading, magnitude comparison) of Arabic numbers is specific to the number domain, and does not involve the comprehension and reading routes for language. Therefore, according to this model, epileptic activity was observed in D.B. whenever the interface between the written verbal code and the oral verbal code was required to perform number processing tasks. The independence of reading mechanisms for Arabic numbers, alphabetic numbers, and words is also supported by various studies in which patients showed preserved abilities of Arabic number reading but were unable to read alphabetic numbers [24] or vice versa [25]. This has also been demonstrated neuroanatomically. For instance, Pinel et al. [26] showed that isolated cerebral areas were more active during the presentation of alphabetic stimuli (bilateral extrastriate cortices and left precentral region), whereas other areas (right fusiform gyrus and bilateral inferoparietal and frontal regions) were more active when Arabic numbers were presented.

Reading letter strings was sufficient to precipitate seizures. However, mean spike frequency was low (3.29/minute) (see Fig. 1). We hypothesized that letter strings composed of phonologically similar letter names would make phonological encoding and the maintenance of phonological traces in working verbal memory more difficult. If spike frequency was influenced by phonological encoding and verbal working memory, spike frequency would then be higher in reading letter strings composed of phonologically similar letter names (e.g., B C D G) than phonologically dissimilar letter names (e.g., A L F R). However, results showed lower spike frequency when D.B. was reading phonologically similar letter strings (see Table 4). Moreover, the letter span task, which involves directly verbal working memory, did not induce epileptic activity. These results confirm that verbal working memory was not involved in the triggering of reading-induced seizures in the case of D.B.

An important result in this case study is that the reading pathways play a significant role in the epileptogenesis of reading-induced seizures. Indeed, D.B. showed a significantly higher mean spike frequency in the task set involving the phonological reading route (see Table 6). Hence, our patient had results similar to those of Koepp and colleagues' patient [15], who showed a higher number of discharges while reading a list of nonwords, a text in her second language (vs a German text), and a Yiddish text (language unknown by the subject). Higher spike frequency recorded in irregular versus regular word reading is in apparent contradiction to the finding of higher spike frequency when using the phonological reading pathway. However, the qualitative analysis of errors revealed that D.B. produced many regularization and visual errors in reading aloud tasks, confirming that D.B. tends to rely on the phonological reading pathway independently of word stimulus type.

Electroencephalographic recordings revealed that reading-induced epileptic spikes were localized mainly in the left and bilateral frontocentral regions, consistent with previous studies reporting localizations of discharges in the frontal and frontocentral regions [8,15]. These findings are also compatible with studies conducted in normal readers that reported activation in the left frontal areas in nonword reading [27–30]. In our study, the observation of left lateralization of epileptic discharges confirms the hypothesis of Pegna et al. [12] that lateralization of epileptic discharges is determined by the reading pathway used.

To conclude, we identified the phonological reading pathway as responsible for the highest spike frequency in our patient with reading epilepsy. Following Pegna and colleagues' proposal [12], our patient manifests the phonological form of reading epilepsy because the phonological reading pathway triggered higher spike frequency than the lexical pathway. Interestingly, the subcortical areas of hyperperfusion detected in the ictal SPECT image are known to play a role in language and memory functions and are connected to other cortical areas in the frontocentral regions that are activated during reading [31–34]. These frontocentral regions were the site of the reading-related epileptic activity identified in the EEG recordings in our patient. Our study therefore corroborates the hypothesis of Radhakrishnan et al. [3] and Koutroumanidis et al. [8] that the hyperexcitability of cortical and subcortical areas involved in reading is responsible for the pathophysiological mechanisms of reading epilepsy. Further investigation in this patient using EEG–fMRI, near-infrared spectroscopy, and magnetoencephalography may help us better delineate the spatial and temporal characteristics of epileptic discharges involved in the phonological and lexical reading pathways.

Acknowledgments

This project was supported by grants from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (D.K.N. and M.L.), the Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (R.B.), the Canada Research Chair program (M.L.), and the Fondation de l'Hôpital Ste-Justine et Fondation des Etoiles (D.S.). The authors are grateful to D.B. for his unconditional participation.

References

- [1] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30: 389-399.
- [2] Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42: 796-803.
- [3] Radhakrishnan K, Silbert PL, Klass DW. Reading epilepsy. An appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1995;118 (Pt 1): 75-89.
- [4] Salek-Haddadi A, Mayer T, Hamandi K, Symms M, Josephs O, Fluegel D, et al. Imaging seizure activity: a combined EEG/EMG-fMRI study in reading epilepsy. *Epilepsia* 2009;50: 256-264.
- [5] Ramani V. Reading epilepsy. *Adv Neurol* 1998;75: 241-262.
- [6] Bickford RG, Whelan JL, Klass DW, Corbin KB. Reading epilepsy: clinical and electroencephalographic studies of a new syndrome. *Trans Am Neurol Assoc* 1956: 100-102.
- [7] Gavaret M, Guedj E, Koessler L, Trebuchon-Da Fonseca A, Aubert S, Mundler O, et al. Reading epilepsy from the dominant temporo-occipital region. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 710-715.
- [8] Koutroumanidis M, Koepp MJ, Richardson MP, Camfield C, Agathonikou A, Ried S, et al. The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain* 1998;121 (Pt 8): 1409-1427.
- [9] Maillard L, Vignal JP, Raffo E, Vespignani H. Bitemporal form of partial reading epilepsy: Further evidence for an idiopathic localization-related syndrome. *Epilepsia* 2010;51: 165-169.

- [10] Wolf P. Reading epilepsy. In: Roger J, Bureau, M., Dravet, Ch., Dreyfuss, F.E., Perret, A. & Wolf, P., editor. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* 1992, p. 281-298.
- [11] Wolf P, Mayer T, Reker M. Reading epilepsy: report of five new cases and further considerations on the pathophysiology. *Seizure* 1998;7: 271-279.
- [12] Pegna AJ, Picard F, Martory MD, Vuilleumier P, Seeck M, Jallon P, et al. Semantically-triggered reading epilepsy: an experimental case study. *Cortex* 1999;35: 101-111.
- [13] Christie S, Guberman A, Tansley BW, Couture M. Primary reading epilepsy: investigation of critical seizure-provoking stimuli. *Epilepsia* 1988;29: 288-293.
- [14] Kartsounis LD. Comprehension as the effective trigger in a case of primary reading epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51: 128-130.
- [15] Koeppe MJ, Hansen ML, Pressler RM, Brooks DJ, Brandl U, Guldin B, et al. Comparison of EEG, MRI and PET in reading epilepsy: a case report. *Epilepsy Res* 1998;29: 251-257.
- [16] Critchley M, Cobb W, Sears TA. On reading epilepsy. *Epilepsia* 1960;1: 403-417.
- [17] Rey A. *L'Examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1966.
- [18] Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 2003;4: 829-839
- [19] Béland R, Mimouni Z. Deep dyslexia in the two languages of an Arabic/French bilingual patient. *Cognition* 2001;82: 77-126.
- [20] Plaut DC, Shallice T. Deep dyslexia: a case study of connectionist neuropsychology. *Cognitive Neuropsychology* 1993;10: 377-500.
- [21] Temple, C. *Developmental Cognitive Neuropsychology*. Sussex: Psychology Press; 1997.
- [22] Buchanan, L, Besner, D. Reading aloud: evidence for the use of a whole word nonsemantic pathway. *Canadian Journal of Experimental Psychology* 1993;47: 133-152.

- [23] Dehaene, S. Varieties of numerical abilities, *Cognition* 1992;44: 1-42.
- [24] Anderson, SW, Damasio, AR, Damasio, H. Troubled letters but not numbers, *Brain* 1990;113: 749-766
- [25] Delazer, M, Girelli, L, Semenza, C., Denes, G. Numerical skills and aphasia. *Journal of International Neuropsychological Society* 1999; 5: 213-221.
- [26] Pinel, P, Dehaene, S, Riviere, D, LeBihan, D. Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. *NeuroImage* 2001; 14: 1013-1026.
- [27] Joubert S, Beaugard M, Walter N, Bourgouin P, Beaudoin G, Leroux JM, et al. Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain Lang* 2004;89: 9-20.
- [28] Paulesu E, McCrory E, Fazio F, Menoncello L, Brunswick N, Cappa SF, et al. A cultural effect on brain function. *Nat Neurosci* 2000;3: 91-96.
- [29] Heim S, Alter K, Ischebeck AK, Amunts K, Eickhoff SB, Mohlberg H, et al. The role of the left Brodmann's areas 44 and 45 in reading words and pseudowords. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;25: 982-993.
- [30] Mechelli A, Gorno-Tempini ML, Price CJ. Neuroimaging studies of word and pseudoword reading: consistencies, inconsistencies, and limitations. *J Cogn Neurosci* 2003;15: 260-271.
- [31] Borowsky R, Cummine J, Owen WJ, Friesen CK, Shih F, Sarty GE. FMRI of Ventral and Dorsal Processing Streams in Basic Reading Processes: Insular Sensitivity to Phonology. *Brain Topography* 2006;18: 233-239.
- [32] Johnson MD, Ojemann GA. The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. *Brain Cogn* 2000;42: 218-230.
- [33] Seghier ML, Price CJ. Reading Aloud Boosts Connectivity through the Putamen. *Cerebral Cortex* 2010;20: 570-582.
- [34] Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 2002;16: 765-780.

- [35] Pelchat D. Test de lecture silencieuse - épreuve de compréhension. Institut de Recherche et d'Evaluation Psychopédagogique (IREP); 2000.

Tables legends

Table 1. Task duration, number of stimuli, and input form for non-verbal and verbal tasks performed by DB.

Table 2. Stimulus type, task duration, number of stimuli, and presentation mode for reading tasks performed by DB.

Table 3. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in non-verbal and verbal tasks.

Table 4. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading tasks.

Table 5. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading, verbal, and non-verbal tasks.

Table 6. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading aloud tasks as a function of reading pathway. Numbers in parentheses refer to tasks listed in Table 2.

Figures legends

Figure 1. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading tasks involving an alphabetical code. Numbers in parentheses refer to tasks listed in Table 2.

Figure 2. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading aloud tasks as a function of linguistic characteristics. Numbers in parentheses refer to tasks listed in Table 2.

Figure 3. Examples of EEG recordings during (A) Rey's Tangled Lines Test showing no spikes and (B) nonword reading aloud task showing lateralized parasagittal spikes predominantly over the left frontal and central leads (Fp1, F3, C3). * indicates epileptic discharge.

Table 1. Task duration, number of stimuli, and input form for non-verbal and verbal tasks performed by DB

Tasks	Duration (mn.)	Number of stimuli	Input form
<i>Non-verbal tasks</i>			
Visual scanning (Arabic text)	1:57	N/A	paper
Visual scanning (Rey's Tangled Lines Test)	5:51	16	paper
<i>Verbal tasks</i>			
Oral spelling of regular and irregular words and nonwords	2:36	10 regular words, 10 irregular words, 10 nonwords	oral
Nonword repetition	5:10	48	oral
Metaphonological tasks	15:26	8 tasks, 65 items	oral
Writing-to-dictation of words, nonwords, and sentences	13:59	10 words, 48 nonwords, 3 sentences	oral
Writing-to-dictation of number words	11:22	52	oral
Writing-to-dictation of Arabic numbers	4:46	55	oral
Oral naming of actions and objects	16:51	44 actions 100 objects	animations pictures
Oral comprehension of text	8:02	1	oral
Magnitude comparison of spoken verbal numbers	1:07	8	oral
Simple mental operations	1:28	8	oral
Forward counting in 2's from 36 to 100	0:38	34	oral
Backward counting in 3's from 70 to 0	2:51	23	oral
Letter span	5:11	16	oral

Table 2. Stimulus type, task duration, number of stimuli, and presentation mode for reading tasks performed by DB.

Stimulus	Duration (mn.)	Number of stimuli	Presentation mode
1- Regular words	1:21	24	Computer screen
2- Regular nonwords	2:21	24	Computer screen
3- Irregular words	1:36	24	Computer screen
4- Irregular nonwords	2:11	24	Computer screen
5- Closed-class words	1:12	30	Computer screen
6- Open-class words	0:44	30	Computer screen
7- Abstract words	3:46	60	Computer screen
8- Concrete words	1:54	60	Computer screen
9- Adjectives	2:40	40	Computer screen
10 - Nouns	1:10	40	Computer screen
11- Verbs	1:52	40	Computer screen
12- Tangled words	1:33	25	Paper
13- Non-tangled words	0:36	25	Paper
14- Closed-class nonwords	2:51	32	Paper
15- Phonologically dissimilar letter strings	0:35	10	Computer screen
16- Phonologically similar letter strings	0:42	10	Computer screen
17- Words in reverse spelling	3:48	15	Computer screen
18- Number words	5:38	65	Computer screen
19- Low-difficulty text	16:34	1	Paper
20- High-difficulty text	3:03	1	Paper
21- English text	7:02	1	Paper
22- English text (silent reading)	2:54	1	Paper
23- French text (silent reading) (IREP) [35]	13:47	3	Paper
24- Arabic numbers	2:35	91	Paper
25- Magnitude comparison of Arabic numbers	0:17	8	Paper
26- Magnitude comparison of written verbal numbers	1:56	8	Paper

Table 3. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in non-verbal and verbal tasks.

Tasks	Spike frequency
<i>Non-verbal tasks</i>	
Visual scanning (Arabic text)	0.00
Visual scanning (Rey's Tangled Lines Test)	0.34
<i>Verbal tasks</i>	
Oral spelling of regular and irregular words and nonwords	8.08
Nonword repetition	2.13
Metaphonological tasks	0.52
Writing-to-dictation of words, nonwords, and sentences	0.36
Writing-to-dictation of number words	0.26
Writing-to-dictation of Arabic numbers	0.21
Oral naming of actions and objects	0.18
Oral comprehension of text	0.14
Magnitude comparison of spoken verbal numbers	0.00
Simple mental operations	0.00
Forward counting in 2's from 36 to 100	0.00
Backward counting in 3's from 70 to 0	0.00
Letter span	0.00

Table 4. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading tasks.

Stimuli	Spike frequency
1- Regular words	4.44
2- Regular nonwords	30.64
3- Irregular words	21.82
4- Irregular nonwords	39.85
5- Closed-class words	16.67
6- Open-class words	10.91
7- Abstract words	20.97
8- Concrete words	17.89
9- Adjectives	17.25
10 - Nouns	21.43
11- Verbs	24.64
12- Tangled words	20.65
13- Non-tangled words	3.33
14- Closed-class nonwords	26.16
15- Phonologically dissimilar letter strings	5.14
16- Phonologically similar letter strings	1.43
17- Words in reverse spelling	25.79
18- Number words	13.85
19- Low-difficulty text	13.99
20- High-difficulty text	5.57
21- English text	16.92
22- English text (silent reading)	20.00
23- French texts (silent reading) (IREP) [35]	14.22
24- Arabic numbers	3.48
25- Magnitude comparison of Arabic numbers	0.00
26- Magnitude comparison of written verbal numbers	20.69

Table 5. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading, verbal and non-verbal tasks.

Tasks	Mean spike frequency
Reading tasks	15.84
Verbal tasks	0.91
Non-verbal tasks	0.17

Table 6. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading aloud tasks as a function of reading pathway. Numbers in parentheses refer to tasks listed in Table 2.

Reading pathway	Mean spike frequency
Phonological pathway (2, 4, 5, 7, 11, 12, 17, 21, 22)	24.01
Lexical pathway (1, 3, 6, 8 to 10, 13, 19, 23)	13.92

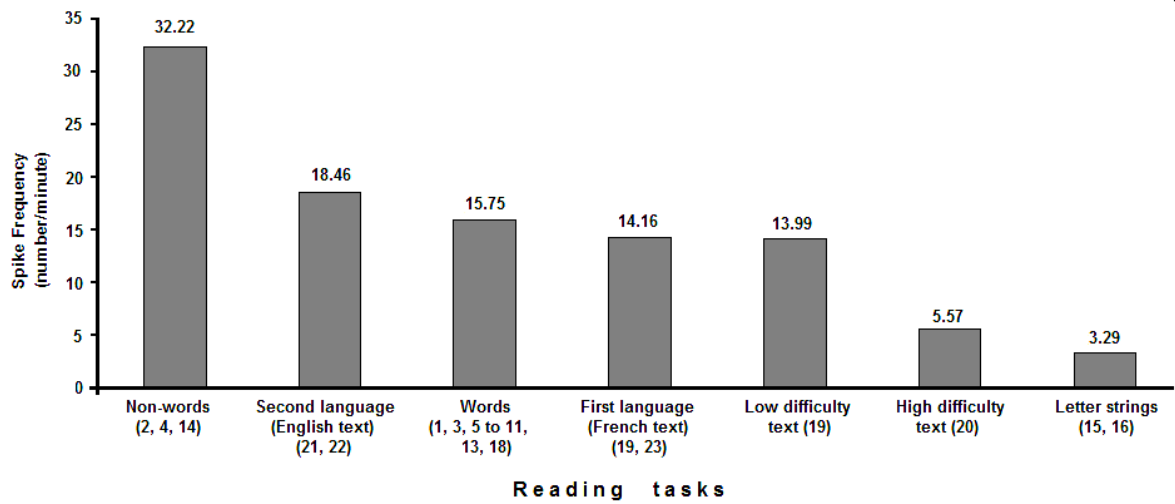


Figure 1. Mean spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading tasks involving an alphabetical code. Numbers in parentheses refer to tasks listed in Table 2.

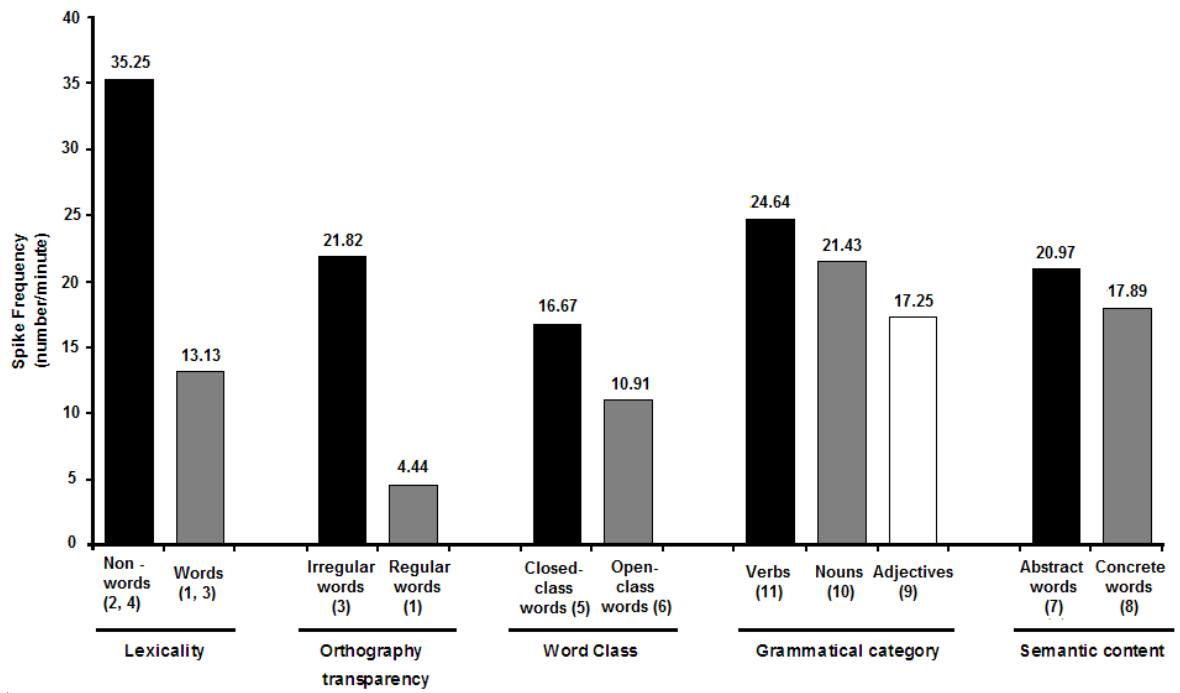


Figure 2. Spike frequency expressed as number of spikes per minute recorded in reading aloud tasks as a function of linguistic characteristics. Numbers in parentheses refer to tasks listed in Table 2.



Figure 3. Examples of EEG recordings during (A) Rey's Tangled Lines Test showing no spikes and (B) nonword reading aloud task showing lateralized parasagittal spikes predominantly over the left frontal and central leads (Fp1, F3, C3). * indicates epileptic discharge.

Chapitre 3. Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of overt reading

**Functional near-infrared spectroscopy for the
assessment of overt reading**

Dima Safi^{1,2,3}, Maryse Lassonde^{2,3}, Dang Khoa Nguyen⁴, Phetsamone Vannasing³, Julie Tremblay³, Olivia Florea³, Olivier Morin-Moncet², Mélanie Lefrançois^{1,3} & Renée Béland^{1,2}

1 École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal, Montréal

2 Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal, Montréal

3 Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Hôpital Sainte-Justine, Montréal

4 Service de neurologie, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal

Manuscrit soumis à Brain & Behavior (12 Juin 2012)

Abstract

Functional near-infrared spectroscopy (*f*NIRS) has become increasingly established as a promising technique for monitoring functional brain activity. To our knowledge, no study has yet used *f*NIRS to investigate overt reading of irregular words and nonwords while ensuring a full coverage of the cerebral regions involved in reading processes. The aim of our study was to design and validate a protocol using *f*NIRS for the assessment of overt reading. Twelve healthy French-speaking adults underwent one session of *f*NIRS recording while performing an overt reading of 13 blocks of irregular words and nonwords. Reading blocks were separated by baseline periods during which participants were instructed to fixate a cross. Sources ($n=55$) and detectors ($n=16$) were placed bilaterally over frontal, temporal, parietal and occipital regions. Two wavelengths were used: 690 nm, more sensitive to deoxyhemoglobin concentration (HbR) changes, and 830 nm, more sensitive to oxyhemoglobin concentration (HbO) changes. For all participants, HbT concentrations (HbO + HbR) were significantly higher than baseline for both irregular word and nonword reading in the inferior frontal gyri, the middle and superior temporal gyri and the occipital cortices bilaterally. In the temporal gyri, although the difference was not significant, HbT values were higher in the left hemisphere. In the bilateral inferior frontal gyri, higher [HbT] values were found in nonword than in irregular word reading. This activation could be related to the grapheme-to-phoneme conversion characterizing the phonological pathway of reading. Our findings confirm that *f*NIRS is an appropriate technique to assess the neural correlates of overt reading.

Keywords: Optical imaging, adults, reading aloud, irregular words, nonwords, phonological reading, lexical reading

1. Introduction

Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) has become an increasingly promising imaging technique for mapping cortical activation related to cognitive tasks. This technique allows the measurement of hemodynamic responses associated with neuronal activity by projecting near-infrared light at two different wavelengths (between 650 and 900 nm spectrum), then recording intensity modulations of the reflected light from each wavelength which are absorbed by oxygenated (HbO) and deoxygenated (HbR) hemoglobin [Villringer and Chance, 1997, Gratton et al., 2000]. It has been used in various research domains with pediatric and adult populations without any neurological disorders [Watson et al., 2004, Gallagher et al., 2007, Kovelman et al., 2008] as well as with epileptic participants [Watanabe et al., 1998, Gallagher et al., 2007, 2008, Ota et al., 2011] [see Dieler et al., 2012 for a review].

The *fNIRS* studies conducted with healthy adults mainly focused on the hemodynamic changes associated with language-related processes. Hull et al. [2009] examined cortical activity in bilateral temporal regions during an overt picture-naming task in 10 English-speaking healthy adults. *fNIRS* recordings were not affected by verbalization artifacts and results showed robust activation in the left temporal region with no significant changes in activation in the analogous right hemisphere region. Ehlis et al. [2007] used a verbal fluency task (letter and category) to investigate changes in the concentrations of HbO and HbR in the left hemisphere (including prefrontal, temporal and central regions) in a group of 12 healthy participants. The participants exhibited strong increases of [HbO] in large areas of the left frontal cortex while performing the overt verbal fluency task during three 30s periods. Gallagher et al. [2007] also used the overt verbal fluency task to determine language lateralization in two healthy adults (one right-handed and one left-handed). Results showed, for both participants, strong initial activation in Broca and Wernicke areas during the language task, followed by weaker activation in the corresponding areas of the right hemisphere, thus suggesting a left lateralization of language. In Chaudhary et al. [2011]'s study, 15 healthy right-handed adults also performed

an overt verbal fluency task. The results revealed an increase in [HbO] and a decrease in [HbR] in the anterior frontal cortex with more activation in the left than the right anterior frontal cortex, whereas activation was bilateral in the prefrontal cortex. The verbal fluency task also demonstrated consistent results in functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magneto-encephalography (MEG) in determining language localization and lateralization [Yamamoto et al., 2006, Gallagher et al., 2008, Pirmoradi et al., 2010, Pelletier et al., 2011].

With regards to reading, a recent review by Quaresima et al. [2012] reports fNIRS studies that used overt or covert reading in adults. For example, Kahlaoui et al. [2007] presented 112 written words (concrete nouns) and 112 written pseudowords to 10 adults aged between 25 and 35. While undergoing fNIRS recordings, the participants were asked to read the stimuli silently and decide whether or not each stimulus was a word that belonged to the French language. fNIRS data showed increased blood oxygenation patterns in frontal and temporal regions bilaterally (increase of [HbO] and decrease of [HbR]) in the decision phase. Another study by Hofmann et al. [2008] examined cortical oxygenation changes in the superior frontal gyrus (SFG), the left inferior parietal gyrus (IPG) and the left inferior frontal gyrus (IFG) while German-speaking participants were performing a lexical decision task from visual input. The stimuli set consisted of 100 written words (50 of low-frequency and 50 of high-frequency) and 100 written pseudowords. The results showed a significantly larger [HbO] increase and [HbR] decrease in the SFG and left IPG in word than in pseudoword reading. In the IFG, a significantly greater decrease of [HbR], without increase of [HbO], was found when participants read low-frequency, in comparison to high-frequency, words. The author's hypothesis is that the [HbR] decrease is due to the contribution of the grapheme-to-phoneme conversion that is higher when reading low versus high-frequency words. In addition to words and pseudowords, sentence and text stimuli were also used in fNIRS studies. Kennan et al. [2002] conducted NIRS recordings while six healthy adult participants were requested to make a grammatical judgment on written sentences. Half of the sentence stimuli were well-formed while the other half were

either syntactically or semantically incongruous. Results revealed a left-hemisphere language dominance in prefrontal areas. In Horovitz and Gore [2004]'s study, participants read silently a technical manual during *f*NIRS recording. The results revealed activation in Broca and Wernicke areas in five out of the six participants. Liu et al. [2008]'s study is one of the few *f*NIRS studies in which participants were tested in overt reading. The researchers asked 22 healthy participants to read an unfamiliar text out loud during five minutes. *f*NIRS recordings in the bilateral prefrontal regions revealed an hyperoxygenation, that is, a level of HbO concentration that was three standard deviations higher than the level measured at rest, in 15 out of the 22 participants, and hypo-oxygenation, that is, a level of HbO concentration that was three standard deviations lower than the level measured at rest, in seven participants. In Lo et al. [2009]'s study, participants read aloud continuously for two minutes a 50-word passage from a medical journal. Results revealed a significant increase of [HbO] compared to baseline in the left motor cortex without changes in [HbR].

The functional neuroanatomy of word and nonword reading has been examined using *f*MRI. Since *f*MRI is highly sensitive to movement and verbalization artifacts, the majority of studies used silent reading tasks [Mechelli et al., 2000, Chen et al., 2002, Heim et al., 2005]. For instance, in a study by Joubert et al. [2004], 10 healthy French-speaking participants underwent one session of *f*MRI recording while reading silently. Activation related to silent reading of nonwords, high-frequency and low-frequency words was distributed within a network of posterior temporo-parietal, inferior frontal, and middle and superior temporal regions bilaterally. In addition, nonwords and low-frequency words elicited a significantly higher activation in bilateral inferior frontal gyri than high-frequency words. In the *f*MRI study of Mechelli et al. [2005], English-speaking participants read silently regular words, irregular words and pseudowords. The reading of the pseudowords tended to increase the activation in the left dorsal pre-motor area, whereas the reading of the irregular words tended to increase the activation in the left pars triangularis. In comparison to the reading of regular words, activation in the left pars opercularis was higher when participants read both irregular words and pseudowords. A few *f*MRI studies

were conducted using overt reading tasks. Researchers adapted the acquisition data procedure to minimize artifacts due to head motion during overt speech. For instance, in Dietz et al. [2005]'s study, participants read aloud when MRI gradients were turned off to minimize movement artifacts during image acquisition. Silent and oral reading of English regular words (monosyllabic nouns of mid-range frequency) and pseudowords induced a significant activation relative to baseline (fixation of a cross) in the left pre-central gyrus and the left ventral occipito-temporal region. In both the left inferior frontal gyrus and the left intraparietal sulcus, a higher level of activation was found for pseudowords than for words. When comparing overt and covert reading, results showed that overt reading elicited larger increases in the BOLD response than covert reading in the pre-motor, motor, auditory and extrastriate cortex bilaterally. In another *fMRI* study [Borowsky et al., 2006], presentation of the written exception words and pseudohomophones was followed by a periodic 1650ms gap in image acquisition during which the participants produced the stimuli out loud. Results showed bilateral activation for both stimuli types in the middle and inferior frontal gyri, superior temporal gyri and occipitotemporal gyri. Seghier et al. [2008] shortened the block duration and asked their participants to whisper the responses using minimal mouth movements. While reading aloud familiar words, some participants showed activation in the left inferior frontal and anterior occipito-temporal regions while others showed activation in the right inferior parietal and left posterior occipito-temporal regions

In summary, *fMRI* studies investigating reading processes, either covert or overt, revealed a large neural network that included parts of the frontal, temporal, parietal and occipital regions bilaterally with some differences of activation when comparing word and nonword reading. On the one hand, the inferior frontal gyrus and temporo-parietal areas (including the angular gyrus, supramarginal gyrus and auditory associative cortex) appeared mostly involved in nonword reading associated with grapheme-to-phoneme conversion and phonological processing. On the other hand, the occipito-temporal areas

(including the inferior occipital cortex and the fusiform gyrus) seemed to be more involved in irregular word reading associated with lexical processing.

As mentioned before, *f*MRI is highly sensitive to verbalization artifacts, which does not allow researchers to easily investigate overt reading. In contrast, *f*NIRS has proven not to be affected by verbalization artifacts, allowing reliable investigation of overt reading. An important advantage of overt reading is that the reader's performance can be examined for both accuracy and reading speed.

The present study aimed to investigate the applicability of an *f*NIRS protocol in studying brain areas that subserve the reading aloud of irregular words (lexical pathway of reading) and nonwords (phonological pathway of reading) in French-speaking healthy adults. In contrast to previous *f*NIRS studies, an extensive coverage of the cerebral regions beyond the classical frontal and/or temporal ones was used. We expected to visualize a widespread network of reading-related activations in the frontal, temporal, parietal and occipital regions, similar to that shown in the *f*MRI studies, with some differences of activations between irregular word and nonword reading.

2. Material and Methods

2.1 Participants

We recruited 15 healthy native French speakers (six males, nine females), aged 22-50 (mean age = 28.25 years old, SD = 9.69) with a mean education of 16.25 years (SD = 2.23). Participants had no history of neurological disorders or reading difficulties. Reading age level was assessed with the *Test de l'Alouette* [Lefavrais, 1967] and no participants showed deficits with respect to chronological age. All participants were right-handed (the handedness of each participant was assessed by the *Edinburgh Handedness Inventory*) [Oldfield, 1971]. The data from three participants (three women) were withdrawn from the analyses due to technical artifacts associated either to discomfort during testing or to low optical signal due to high hair density. This study was approved by the Ethics Committees

of the Sainte-Justine and Notre-Dame Hospital Centers (University of Montreal). Informed consent was obtained in writing from all participants.

2.2 Stimuli

The stimuli consisted of 390 written irregular words [e.g. *héros* (“hero”), *monsieur* (“sir”)] and 390 written nonwords [e.g. *huyan*, *tirasate*]. Irregular words included at least one grapheme that has more than one sound correspondence. For instance, in *monsieur* (“sir”), the grapheme *on* has many sound correspondences: [œ] as in *monsieur*, [õ] as in *chaton* (“kitten”) and [ɔ̃n] as in *canyon* and the grapheme *os* in *héros* has at least another sound correspondence [os] as in *os* (“bone”). Nonwords were legal and pronounceable according to the spelling-to-sound correspondence rules in the French orthography. However, to avoid analogical reading, nonwords did not include any homophones and bore the least resemblance to words. Each nonword was paired with an irregular word; they were matched by length (in number of letters, graphemes, phonemes and syllables) and syllabic structure. For instance, the irregular word *laps* [laps] was matched with the nonword *jist* [ʒist]. The 390 stimuli were distributed into 13 blocks (each block contained 30 irregular words and 30 nonwords) in a counter-balanced manner in terms of lexical frequency, phonological complexity (phonemic and syllabic structure), and length (number of letters, graphemes and syllables). The 13 blocks are reported in Table A1 in the appendix. Word frequency ranged from 0.07 to 1093 [New et al., 2001], number of letters, from 4 to 13, and number of syllables, from 1 to 4.

2.3 Experimental procedure

Participants underwent one session of fNIRS recording which took place in a dark and sound-proof room. All stimuli were presented to the participants on a 20-inch computer screen using the software *Presentation* as black low-case (Arial, 40) on a light-gray background. Each participant was seated in a comfortable chair at approximately 130cm from the computer screen. Participants were asked to read aloud, as accurately as possible,

the irregular words and nonwords. As soon as they produced the irregular word, the next one would appear on the screen. If an irregular word was unknown to the participant, the investigator would immediately pass to the next one in order to avoid the participants relying on the slower phonological pathway of reading. The number of stimuli presented thus varied according to the participant's reading speed, with a presentation time limit of 1.15 seconds for irregular words and 1.5 seconds for nonwords. Stimuli were presented in a block-design paradigm with each block divided as follows: a 20s baseline period, followed by 20s of reading aloud irregular words, a 35s resting period, 20s of reading aloud nonwords, and a final 20s resting period. As each reading block lasted 20 seconds and contained a maximum of 30 irregular words or nonwords, the presentation rate did not exceed 90 irregular words or nonwords per minute. The order of the reading tasks (i.e. irregular words versus nonwords) was counter-balanced across the 13 blocks in such a way that seven blocks began with irregular word reading and six blocks with nonword reading. The order of the blocks was also counter-balanced across participants. Figure 1 depicts the design of one block.

(Insert Figure 1 here)

During the baseline and resting periods, participants were instructed to relax and minimize their thoughts while fixating a cross presented in central position on the computer screen. Individual reading speed and number of errors were recorded. Nonwords were judged as correctly produced if the participant applied the spelling-to-sound correspondences in the French language. If a nonword had more than one acceptable pronunciation (e.g. *acho* can be pronounced [afo] or [ako]), both pronunciations were judged as correct. The total session duration was approximately 90 min, including the set-up of the helmet, sources, detectors and electrodes.

2.4 Data acquisition

Data were gathered with a rate of 19.5312 Hz using a 128-channel spectrometer *Imagent Tissue Oxymeter* (ISS Inc., Champaign, III, USA) that included 55 sources and 16

detectors, and the software package *Boxy* (Photon Migration Imaging Lab, Massachusetts General Hospital, USA). Two wavelengths were used: 690 nm, sensitive to HbR concentration changes, and 830 nm, sensitive to HbO concentration changes. No detector saturation occurred during the experiment. The sources and the detectors were placed on the participant's scalp using a custom-built, rigid but comfortable helmet which allowed head movements and aloud verbalization. Hair around sources and detectors was parted to avoid interference with light emission and detection. Two different helmet sizes were used (57 cm and 59 cm), depending on the head circumference of the participants. A standard montage was created for each helmet using the software *BrainsightTM Frameless 39* (Rogue Research, Canada). According to the International 10-20 system [Jasper, 1958], sources and detectors were placed bilaterally over cerebral regions classically involved in reading processes: Broca and Wernicke areas, the left middle and superior temporal gyri, the left parietal gyrus, the left temporo-occipital region, the left visual cortex, as well as their right homologous regions. The source-detector distance varied from 2 to 5 cm. Figure 2 shows the regions covered by the montage.

(Insert Figure 2 here)

A simultaneous EEG recording, with four electrodes placed according to the 10-20 system (Fz, Cz, Pz and Oz), was carried out in order to control for the participants' alert state during the task. After the recordings, the exact localization of each source, detector and EEG electrode, as well as four fiducial points (nasion, left and right pre-auricular, and tip of the nose), were digitized and recorded, for each participant, using the stereotaxic system *Brainsight* to allow individual reconstitution of the montage on a standardized MRI adult template, the Colin27 [Evans et al., 1992].

2.5 Data analysis

fNIRS data were processed using the *HomER (Hemodynamic Evoked Response)* software [Huppert et al., 2009] and down-sampled by a factor of 5 to lighten the data processing. The raw hemodynamic signal was normalized with a 10s pre-stimulus time.

Artifact rejection took place by withdrawing segments with light intensity amplitudes smaller than 100 DC or a normalized standard deviation higher than 50%. The optical intensity of the raw data (DC) was filtered using a low-frequency zero-phase digital filtering with a high cut-off frequency at 0.1 Hz. A modified Beer-Lambert law with a differential path length factor (DPF) correction according to the age of each participant was applied [Duncan et al., 1996, Strangman, 2003].

For each participant, concentration changes in HbO, HbR and HbT were averaged across the 13 blocks. HbT was computed by summing changes in HbO and HbR. Averages were co-registered and projected on the Colin27 standard MRI template [Evans et al., 1992] to visualize the activated brain regions.

3. Results

3.1 Behavioral results

EEG monitoring revealed no signs of drowsiness for all participants while they were performing the tasks. Participants read an average of 19 irregular words (SD = 1.5) and 15 nonwords (SD = 1.4) per block for a reading speed of 57 irregular words per minute (SD = 4.5) and 45 nonwords per minute (SD = 4.2). Average error rate within a block was 1.25 errors on irregular words (SD = 0.49) and 1.95 errors on nonwords (SD = 0.88). Demographic data (age, gender, years of education) and behavioral data (number of irregular words and nonwords read, number of errors produced) of the 12 participants are reported in Table 1.

(Insert Table 1 here)

3.2 fNIRS results

3.2.1 Temporal course of the hemodynamic responses

A typical hemodynamic response (HbO, HbR and HbT concentrations) obtained with participant F.M. in reading aloud is illustrated in Figure 3A for irregular words and 3B

for nonwords for six different cerebral regions (frontal, temporal and occipital regions bilaterally).

(Insert Figure 3A and 3B here)

For this participant (F.M.), [HbO] and [HbT] values increased immediately after initiating the reading task, and gradually reached their peak at about 6s in the occipital regions bilaterally. In the fronto-temporal regions bilaterally, [HbO] and [HbT] reached their peak concentrations at around 17s. When the participant stopped reading, [HbO] and [HbT] fell rapidly and gradually returned to their baseline level. [HbR] also showed a similar pattern of increase over time, albeit with a much smaller amplitude than [HbO]. [HbO] concentrations were higher in the left than in the right hemisphere in the fronto-temporal regions. Hemodynamic changes were analogous for irregular word and nonword reading. All participants showed similar patterns of hemodynamic responses except B.B., who showed the reverse pattern, that is, decrement in [HbO] and increment in [HbR] concentrations, and that, in all regions but the bilateral occipital regions. One participant (J.T.) showed a right lateralization of reading with higher [HbO] concentrations in the right hemisphere than in the left one in the fronto-temporal regions, for both irregular words and nonwords.

In irregular word reading, the maximum peak of activation for [HbO] in all 12 participants occurred at about 8s in the bilateral occipital cortex, then in the bilateral temporal region at about 12s, and finally, in the bilateral frontal region at about 14.5s. In nonword reading, the maximum peak of activation for the 12 participants occurred also at about 8s in the bilateral occipital cortex but then, in contrast with irregular word reading, it occurred in the frontal region at about 13s and afterwards in the temporal region at about 14s.

3.2.2 Spatial distribution of the significant hemodynamic response

For each participant, a two-tailed paired t-test was performed ($t(12) > 2.17$, $p < .05$, uncorrected) to determine the cerebral regions in which [HbT] concentrations were significantly different in reading from that measured at rest (10s duration before the beginning of the reading tasks). [HbT] was chosen as the dependent variable because it correlates with cerebral blood flow. The regions were fitted on a segmented Brodmann Atlas template. The following regions were thus delimited for all participants: (1) the left prefrontal gyrus (BA46), (2) the inferior frontal gyrus (BA44, 45), (3) the pre-motor and motor cortex (BA4, 6), (4) the somatosensory association cortex (BA5, 7), (5) the middle and superior temporal gyri (BA21, 22), (6) the angular gyrus (BA39), (7) the supramarginalis gyrus (BA40), (8) the fusiform gyrus (BA 37) and (9) the visual cortex (BA 17, 18, 19), as well as their right homologous regions, for a total of 18 regions. Individual results for the maximal T-value obtained in the 18 regions for irregular word and nonword reading are reported in Table 2.

(Insert Table 2 here)

For each region, we calculated the percentage of the 12 participants who showed a significant T-value for [HbT] within four-second time intervals. In Figure 4, we mapped this percentage, starting at 40% (5/12 participants), as a function of region and time intervals in irregular word (Figure 4A) and nonword (Figure 4B) reading.

(Insert Figure 4A and 4B here)

As illustrated in Figure 4A and 4B, in both irregular word and nonword reading, over the total 20s reading task duration, all participants showed [HbT] concentrations significantly higher than that measured at rest in the bilateral inferior frontal gyri, middle and superior temporal gyri and visual cortices. Between 40 and 70% of the participants showed [HbT] concentrations significantly higher or lower than that measured at rest in the bilateral prefrontal gyri, pre-motor and motor cortices, and somatosensory cortices.

Interestingly, regions in which all participants showed significant T-values varied over both time intervals and stimulus type. In irregular word reading (Fig.4A), participants showed significant T-values in the visual cortex bilaterally between 0 and 8 seconds, in the right fronto-temporal regions between 9 and 12 seconds, and finally in the left fronto-temporal regions between 13 and 20 seconds. In nonword reading (Fig.4B), participants showed significant T-values in the visual cortex bilaterally between 0 and 4 seconds, then in the right fronto-temporal regions between 5 and 12 seconds, and finally in the left fronto-temporal regions between 13 and 20 seconds. When comparing irregular words versus nonwords, more participants showed significant T-values in the left fronto-temporal regions in irregular word than in nonword reading. In contrast, the reverse pattern of activation was observed in the right fronto-temporal regions for which the percentage of participants was higher in nonword than in irregular word reading.

3.2.3 Effect of stimulus type on the spatial distribution of the hemodynamic responses

We examined the effects of the stimulus type (irregular words versus nonwords) as a function of laterality (left versus right hemisphere) and the six regions that were commonly activated in 100% of the participants, that is: a) the left inferior frontal gyrus, b) the left middle and superior temporal gyrus, and c) the left visual cortex (with their right homologous regions). We ran an analysis of variance (ANOVA) using the area under the HbT curve as the dependent variable, with three within-factors, Stimulus Type (irregular words and nonwords), Hemisphere (left and right), and Region (frontal, temporal and occipital). We chose the area under the curve as it reflects the variations of the hemodynamic response in terms of both increases and decreases of HbT concentrations all along the 20s reading blocks. Statistical analyses were carried out on the SPSS statistics program, version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). The results revealed no significant effects of Stimulus Type [$F(1,11) < 1$], Hemisphere [$F(1,11) < 1$] nor Region [$F(1,11) < 1$], and no significant triple Stimulus Type X Region X Hemisphere interaction [$F(1,11) < 1$]. Significant double Stimulus Type x Region [$F(1,11) = 20.05, p < .0001$] and Hemisphere x Region [$F(1,11) = 5.44, p = .025$] interactions were found. The double interactions were

further decomposed using post-hoc analyses to assess Stimulus Type and Hemisphere effects in each of the frontal, temporal and occipital regions. For the Stimulus Type effect, higher [HbT] values were found in nonword than in irregular word reading in the frontal region [$F(1,11) = 5.16, p = .044$], whereas the differences in the temporal [$F(1,11) < 1$] and in the occipital region [$F(1,11) = 3.61, p = .084$] were not significant. As for the Hemisphere effect, a trend was found in the temporal region [$F(1,11) = 4.20, p = .065$], with higher [HbT] values found in the left than in the right hemisphere, but no significant differences were found neither in the frontal [$F(1,11) < 1$] nor in the occipital region [$F(1,11) = 2.250, p = .162$]. Figure 5 illustrates the significant Stimulus Type by Region interaction (Fig.5A) and Hemisphere by Region interaction (Fig.5B).

(Insert Figure 5A and 5B here)

The Stimulus Type effect found in the frontal region, with higher [HbT] values in nonword than in irregular word reading, could be related to task performance. As reported in Table 1, all participants had a slower reading speed for nonwords than irregular words and also produced more errors in reading nonwords than irregular words. In an fMRI study, Mechelli et al. [2000] reported a strong positive linear effect of stimulus presentation rate (i.e. brain activity increased with presentation rate) during silent reading of words and pseudowords in the visual areas, the right superior temporal gyrus and the bilateral pre-central gyri. In order to assess the possibility that reading speed and error rate could have influenced hemodynamic responses, we ran correlation analyses between [HbT] values recorded in bilateral inferior frontal gyri and reading speed, as well as correlation analyses between [HbT] values and error rate. Results of Pearson's correlation revealed no significant correlation between the irregular word reading speed (mean number of stimuli read in 13 blocks) and the HbT values measured in the left ($r = .136, p = .673$) and right inferior gyrus ($r = .008, p = .981$), nor between the error rate (mean number of errors produced in 13 blocks) and the HbT values in the left ($r = .314, p = .320$) and right inferior frontal gyrus ($r = .030, p = .927$). Similar results were obtained in nonword reading, with no significant correlation between the mean number of nonwords read and the HbT values

in left ($r = -.075, p = .337$) and right inferior gyrus ($r = -.304, p = .337$), nor between the mean number of errors produced and the HbT values measured in the left ($r = -.049, p = .879$) and right inferior frontal gyrus ($r = -.076, p = .814$).

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate the applicability of an *f*NIRS protocol in studying the patterns of activation for the lexical and phonological pathways of reading. We chose the *f*NIRS technique because it resists to movement artifacts thus allowing the use of an overt reading task. We used irregular word and nonword stimuli because the former are most likely to activate the lexical pathway, whereas the latter can be read only through the phonological pathway. The results for HbT concentrations, measured in the total 0-20s time interval, revealed a significantly higher activation in the bilateral frontal regions in nonword than in irregular word reading and this finding was not correlated with the reading speed nor the reading accuracy of the participants. This result is consistent with the *f*MRI study by Joubert et al. [2004] who reported higher activation in the bilateral frontal regions in silent reading of nonwords and low-frequency words compared to high-frequency words. Our findings contrast with the results of an *f*MRI study conducted by Mechelli et al. [2005] who reported a left lateralized, rather than bilateral, difference between pseudowords and irregular words in a silent reading task. As reported in the introduction, no *f*NIRS studies yet aimed at comparing the overt reading of irregular words and nonwords. Two *f*NIRS studies, Kalhaoui et al. [2007] and Hofmann et al. [2008], tested participants in a lexical decision task involving the silent reading of words and nonwords. Kalhaoui et al. [2007] found an increased bilateral activation for nonwords in comparison to words, which included frontal and temporal regions in young adults and elderly participants. Hofmann et al. [2008], who recorded hemodynamic responses in the left hemisphere only, reported higher activation in the superior frontal gyrus and the inferior parietal gyrus for words in comparison to pseudowords. In both *f*NIRS studies, the hemodynamic response reflected the whole processing from the silent reading of the stimuli up to the decision-making process. Because word stimuli can be recognized at the early

visual orthographic stage, the participants must not access the sound form of words. It is thus possible that the reported differences between words and nonwords reflected that the participants accessed (or attempted to access) the sound form for nonwords, but not for words. Following the same argument, as the researchers could not verify whether or not the participants did access the sound form in both types of stimuli, one can question the findings in *fMRI* studies of a difference between the covert reading of word and nonword stimuli. In our experimental paradigm, participants had to read both words and nonwords out loud, allowing us to measure their reading performance. Moreover, word and nonword stimuli were strictly matched according to visual characteristics (number of letters) and phonological complexity (number of phonemes, number of syllables and syllabic structures). By controlling visual and phonological features that are susceptible to interfere with the reading process, both at the early visual and at the late articulatory output stages, we put ourselves in the best conditions to record the hemodynamic responses that were specifically associated with the lexical and phonological pathways of reading. We interpret the difference in activation found in bilateral frontal regions, which was higher for nonwords than for irregular words, to the contribution of the grapheme-to-phoneme conversion associated with the phonological pathway of reading. Nonetheless, because the overt reading of irregular words and nonwords stimuli may differ from the early visual processing stage up to the articulatory output, the hemodynamic responses that were recorded in a 20s time interval reflected the whole processing, including the grapheme-to-phoneme processing. Further investigation is required before we may draw firm conclusions about the localization of the brain regions that were involved in the grapheme-to-phoneme conversion.

An advantage of the *fNIRS* over the *fMRI* technique is the possibility to examine the temporal course of the activation. We analyzed the time course of the activation across five time intervals in the right and left visual, temporal and frontal regions. We calculated the number of participants who showed an HbT value significantly different from baseline in the six regions across the five time intervals and used the percentage of participants as a

metric to assess the evolution of the activation. The results indicated that most participants showed bilateral activation in the visual cortex for irregular words and nonwords in the 0 to 8s time interval. In the 9 to 12s, the activation moved to the right fronto-temporal regions for irregular word and nonword reading. In the 13 to 16s interval, more participants showed significant activation in the left inferior frontal gyrus for irregular words and in the right inferior frontal gyrus for nonwords. This latter hemispheric difference was not found when the hemodynamic responses were averaged for the 0-20s time interval: the ANOVA revealed higher HbT values in frontal regions in nonword reading than in irregular word reading, regardless of the hemisphere. Our interpretation for this apparent contradiction between static and dynamic analyses is that the lateralization was estimated by the number of participants who showed HbT values significantly different from baseline in the dynamic analysis, whereas the dependant variable in the ANOVA for the static analysis was the area under the HbT curve value for each participant. Individual differences in language hemispheric dominance may also have contributed in masking the hemispheric difference in the frontal regions. For instance, as reported above, one right-handed participant (J.T.) has a right hemisphere dominance for language, which was confirmed by an *fMRI* procedure.

Another advantage of the *fNIRS* is that it allows the measurement of both HbO and HbR concentrations whereas the *fMRI* is limited to the measurement of the HbR concentration. Typically, in healthy participants, regional cerebral blood flow (rCBF) is increased by the neural activity resulting in an increase in HbO and HbT, with a decrease in HbR concentrations [Sakatani et al., 1998]. A number of *fNIRS* studies, however, documented other patterns in the relative concentration of HbO and HbR during verbal tasks. Watanabe et al. [1998] recorded an increase in HbR in the inferior frontal lobe when participants were tested in a written verbal fluency task. Yamamoto and Kato [2002] reported increases in HbO, HbR and HbT in the Broca area in a word repetition task. Lo et al. [2009] observed a significant HbO increase in an overt text reading task with no variation in the HbR concentration. In our experiment, most of the participants showed the

typical increase in HbO and HbT when they began to read, with a return to the baseline level once they stopped reading, and this, in all cerebral regions known to be involved in reading. Three of the participants showed a reverse pattern of activation, that is, a decrease in HbO with an increase in HbR in the bilateral prefrontal and fronto-temporal regions (B.B.), and in the bilateral prefrontal gyri (F.M. and C.T.). Similar patterns of hypo-oxygenation were reported in Liu et al. [2008]'s study when participants read out loud a non familiar text. Six of the 22 participants showed a hypo-oxygenation in the left prefrontal region and three in the right one. In accordance with Liu et al. [2008], three scenarios could account for the recording of hypo-oxygenation: a) the vascular steal mechanism [e.g. Sakatani et al. 1998], b) the possibility that we detected the activity in an area adjacent to the activated region, or c) the hypo-oxygenation represented a deactivation of the cortical area [e.g., Hoshi et al, 1994; Sakatani et al., 1998]. A better understanding of the neurophysiological mechanism during neuronal activity is needed before we could estimate the relative contribution of these three possibilities to account for the hypo-oxygenation phenomenon.

To conclude, our findings indicated that the *f*NIRS technique appears to be a suitable tool for the examination of performance in overt reading. The advantage of this reading task is that it can be adapted to the mastering level of the participants. The rate of presentation of the stimuli can be adjusted to the individual reading speed, and the list of stimuli adjusted to the reading level of the participants, for assessment of young children with developmental dyslexia and adults with developmental or acquired dyslexia. This language task is also ideal to assess the effect of speech therapy or transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment as one can easily create an equivalent list of stimuli to avoid facilitatory effects in test-retest. The overt reading task will be added to the protocol for the pre-surgical examination of epileptic patients in our laboratory. The present protocol includes tasks for the assessment of the expressive and receptive oral language, but no tasks for the assessment of the written language. Further investigation will include the testing of patients with primary reading epilepsy.

Acknowledgments

The authors are grateful to the participants involved in this study and the students who helped in the testing. This project was supported by grants from the Fonds québécois de la recherche sur la société et la culture (FQRSC) held by Dang Khoa Nguyen and Maryse Lassonde, the Social Sciences and Humanities Research Council of Canada (SSHRC) held by Renée Béland, the Canada Research Chair program held by Maryse Lassonde, as well as scholarships from the Fondation de l'Hôpital Sainte-Justine et Fondation des Etoiles and the Fondation Desjardins awarded to Dima Safi.

References

- Borowsky R, Cummine J, Owen WJ, Friesen CK, Shih F, Sarty GE (2006): fMRI of ventral and dorsal processing streams in basic reading processes: Insular sensitivity to phonology. *Brain Topogr* 18:233-239.
- Chaudhary U, Hall M, DeCerce J, Rey G, Godavarty A (2011): Frontal activation and connectivity using near-infrared spectroscopy: Verbal fluency language study. *Brain Res Bull* 84:197-205.
- Chen Y, Fu S, Iversen SD, Smith SM, Matthews PM (2002): Testing for dual brain processing routes in reading: A direct contrast of chinese character and pinyin reading using fMRI. *J Cogn Neurosci* 14:1088-1098.
- Dieler AC, Tupak SV, Fallgatter AJ (2012): Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain Lang* 121:90-109.
- Dietz NAE, Jones KM, Gareau L, Zeffiro TA, Eden GF (2005): Phonological decoding involves left posterior fusiform gyrus. *Hum Brain Mapp* 26:81-93.
- Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, Delpy CT (1996): Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 39:889-894.
- Ehlis AC, Hermann MJ, Plichta MM, Fallgatter AJ (2007): Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res* 156:1-13.
- Evans AC, Collins DL, Milner B (1992): An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects. *Journal Soc Neurosci Abstr* 18:408.
- Gallagher A, Lassonde M, Bastien D, Vannasing P, Lesage F, Grova C, Bouthillier A, Carmant L, Lepore F, Béland R, Nguyen DK (2008): A non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS. *Seizure* 17:576-582.
- Gallagher A, Thériault M, Maclin E, Low K, Gratton G, Fabiani M, Gagnon L, Valois K, Rouleau I, Sauerwein HC, Carmant L, Nguyen DK, Lortie A, Lepore F, Béland R,

- Lassonde M (2007): Near-infrared spectroscopy as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations. *Epileptic Disord* 9:241-255.
- Gratton G, Sarno A, Maclin E, Corballis PM, Fabiani M (2000): Toward noninvasive 3-D imaging of the time course of cortical activity: Investigation of the depth of the event-related optical signal. *Neuroimage* 11:491-504.
- Heim S, Alter K, Ischebeck AK, Amunts K, Eickhoff SB, Mohlberg H, Zilles K, Von Cramon DY, Friederici AD (2005): The role of the left Brodmann's areas 44 and 45 in reading words and pseudowords. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:982-993.
- Hofmann J, Herrmann MJ, Dan I, Obrig H, Conrad M, Kuchinke L, Jacobs AM, Fallgatter AJ (2008): Differential activation of frontal and parietal regions during visual word recognition: An optical topography study. *Neuroimage* 40:1340-1349.
- Horowitz SG, Gore JC (2004): Simultaneous event-related potential and near-infrared spectroscopic studies of semantic processing. *Hum Brain Mapp* 22:110-115.
- Hoshi Y, Onoe H, Watanabe Y, Andersson J, Bergström M, Lilja A, Långström B, Tamura M (1994): Non-synchronous behavior of neuronal activity, oxidative metabolism and blood supply during mental tasks in man. *Neurosci Lett* 172:129-133.
- Hull R, Bortfeld H, Koons S (2009): Near-infrared spectroscopy and cortical responses to speech production. *Open Neuroimag J* 3:26-30.
- Huppert TJ, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA (2009): HomER: A review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Appl Opt* 10:D280-D298.
- Jasper HH (1958): Report of the Committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10:370-371.
- Joubert S, Beauregard M, Walter N, Bourgouin P, Beaudoin G, Leroux JM, Karama S, Lecours AR (2004): Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain Lang* 89:9-20.

- Kahlaoui K, Vlasblom V, Lesage F, Senhadji N, Benali H, Joannette Y (2007): Semantic processing of words in the aging brain: A near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Brain Lang* 103:144-145.
- Kennan RP, Kim D, Maki A, Koizumi H, Constable RT (2002): Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. *Hum Brain Mapp* 16:183-189.
- Kovelman I, Shalinsky MH, Berens MS, Petito LA (2008): Shining new light on the brain's "bilingual signature": A functional near infrared spectroscopy investigation of semantic processing. *Neuroimage* 39:1457-1471.
- Lefavrais P. 1967. Manuel du test de l'Alouette: Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie. Paris: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée. 26 p.
- Liu KR, Borrett DS, Cheng A, Gasparro D, Kwan HC (2008): Near-infrared spectroscopy study of language activated hyper- and hypo-oxygenation in human prefrontal cortex. *Int J Neurosci* 118:657-666.
- Lo YL, Zhang HH, Wang CC, Chin ZY, Fook-Chong S, Gabriel C, Guan CT (2009): Correlation of near-infrared spectroscopy and transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in overt reading and musical tasks. *Motor Control* 13:84-99.
- Mechelli A, Crinion JT, Long S, Friston KJ, Lambon-Ralph MA, Patterson K, McClelland JL, Price CJ (2005): Dissociating reading processes on the basis of neuronal interactions. *J Cogn Neurosci* 17:1753-1765.
- Mechelli A, Friston KJ, Price CJ (2000): The effects of presentation rate during word and pseudoword reading: A comparison of PET and fMRI. *J Cogn Neurosci* 12 (2Suppl):145-156.
- New B, Pallier C, Ferrand L, Matos R (2001): Une base de données lexicales du français contemporain sur internet : LEXIQUE. *L'année psychologique* 101:447-462.
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.

- Ota T, Kamada K, Kawai K, Yumoto M, Aoki S, Saito N (2011): Refined analysis of complex language representations by non-invasive neuroimaging techniques. *Br J Neurosurg* 25:197-202.
- Pelletier I, Paquette N, Lepore F, Rouleau I, Sauerwein CH, Rosa C, Leroux JM, Gravel P, Valois K, Andermann F, Saint-Amour D, Lassonde M (2011): Language lateralization in individuals with callosal agenesis: An fMRI study. *Neuropsychologia* 49:1987-1995.
- Pirmoradi M, Béland R, Nguyen DK, Bacon BA, Lassonde M (2010): Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG. *Epileptic Disord* 12:97-108.
- Quaresima V, Bisconti S, Ferrari M (2012): A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults. *Brain Lang* 121:79-89.
- Sakatani K, Xie Y, Lichty W, Li S, Zuo H (1998): Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients: A near infrared spectroscopy study. *Stroke* 29:1299-1304.
- Seghier ML, Lee HL, Schofield T, Ellis CL, Price CJ (2008): Inter-subject variability in the use of two different neuronal networks for reading aloud familiar words. *Neuroimage* 42:1226-1236.
- Strangman G (2003): Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *Neuroimage* 18:865-879.
- Villringer A, Chance B (1997): Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci* 20:435-442.
- Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, Mayanagi Y (1998): Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 256:49-52.

- Watson NF, Dodrill C, Farrell D, Holmes MD, Miler JW (2004): Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: Comparison with the intracarotid amobarbital procedure. *Seizure* 13:399-402.
- Yamamoto M, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Kawaguchi S, Ogawa A, Mizuno Matsumoto Y, Fujita N, Yoshimine T, Takeda M (2006): Spatially filtered magnetoencephalographic analysis of cortical oscillatory changes in basic brain rhythms during the Japanese 'Shirotiri' word generation task. *Neuropsychobiology* 53:215-222.
- Yamamoto T, Kato T (2002): Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. *Phys Med Biol* 47:1121-1141.

Table legends

Table 1. Demographical data (gender, age, and years of education), individual mean number of irregular words and nonwords read, and individual mean number of errors produced in reading aloud irregular words and nonwords, in the 13 20-seconds blocks.

Table 2. Individual highest T-values measured in 18 cerebral regions (ordered from anterior to posterior) when comparing HbT concentrations in (A) irregular word reading versus rest (cross fixation) and (B) nonword reading versus rest (cross fixation) (^a $p < .05$, ^b $p < .01$, ^c $p < .0001$).

Figure legends

Figure 1. Time course of one of the 13 blocks beginning with irregular word reading.

Figure 2. Layout of the 55 sources and 16 detectors over the left and right hemispheres used for all 12 participants. The big circles correspond to the detectors and the small ones to the sources. Labels in squares represent the 10-20 international electrode placement coordinates.

Figure 3. Time course (x-axis) of the hemodynamic responses in reading aloud for irregular words (Fig. 3A) and nonwords (Fig. 3B) for one female participant (F.M.). The y-axis indicates relative changes in concentration (from -1×10^{-06} to 5×10^{-06} molars) for HbO (thin line), HbR (dashed line) and HbT (thick line). Rows correspond to the left and right hemispheres. Columns correspond to three different cerebral regions (frontal, temporal and occipital region). The NIRS channels in each region are indicated on the head templates. In each region, hemodynamic responses were averaged across the 13 blocks and across all the channels included in the region. The red line delineates the time interval during which the participants read the irregular words and nonwords (reading starts at time 0 and stops at 20s).

Figure 4. Mapping of the percentage of participants who had significant [HbT] T-value during reading aloud of irregular words versus rest (Fig.4A) and during reading aloud of nonwords versus rest (Fig.4B) as a function of regions and time intervals. The color scale goes from 40% (blue color) to 100% (red color) of the participants. The maps are projected on the skin for illustrative purposes. Rows correspond to three different views of the head (left, right and back view). Columns correspond to 4s time intervals in the 20s reading block.

Figure 5. Significant Stimulus Type by Region interaction (Fig.5A) and Hemisphere by Region interaction (Fig.5B).

Table 1. Demographical data (gender, age, and years of education), individual mean number of irregular words and nonwords read, and individual mean number of errors produced in reading aloud irregular words and nonwords, in the 13 20-seconds blocks.

Participant	Gender	Age	Years of education	Mean number of irregular words read	Mean number of errors	Mean number of nonwords read	Mean number of errors
F.M.	F	22	16	19	1.3	16	3
I.C.	F	22	16	20.5	1.3	15.3	0.9
J.N.	F	22	16	21.1	1.2	17.5	2.3
J.T.	F	26	17	17.5	1.4	13.2	2.8
C.T.	F	27	19	17.8	2.2	15.4	3.4
J.P.	F	34	16	20.5	1.4	15.5	2.5
A.C.	M	20	16	22.2	1.1	16.8	1.2
D.V.	M	23	17	20.6	2	13.6	1
N.H.	M	26	17	18.4	0.8	13.1	2.1
B.B.	M	37	20	18.5	0.5	14.8	1.8
H.C.	M	49	18	18	0.7	14.1	0.6
M.D.	M	51	16	18.9	1	14.1	1.7

Table 2. Individual highest T-values measured in 18 cerebral regions (ordered from anterior to posterior) when comparing HbT concentrations in (A) irregular word reading versus rest (cross fixation) and (B) nonword reading versus rest (cross fixation) (^a p < .05; ^b p < .01; ^c p < .0001).

Cerebral region		F.M.	I.C.	J.N.	J.T.	C.T.	J.P.	A.C.	D.V.	N.H.	B.B.	H.C.	M.D.
Left pre-frontal cortex	A	5.63 ^b				6.36 ^c					5.39 ^b		
	B	6.53 ^c				6.63 ^c					11.17 ^c		
Right pre-frontal cortex	A	5.47 ^b				5.95 ^c					3.73 ^b		
	B	11.23 ^c				8.70 ^c					11.65 ^c		
Left inferior frontal gyrus	A	16.73 ^c	8.45 ^c	4.12 ^b	4.37 ^b	5.46 ^b	3.27 ^b	4.83 ^b	9.17 ^c	2.68 ^a	14.22 ^c	2.88 ^a	4.10 ^b
	B	14.12 ^c	8.6 ^c	4.15 ^b	4.40 ^b	3.05 ^a	4.61 ^b	2.35 ^a	11.06 ^c	3.77 ^b	15.23 ^c	2.19 ^a	4.04 ^b
Right inferior frontal gyrus	A	10.69 ^c	8.56 ^c	9.18 ^c	5.90 ^c	2.37 ^a	4.13 ^b	4.70 ^b	7.63 ^c	6.04 ^c	10.64 ^c	2.56 ^a	8.03 ^c
	B	13.33 ^c	5.83 ^c	17.28 ^c	4.96 ^b	8.05 ^c	4.17 ^b	2.82 ^a	10.19 ^c	5.27 ^b	13.62 ^c	2.17 ^a	11.19 ^c
Left pre-motor and motor cortex	A	8.91 ^c			5.11 ^b			4.83 ^b		6.05 ^c	8.26 ^c	7.58 ^c	8.75 ^c
	B	7.58 ^c			4.92 ^b			4.08 ^b		6.26 ^c	8.22 ^c	8.61 ^c	6.08 ^c
Right pre-motor and motor cortex	A	6.11 ^c			5.11 ^b			5.99 ^c		5.30 ^b	6.85 ^c	8.70 ^c	8.21 ^c
	B	5.93 ^c			4.92 ^b			3.31 ^b		5.36 ^b	11.47 ^c	6.34 ^c	9.29 ^c
Left somatosensory association cortex	A		7.18 ^c			2.7 ^a		3.87 ^b		5.14 ^b	5.63 ^b	7.31 ^c	8.76 ^c
	B		8.83 ^c			4.47 ^b		6.61 ^c		4.79 ^b	6.4 ^c	7.51 ^c	6.93 ^c
Right somatosensory association cortex	A		8.13 ^c			5.61 ^b		3.19 ^b		6.80 ^c	6.92 ^c	8.19 ^c	6.68 ^c
	B		10.03 ^c			6.08 ^c		7.15 ^c		6.29 ^c	4.45 ^b	9.59 ^c	8.75 ^c
Left middle and superior temporal gyrus	A	16.72 ^c	7.05 ^c	11.82 ^c	3.74 ^b	2.81 ^a	3.32 ^b	7.06 ^c	8.41 ^c	4.93 ^b	5.94 ^c	5.24 ^b	5.41 ^b
	B	21.32 ^c	4.42 ^b	8.68 ^c	3.24 ^b	2.30 ^a	2.68 ^a	3.19 ^b	9.20 ^c	3.58 ^b	4.43 ^b	5.11 ^b	4.29 ^b
Right middle and superior temporal gyrus	A	13.5 ^c	6.22 ^c	10.01 ^c	6.36 ^c	2.85 ^a	3.21 ^b	9.64 ^c	5.05 ^b	4.67 ^b	4.37 ^b	3.36 ^b	4.98 ^b
	B	9.26 ^c	4.14 ^b	9.87 ^c	3.35 ^b	4.07 ^b	2.7 ^a	4.02 ^b	8.47 ^c	5.20 ^b	7.5 ^c	3.26 ^b	4.82 ^b
Left supramarginalis gyrus	A							3.81 ^b		3.95 ^b		6.54 ^c	7.89 ^c
	B							4.65 ^b		4.45 ^b		5.41 ^b	8.37 ^c
Right supramarginalis gyrus	A							2.72 ^a		4.85 ^b		8.76 ^c	4.05 ^b
	B							3.72 ^b		5.22 ^b		8.29 ^c	5.01 ^b
Left angular gyrus	A			5.82 ^c		3.7 ^b							
	B			5.33 ^b		2.72 ^a							
Right angular gyrus	A			5.71 ^c		3.53 ^b							
	B			5.60 ^b		4.19 ^b							
Left fusiform gyrus	A	3.07 ^b		10.85 ^c			4.46 ^b		6.58 ^c				
	B	2.18 ^a		5.90 ^c			5.84 ^c		5.11 ^b				
Right fusiform gyrus	A	5.03 ^b		10.22 ^c			4.48 ^b		7.67 ^c				
	B	5.25 ^b		10.10 ^c			4.20 ^b		10.64 ^c				
Left visual cortex	A	15.55 ^c	10.26 ^c	14.73 ^c	9.54 ^c	9.16 ^c	5.78 ^c	7.44 ^c	4.59 ^b	8.12 ^c	12.21 ^c	10.05 ^c	12.96 ^c
	B	14.28 ^c	6.21 ^c	9.10 ^c	6.92 ^c	12.51 ^c	6.12 ^c	8.07 ^c	7.48 ^c	6.17 ^c	8.02 ^c	6.36 ^c	7.06 ^c
Right visual cortex	A	7.55 ^c	10.91 ^c	12.02 ^c	8.57 ^c	7.63 ^c	7.97 ^c	3.73 ^b	4.99 ^b	7.93 ^c	14.84 ^c	8.62 ^c	13.21 ^c
	B	8.69 ^c	12.44 ^c	8.46 ^c	8.86 ^c	7.94 ^c	5.02 ^b	6.26 ^c	8.28 ^c	6.90 ^c	11.38 ^c	9.72 ^c	11.21 ^c

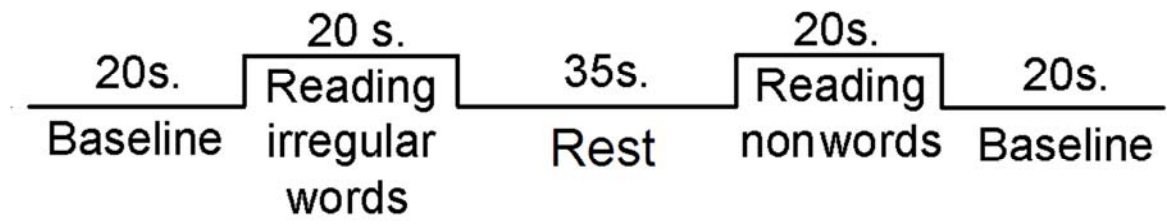


Figure 1. Time course of one of the 13 blocks beginning with irregular word reading.

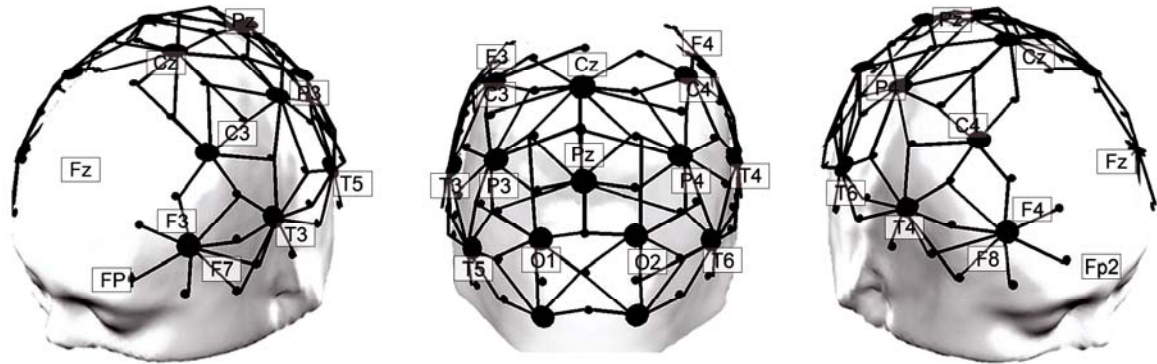


Figure 2. Layout of the 55 sources and 16 detectors over the left and right hemispheres used for all 12 participants. The big circles correspond to the detectors and the small ones to the sources. Labels in squares represent the 10-20 international electrode placement coordinates.

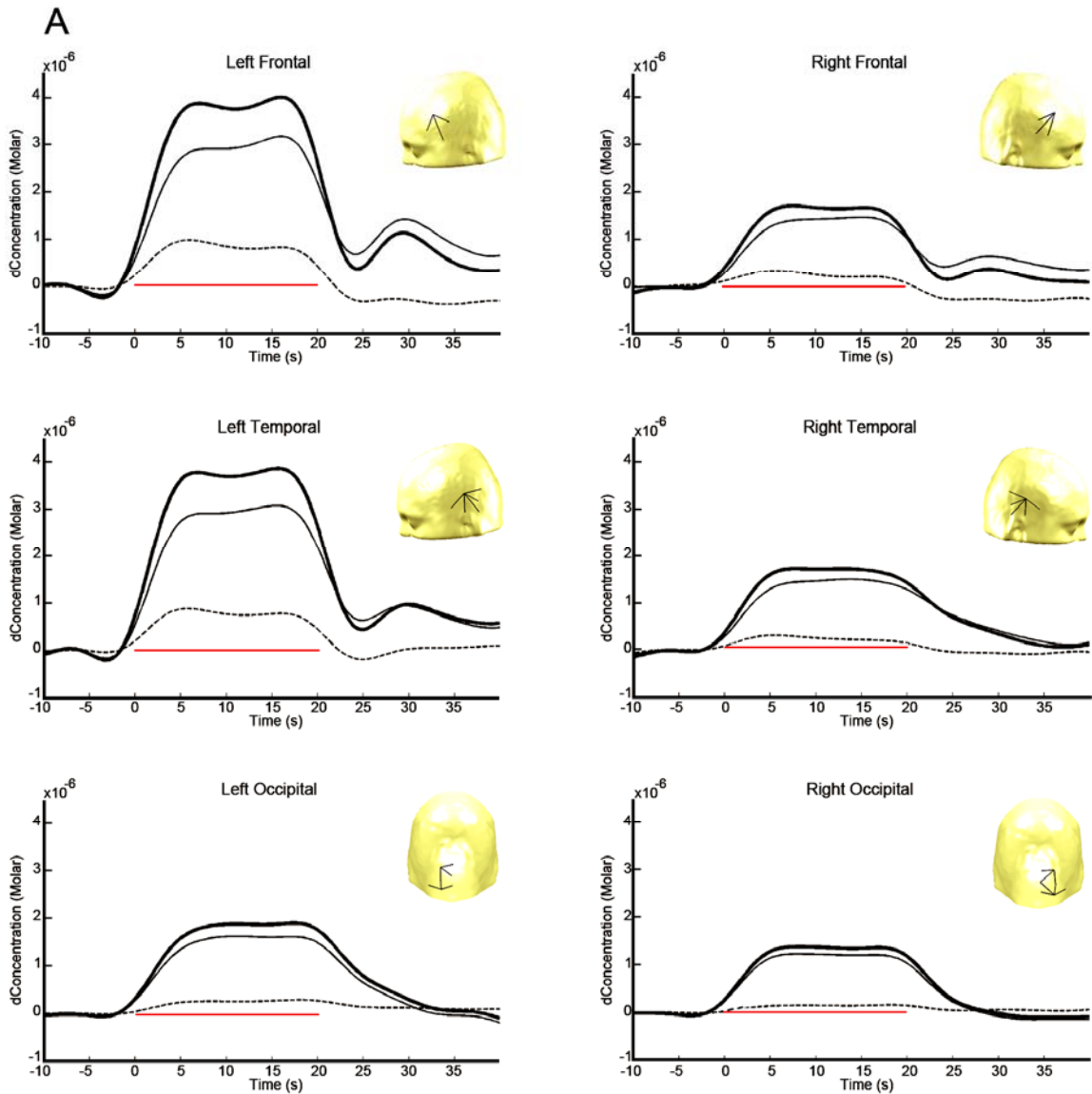


Figure 3A. Time course (x-axis) of the hemodynamic responses in reading aloud for irregular words for one female participant (F.M.). The y-axis indicates relative changes in concentration (from -1×10^{-6} to 5×10^{-6} molar) for HbO (thin line), HbR (dashed line) and HbT (thick line). Rows correspond to three different cerebral regions (frontal, temporal and occipital region bilaterally). The NIRS channels in each region are indicated on the head templates. In each region, hemodynamic responses were averaged across the 13 blocks and across all the channels included in the region. The red line delineates the time interval during which the participants read the irregular words (reading starts at time 0 and stops at 20s).

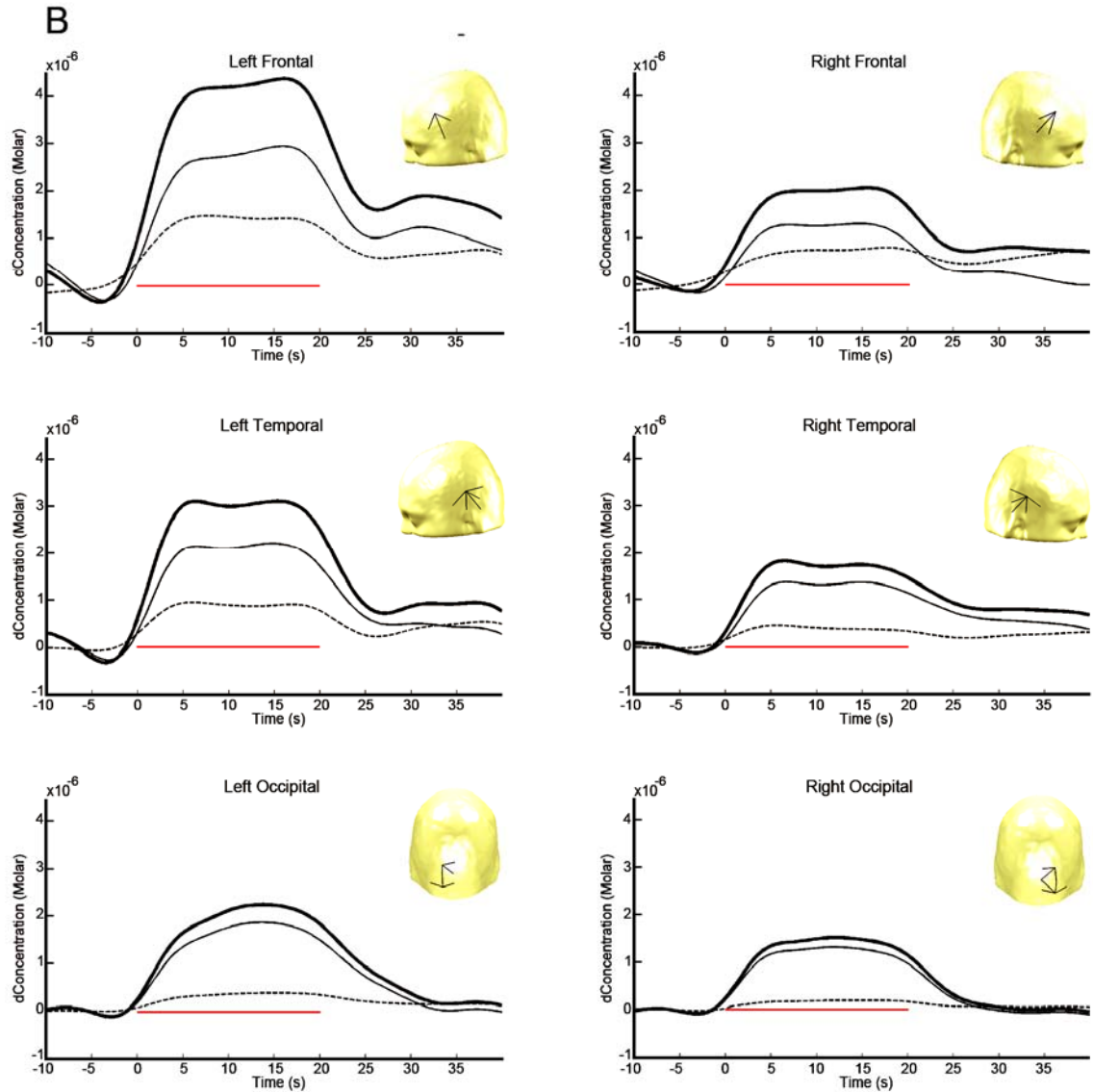


Figure 3B. Time course (x-axis) of the hemodynamic responses in reading aloud for nonwords for one female participant (F.M.). The y-axis indicates relative changes in concentration (from -1×10^{-6} to 5×10^{-6} molar) for HbO (thin line), HbR (dashed line) and HbT (thick line). Rows correspond to three different cerebral regions (frontal, temporal and occipital region bilaterally). The NIRS channels in each region are indicated on the head templates. In each region, hemodynamic responses were averaged across the 13 blocks and across all the channels included in the region. The red line delineates the time interval during which the participants read the nonwords (reading starts at time 0 and stops at 20s)

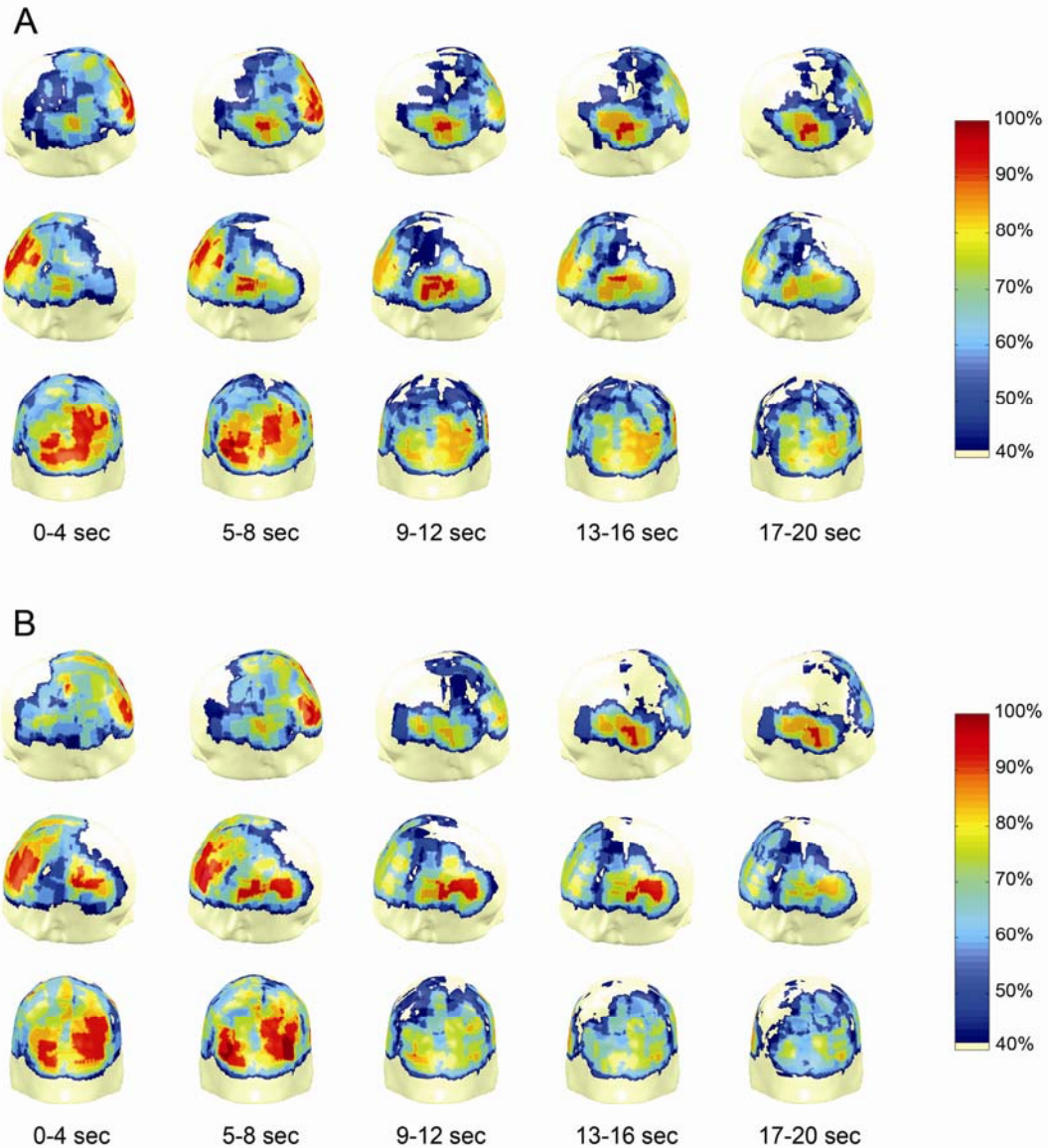


Figure 4. Mapping of the percentage of participants who had significant [HbT] T-value during reading aloud of irregular words versus rest (Fig.4A) and during reading aloud of nonwords versus rest (Fig.4B) as a function of regions and time intervals. The color scale goes from 40% (blue color) to 100% (red color) of the participants. The maps are projected on the skin for illustrative purposes. Rows correspond to three different views of the head (left, right and back view). Columns correspond to 4s time intervals in the 20s reading block.

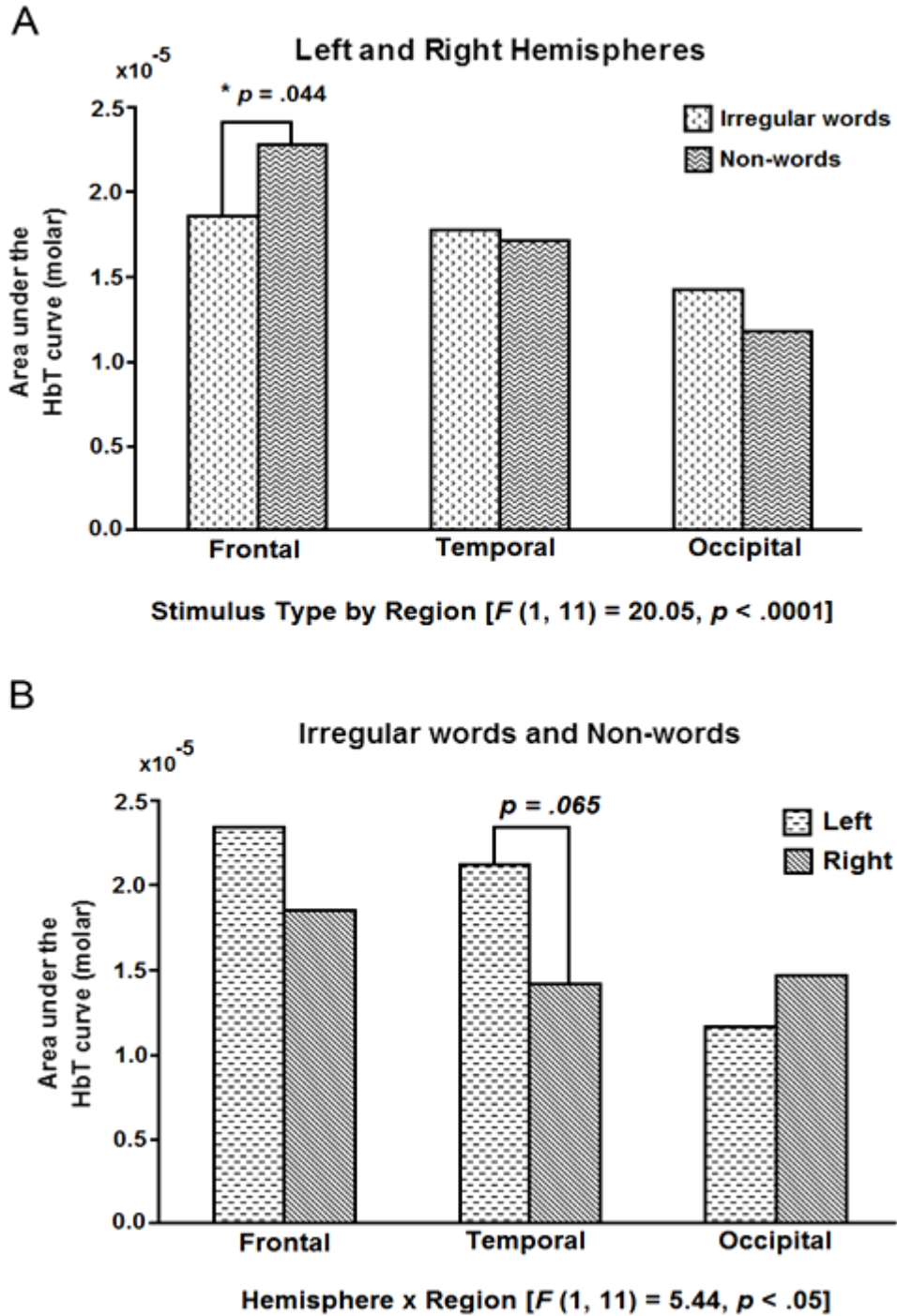


Figure 5. Significant Stimulus Type by Region interaction (Fig.5A) and Hemisphere by Region interaction (Fig.5B)

Appendix

Table A1. List of irregular words (A) and nonwords (B) in the 13 blocks

1	A	chef, perdrix, pachyderme, accord, indolent, septembre, pentagone, dolmen, archéologue, coyote, tennis, gnôle, amen, parasite, gens, baptême, sosie, œsophage, correct, lascif, gros, qualité, pistil, gemme, obus, prix, emmener, coller, magenta, pays
	B	jist, nomus, adoïne, quintot, olitié, unquille, voairrier, paccyx, sartofidat, hazer, fagande, squane, goyen, oguépique, drot, cripos, nillian, pasonis, arpum, scartel, bros, pimoë, biremme, corc, ouduille, kref, quoas, nenher, ipoudus, brinat
2	A	gars, geôlier, almanach, œillet, infarctus, grésil, coopté, laser, anorexie, matelas, calcium, lier, inuit, archevêque, chiasme, héros, tabac, pagayer, nombril, amas, toast, baptiser, hennir, schisme, jadis, stop, chahut, lascar, orchidée, rébus
	B	dric, exquos, alquaïche, dageule, tondabat, oyie, aigolerre, oplit, tpsychalovie, opis, ansprit, gred, fospens, dondani, quol, huyan, dolium, imimis, hannu, uther, gaurg, biagnestec, ochan, prop, hamos, vonc, rubside, ercool, cholagnerd, harnos
3	A	champ, brebis, quotidien, banjo, requiem, soya, immangeable, direct, machiavélique, cadenas, pitié, presse, galop, équité, juin, rebours, podium, examen, monsieur, pupille, croc, salsifis, milliard, ville, chorale, hier, cognac, gentil, oxygène, cassis
	B	scef, torbrix, tochyterne, éttart, anbilent, feptondre, pendagine, balmen, arquaérique, toyite, pennos, gnêre, onen, tirasate, jans, diptène, sisue, oevaphige, tallet, riscef, dris, quarito, tospil, zemme, ubos, drix, ommenet, pirrer, nojenpa, fays
4	A	Bloc, exquis, archaïque, gageure, candidat, oyez, aquarelle, accroc, psychologie, abus, inscrit, bled, suspens, bandana, quiz, hayon, radium, ananas, henné, éther, bourg, diagnostic, agent, trop, humus, jonc, subsiste, alcool, charognard, hormis
	B	tars, geôriet, olnimach, oeillat, onserctus, drasil, tospé, joser, onalexie, motelis, tirsium, vier, amuit, olchefêque, quiosme, horis, padac, tapayer, mandril, inis, poast, doptaser, hannor, schasme, vodis, stip, fouhat, riscal, alchibou, lédus

5	A	drap, vingt-deux, chrysanthème, mazout, prospectus, ennemi, estomac, pathos, coïncidence, sculpture, tapis, mille, ancien, oasis, tronc, whisky, chef-d'œuvre, délicat, païen, samba, bille, abdomen, croquis, sang, chariot, bras, boycott, habit, processus, pizza
	B	guos, doyou, paoutchonc, fimus, ibaguit, dêchos, eugalium, guirum, toechifiant, obtis, grajet, saon, samptieux, albotris, gname, magnot, vaison, pithater, thirpus, pictas, voug, sitiéta, pronquille, gneu, rochen, piors, titoye, natis, térasil, doseps
6	A	choc, forum, abbaye, villa, ischémie, sérum, pharaon, client, aérosol, talus, œdème, sept, atlas, œstrogène, femme, dompteur, quota, immanence, poncho, campus, rhum, séquoia, accent, crypte, exemple, fret, escroc, pastis, aiguiser, scorbut
	B	plos, lospect, iquotour, ropus, chonquilla, psachogue, jarendiers, wadin, parritilum, toril, ferpras, prerc, pormit, onafre, rips, tancept, padens, ranguiète, feumil, pamptour, squiw, poptasont, hiapos, heut, alchit, droc, oubit, garil, siplomen, chissos
7	A	chas, boyau, caoutchouc, sinus, adéquat, gâchis, aquarium, quorum, coefficient, obtus, brevet, faon, somptueux, albatros, gnome, magnat, faisan, cathéter, thermos, cactus, joug, satiété, tranquille, gnou, lichen, tiers, papaye, métis, parasol, biceps
	B	grap, songt-soux, chroventhane, novout, tralpicpus, emmina, aspémac, thapos, toïnfince, scolptère, potis, nille, ontien, aésis, pronc, whospi, guet-d'oïffre, bilétot, taïen, fambo, dille, iptanin, traquis, fong, failiet, glis, goypott, hibot, tracerrus, tozzi
8	A	clos, respect, équateur, lotus, chinchilla, psychique, volontiers, wagon, curriculum, péril, surplus, clerc, carnet, enivrer, laps, concept, dépens, linguistique, chenil, compteur, squaw, captivant, hiatus, août, archer, troc, audit, baril, cyclamen, châsis
	B	guoc, solum, oddohi, gilla, aschénée, firum, phélaon, flient, aoléfir, pilus, oebime, fept, otlis, oestravile, semme, bomptour, guipo, ommanince, tanchi, pombis, phum, féquoio, opsint, grapte, exompre, gret, asproc, tostis, ouguiver, scaldit

9	A	quille, corpus, ecchymose, avis, condamner, septième, coréen, exil, asymétrie, loyer, charisme, test, fusil, occiput, mars, sceptique, toujours, millénium, enfer, fécond, isthme, pardessus, faucon, sceptre, lilas, thym, suspect, étang, architecte, sourcil
	B	gouc, dirit, tapahuire, waourp, guilaré, puster, aroxir, éfril, ilanonium, opors, totille, stind, himoc, toripis, baon, foixande, eupamne, velorter, tergis, tallen, mier, schoviprhane, tansil, mong, noyen, faoul, olos, quandet, goleyer, fauris
10	A	moelle, gentiane, placebo, choyer, exotique, village, catéchisme, sangsue, cholestérol, écho, persil, cerf, igloo, indécis, donc, début, parfum, citoyen, quatuor, soldat, nerf, bégayer, gymnase, raid, gadget, paye, ennui, orchestre, archétype, radis
	B	tied, omper, tilodis, pihuer, ovendi, veûmer, orpisect, mempa, rhomiférous, fobtil, rynchée, eurs, nicho, paurlevis, pher, sosceste, vundo, nyovodis, toiller, panfus, dref, astarier, atium, naid, sconber, usthme, schamu, nébium, ibagio, teuvet
11	A	bouc, délit, cacahuète, yaourt, choléra, permis, élixir, avril, aluminium, épars, papille, stand, hamac, pilotis, paon, soixante, automne, revolver, parvis, pollen, nier, schizophrène, cancer, gang, moyen, saoul, iris, quintet, balayer, souris
	B	chille, parcus, acchynase, ojas, tindomner, foptièle, daléen, ixal, éfynétrie, royer, phirasme, pest, sovil, accotut, nirs, sciptogue, peuvours, nillanium, onter, sacand, osthme, torbessus, soucon, sciptre, raris, phym, fistect, oteng, irchapacte, feurcil
12	A	pied, imper, paradis, cahier, agenda, jeûner, artéfact, mambo, rhinocéros, subtil, lyncher, ours, macho, tournevis, cher, fasciste, jumbo, myosotis, cuiller, confus, bref, escalier, opium, laid, scinder, asthme, schéma, médium, adagio, cachet
	B	noerre, vontière, cricedo, chuyer, exitoque, fillèse, taquéfasme, fangsie, quaresdéral, acho, torsil, verf, abloo, anbéfis, bonc, bédats, talpum, fapoyen, quapiar, forbat, merf, dibayer, vymnèse, vaid, dodget, taye, annio, archispre, orquipyte, rudas
13	A	zest, minus, égoïne, quantum, initié, anguille, joaillier, coccyx, certificat, hiver, seconde, squale, doyen, aquatique, brut, propos, million, cosinus, album, scalpel, gris, canoë, dilemme, parc, aiguille, clef, chaos, menhir, autobus, granit
	B	quomp, dredos, quapibien, danzo, lequiam, foya, ommouvample, bolect, nochésalique, tidemis, tatié, cresse, dorap, oquita, vuin, lidours, tabium, axémon, nonfleur, turille, proc, folfasis, nillièrd, tille, charile, hial, tignoc, vontil, axyvine, pichos

Chapitre 4. Discussion

4.1 Rappel des objectifs et des principaux résultats

Cette thèse avait pour buts principaux d'apporter une meilleure compréhension des facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique dans l'épilepsie réflexe à la lecture et d'investiguer les circuits neuronaux impliqués dans la lecture à voix haute, et ce, pour les voies de lecture lexicale et phonologique. Pour ce faire, nous avons mené deux études expérimentales, la première auprès d'un patient présentant une épilepsie réflexe à la lecture et la seconde auprès de douze participants neurologiquement sains. Rappelons d'abord sommairement les principaux résultats de chacune de ces études avant de les discuter plus à fond.

La première étude visait à préciser les facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique et la localisation de cette dernière dans une étude de cas unique d'un participant présentant une épilepsie réflexe à la lecture. Dans les quelques 150 cas d'épilepsie réflexe à la lecture documentés dans la littérature, les hypothèses quant aux processus responsables du déclenchement de l'activité épileptique varient considérablement. Bickford et al. (1956) suggèrent que la rétroaction proprioceptive issue des contractions musculaires de la mâchoire et des muscles impliqués dans les mouvements oculaires provoquerait une hyperexcitabilité du cortex sensorimoteur et ainsi, le déclenchement de l'activité épileptique. Christie et al. (1988), quant à eux, proposent que l'effet combiné des saccades oculaires, de la difficulté linguistique et du mode de lecture contribuent au déclenchement des crises. Pour Radhakrishnan et al. (1995) et Koutroumanidis et al. (1998), les patients souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture présenteraient une hyperexcitabilité spécifique aux régions cérébrales impliquées dans la lecture. Dans la présente étude, notre participant avec épilepsie réflexe à la lecture a effectué des tâches verbales, non verbales et de lecture lors d'enregistrements vidéo-EEG en continu. Les résultats de notre étude ont permis de confirmer que la lecture, et plus spécifiquement le processus de conversion grapho-phonémique, était responsable du

déclenchement de l'activité épileptique chez notre participant. En effet, les pointes épileptiques induites par la lecture étaient significativement plus nombreuses que celles observées au cours des autres tâches verbales et non verbales. De plus, les enregistrements EEG ont révélé que les pointes épileptiques étaient localisées dans le gyrus précentral gauche. Nos résultats supportent ainsi l'hypothèse qu'une hyperexcitabilité des régions cérébrales classiquement impliquées dans la lecture serait responsable du déclenchement de l'activité épileptique dans l'épilepsie réflexe à la lecture. Le second objectif de cette étude de cas était de permettre une meilleure compréhension des circuits neuronaux qui sous-tendent les deux voies de lecture. En effet, certains auteurs ont proposé que la fréquence ainsi que la localisation des pointes épileptiques seraient en lien avec la voie de lecture impliquée chez les patients présentant une épilepsie réflexe à la lecture (Koepp et al., 1998 ; Pegna et al., 1999 ; Radhakrishnan et al., 1995). Dans la littérature portant sur les processus cognitifs de la lecture, les auteurs ont eu recours à des mesures comportementales et à des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle telles que l'IRMf ou la MEG auprès de participants présentant des dyslexies acquises ou développementales. L'épilepsie réflexe à la lecture partage un trait avec les dyslexies acquises en ce que l'atteinte de la lecture survient après l'acquisition du langage écrit. En effet, les études des patients avec épilepsie réflexe à la lecture montrent que l'apparition de la première crise épileptique induite par la lecture survient à l'âge adulte, alors que ces patients ne présentaient pas de troubles de la lecture avant cette première crise. Le déclenchement de l'activité épileptique étant, dans certains cas, limité à cette seule activité langagière, l'épilepsie réflexe à la lecture constitue donc un meilleur modèle expérimental pour explorer les circuits neuronaux qui sous-tendent la lecture en comparaison aux patients présentant des dyslexies acquises, chez qui d'autres fonctions langagières peuvent être touchées. Les études de cas de dyslexie acquise ont en effet montré que les troubles de la lecture s'accompagnaient presque toujours de difficultés en écriture et/ou en langage oral (Beauvois et Déroutesné, 1979 ; Beauvois et Déroutesné, 1981 ; Hatfield et Patterson, 1983 ; Henry, Beeson, Stark et Rapcsak, 2007 ; Hillis, Chang, Breese et Heidler, 2004 ; Roeltgen et Heilman, 1984).

En outre, la dissociation entre les deux voies de lecture est souvent moins tranchée dans la dyslexie acquise comparativement à celle observée dans les cas d'épilepsie réflexe à la lecture. Par exemple, dans les cas rapportés de dyslexie de surface, caractérisée par le recours à la voie de lecture phonologique, les mots réguliers et les mots fréquents sont mieux lus que les non-mots, ce qui indique une préservation partielle de la voie de lecture lexicale (Wilson et al., 2009 ; Ziegler et al., 2008). Nos résultats ont montré que la fréquence des pointes (nombre de pointes par minute) augmentait significativement dans la lecture de stimuli qui nécessitent le recours à la voie de lecture phonologique comparativement à ceux qui font appel à la voie de lecture lexicale. La localisation des pointes épileptiques dans le gyrus précentral gauche était par contre identique pour les deux voies de lecture.

La seconde étude avait comme objectif de créer et de valider un protocole de lecture ayant recours à la SPIR pour investiguer les circuits neuronaux qui sous-tendent les deux voies de lecture. Les études d'imagerie cérébrale ont dévoilé que la lecture implique un réseau étendu incluant les cortex frontaux, temporo-pariétaux et occipito-temporaux bilatéralement, avec toutefois des différences d'activation entre la voie lexicale et la voie phonologique. Des études en IRMf ont montré que le gyrus frontal inférieur et les régions temporo-pariétales seraient davantage impliqués dans l'acte de conversion grapho-phonémique, et donc dans la voie de lecture phonologique. Quant aux régions occipito-temporales, elles seraient davantage sollicitées dans des activités de lecture qui font appel à l'accès au lexique orthographique et donc la voie lexicale (Chen et al., 2002 ; Dietz, Jones, Gareau, Zeffiro et Eden, 2005 ; Heim et al., 2005). Cependant, les résultats des différentes études ne sont pas tous homogènes. Dans notre seconde étude, 12 participants neurologiquement sains ont effectué une tâche de lecture à voix haute de mots irréguliers et de non-mots lors d'enregistrements en SPIR. Les résultats des tests-T ont révélé, selon les participants, des concentrations de HbT significativement plus élevées durant la lecture des mots irréguliers et des non-mots que celles enregistrées durant le niveau de base dans les régions classiquement activées durant la lecture, à savoir le gyrus frontal inférieur, le gyrus

prémoteur et moteur, le cortex somatosensoriel associatif, le gyrus temporal moyen et supérieur, le gyrus supramarginal, le gyrus angulaire et le cortex visuel, et ce, dans les deux hémisphères. Dans les gyri frontaux inférieurs bilatéraux, la lecture des non-mots a provoqué une activation significativement plus ample que celle des mots irréguliers. Nous concluons donc que le gyrus frontal inférieur bilatéral joue un rôle dans la conversion grapho-phonémique, impliquée dans la voie de lecture phonologique. Nos résultats confirment ainsi que la SPIR est une technique adéquate pour l'investigation des corrélats neuronaux qui sous-tendent la lecture à voix haute.

4.2 Les corrélats neuro-anatomiques de la lecture

Un important résultat de notre étude en SPIR est la différence dans les patrons d'activation observée entre la lecture à voix haute des mots irréguliers et celle des non-mots. Des activations d'un niveau significativement plus élevé que le niveau de base ont été enregistrées dans plusieurs régions cérébrales telles que les gyri frontaux inférieurs, les gyri temporaux moyens et supérieurs ainsi que les cortex occipitaux bilatéraux, et ce, dans la lecture des mots irréguliers comme dans la lecture des non-mots. Les résultats ont toutefois révélé une différence d'activation dans les gyri frontaux inférieurs bilatéraux, avec des concentrations de HbT significativement plus élevées dans la lecture des non-mots que dans la lecture des mots irréguliers. Nous concluons donc que les activations dans les gyri frontaux inférieurs bilatéraux sont liées au processus de conversion grapho-phonémique impliqué dans la lecture des non-mots qui caractérise la voie phonologique de lecture. Par opposition avec les autres études menées en SPIR ou en IRMf, le recours à une tâche de lecture à voix haute, à un montage qui couvre toute la tête et le soin apporté dans la sélection des stimuli, nous rendent confiants que la différence d'activation observée entre la lecture des mots irréguliers et celle des non-mots peut être réellement attribuée aux différences de traitement cognitif entre la voie de lecture phonologique et la voie de lecture lexicale. Premièrement, le recours à une tâche de lecture à voix haute permet de contrôler la performance des sujets, et ce, en temps réel, c'est-à-dire au moment même de l'acquisition des données d'imagerie cérébrale. Les résultats comportementaux ont révélé que nos

participants ont lu un plus grand nombre de mots irréguliers que de non-mots et ont produit plus d'erreurs sur les non-mots que sur les mots irréguliers. Les analyses de corrélation ont par la suite révélé que la performance des participants (nombre de stimuli lus et nombre d'erreurs produites) n'était pas reliée à l'amplitude des activations observées (concentrations HbT) dans les gyri frontaux inférieurs, les gyri temporaux moyens et supérieurs ainsi que dans les cortex occipitaux bilatéralement. Sur la base de ces résultats, nous avons pu écarter la possibilité que les différences observées dépendent du niveau de performance des participants plutôt que des caractéristiques des stimuli. Le paradigme expérimental utilisé nous a également permis d'ajuster la vitesse de présentation des stimuli à la vitesse de lecture de chaque participant, de façon à éviter une augmentation des demandes attentionnelles et, par conséquent, une augmentation des activations cérébrales liée à une vitesse de présentation des stimuli trop élevée pour les participants (Mechelli et al., 2000). Un autre avantage du recours à une tâche de lecture à voix haute est que cette tâche impose les mêmes étapes de traitement cognitif pour la lecture des mots irréguliers et celle des non-mots, à savoir la reconnaissance visuelle, l'activation de la forme sonore dans le cas de la lecture des mots irréguliers ou la conversion grapho-phonémique dans le cas de la lecture des non-mots et finalement, la production articulaire. L'IRMf étant très sensible aux artéfacts de mouvements, la majorité des études qui y ont eu recours ont impliqué des tâches de lecture silencieuse, ce qui ne permet pas aux auteurs de vérifier la performance des participants (Chen et al., 2002 ; Joubert et al., 2004 ; Mechelli et al., 2005 ; Vigneau et al. 2005). Les différences observées pourraient donc être dues au fait que les participants ne lisent pas les stimuli de la même façon. Par exemple, certains participants auraient pu regarder le début des pseudo-mots uniquement. Le traitement des mots et des non-mots n'étant pas équivalent en terme d'attention portée aux stimuli et d'implication de la mémoire de travail, ceci expliquerait les activations plus amples observées dans les gyri frontaux supérieurs et inférieurs bilatéraux et dans le gyrus pariétal gauche pour la lecture des mots en comparaison avec celle des pseudo-mots (Chen et al., 2002 ; Hofmann et al., 2008 ; Mechelli et al., 2005 ; Vigneau et al., 2005). Par opposition, la reconnaissance des pseudo-mots exige que les participants effectuent un minimum de conversion grapho-

phonémique. Plusieurs études ont révélé l'implication du cortex prémoteur et des structures sous-corticales dans l'encodage phonémique et dans l'aspect moteur du langage (Duffau et al., 2003 ; Fiez, 2001 ; Fullbright et al.1999 ; Johnson et Ojemann., 2000). L'activation plus ample du cortex prémoteur gauche (Joubert et al., 2004 ; Mechelli et al., 2005 ; Vigneau et al. 2005) et des structures sous-corticales telles que le cervelet, le thalamus et le noyau caudé (Fiebach et al.,2002 ; Mechelli et al., 2003) dans la lecture des pseudo-mots comparativement à celle des mots pourrait donc découler du fait que les participants ont impliqué des processus phonémiques et articulatoires dans la lecture des pseudo-mots alors qu'ils ont pu reconnaître les mots irréguliers sans engager ces mêmes processus puisque la tâche de lecture silencieuse n'exige pas qu'ils le fassent.

Deuxièmement, la liste des non-mots que nous avons utilisée ne contenait aucun pseudo-homophone, c'est-à-dire un non-mot qui est homophone à un mot (par exemple *polimaire*). De plus, les non-mots ressemblaient le moins possible à des mots (tout en respectant les contraintes orthographiques et phonologiques du français) et étaient strictement appariés aux mots irréguliers en terme de longueur (nombre de lettres) et de complexité phonologique (nombre de phonèmes et de syllabes, structure syllabique). L'application de ces critères dans l'élaboration de la liste de non-mots visait à amoindrir l'effet des facteurs confondants susceptibles d'influencer les activations cérébrales, de façon à pouvoir isoler l'effet lié à la différence dans les voies de lecture. Certaines études en SPIR portant sur la lecture ont eu recours à la lecture à voix haute de textes non familiers (Liu et al., 2008 ; Lo et al., 2009). En utilisant ce type de matériel, les deux voies de lecture sont mises à contribution en parallèle puisque certains termes non familiers peuvent être lus par la voie phonologique alors que les mots fréquents sont lus par la voie lexicale. De surcroît, la lecture de texte implique des traitements morphologiques, syntaxiques et sémantiques supplémentaires, ce qui rend difficile la dissociation des effets qui sont dus spécifiquement à la voie de lecture de ceux qui sont dus à tous les autres traitements linguistiques plus complexes mis en jeu. Dans l'étude en IRMf de Fiebach et al. (2002), les auteurs ont utilisé des pseudo-mots et des mots rares et fréquents. Les pseudo-mots ont été construits à partir

des mots en changeant un ou deux graphèmes. Bien que les auteurs n'aient pas fourni d'exemples, on peut supposer que la lecture de ce type de stimuli s'effectue de façon analogique en raison de la ressemblance visuelle entre les pseudo-mots et les mots. La ressemblance visuelle avec les mots a pour effet que la voie lexicale soit potentiellement impliquée à la fois dans la lecture des mots et dans celle des pseudo-mots. Les auteurs peuvent donc difficilement conclure que les différences observées relèvent uniquement de l'implication d'une voie de lecture spécifique. Nous avons également contrôlé la longueur et la complexité phonologique des stimuli car certaines études ont montré que ces caractéristiques pouvaient augmenter l'amplitude et/ou la durée des activations cérébrales. Dans une étude en MEG, Wydell, Vuorinen, Helenius et Salmelin (2003) ont par exemple observé que la lecture silencieuse des mots et des non-mots longs provoquait une activation dans le cortex occipital de plus grande amplitude à 100 ms que celle des mots et des non-mots courts. Dans le cortex temporal supérieur, l'activation durait plus longtemps (entre 200 et 600ms) quand les participants lisaient les stimuli longs par rapport aux stimuli courts. Dans l'étude en IRMf de Carreiras, Mechelli et Price (2006), les résultats ont montré un effet de la structure syllabique dans l'insula antérieure gauche: la lecture à voix haute de mots contenant des syllabes de basse fréquence a provoqué une activation plus ample que celle de mots contenant des syllabes de haute fréquence.

Troisièmement, contrairement aux études en SPIR antérieures, nous avons effectué une couverture quasi-complète de la tête avec 16 détecteurs et 55 sources (128 canaux), les circuits neuronaux de la lecture étant très étendus et bilatéraux. L'étude de Hofmann et al. (2008) est l'une des rares études en SPIR qui ait comparé la lecture des mots et des pseudo-mots dans une tâche de décision lexicale. Ces auteurs n'ont utilisé que 52 canaux et ont couvert le gyrus frontal supérieur bilatéral, le gyrus pariétal inférieur gauche et le gyrus frontal inférieur gauche uniquement. Une diminution significative de [HbR], sans augmentation de [HbO], a été enregistrée dans le gyrus frontal inférieur gauche lorsque les participants ont lu des mots de basse fréquence en comparaison à des mots de haute fréquence. Les auteurs ont interprété la diminution de [HbR] comme relevant de la

contribution de la conversion grapho-phonémique davantage sollicitée dans la lecture des mots de basse fréquence que dans celle des mots de haute fréquence. Bien que ce résultat soit proche du nôtre, notre étude apporte des preuves supplémentaires quant à l'implication de l'hémisphère droit dans la lecture des mots irréguliers et des non-mots et, plus spécifiquement, quant au rôle du gyrus frontal inférieur droit, et non seulement du gyrus frontal inférieur gauche, tel que rapporté dans l'étude de Hoffman et al. (2008). En couvrant les régions cérébrales gauches aussi bien que leurs homologues droites, nous avons également pu investiguer la latéralisation du langage. Déterminer la latéralisation du langage est indispensable chez des patients qui présentent des épilepsies réfractaires à la médication et pour qui les neurologues envisagent une intervention chirurgicale visant à retirer le foyer épileptique (Ota et al., 2011 ; Watanabe et al., 1998 ; Watson et al., 2004). La détermination de la latéralisation du langage est d'autant plus importante que certaines études montrent une réorganisation du langage chez les patients qui présentent une épilepsie temporale (Hamberger et Cole., 2011 ; Thivard et al., 2005). Il est à noter que la majorité des études ont utilisé des tâches de fluence verbale ou de compréhension orale pour investiguer la latéralisation du langage, notre étude est l'une des rares études qui ait eu recours à une tâche de lecture à voix haute. Nos résultats ont révélé une latéralisation droite du langage chez un de nos participants, latéralisation qui a par ailleurs été confirmée par une étude antérieure en IRMf dans une tâche de fluence verbale. Ce résultat individuel montre que la tâche de lecture à voix haute en SPIR est sensible à la latéralisation du langage.

Grâce à une couverture de la majorité des régions cérébrales, nous avons obtenu des informations supplémentaires qui permettent d'éclaircir les causes sous-tendant les augmentations de concentration de HbR rapportées dans certaines études en SPIR. Le consensus parmi les chercheurs est qu'une augmentation de l'activité neuronale (activation) dans une certaine région du cerveau génère une demande métabolique accrue. Pour répondre à cette demande, le flux sanguin augmente, ce qui se traduit habituellement par une augmentation de concentrations de HbO et HbT (somme de HbO et HbR qui reflète

les changements du volume sanguin cérébral) et une diminution de concentrations de HbR (Obrig, Rossi, Telkemeyer et Wartenburger, 2000 ; Sakatani et al., 1998). La consommation d'oxygène lors de l'activation cérébrale produirait d'abord une augmentation de [HbR], mais cette augmentation serait rapidement compensée par le flux sanguin, ce qui résulterait en une diminution de [HbR]. Certaines études ont révélé un patron hémodynamique inversé, soit une augmentation de [HbR] accompagnée d'une diminution de [HbO]. Par exemple, Liu et al. (2008) ont rapporté une hypo-oxygénation dans le gyrus préfrontal bilatéral chez 30% de leurs participants à qui ils avaient demandé de lire à voix haute un texte non familier. Tel que mentionné dans l'introduction, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer les augmentations de concentration de HbR, l'une étant le mécanisme de « vol sanguin » et l'autre étant une « activation négative » reliée à un processus cognitif, sans qu'il soit possible de différencier les deux possibilités. Comme nous avons effectué une couverture presque complète de toutes les régions cérébrales impliquées dans la lecture, en comparant le patron des changements hémodynamiques de ces régions, nous suggérons que les deux cas de figure sont possibles et peuvent être distingués chez les participants. Nos résultats ont montré des patrons d'augmentation de [HbR] et de diminution de [HbO] bilatéralement dans le gyrus préfrontal, le gyrus frontal inférieur et le gyrus temporal moyen et supérieur chez certains participants dans la lecture des mots irréguliers et des non-mots. Dans le cas d'un participant, l'augmentation de [HbR] et la diminution de [HbO] enregistrées durant la lecture étaient significativement plus amples que celles enregistrées durant le niveau de base, et ce, dans toutes les régions cérébrales hormis le cortex visuel. Ces changements hémodynamiques étaient presque aussi amples que ceux observés dans le cortex visuel et suivaient le même décours temporel que les activations observées chez les autres participants, à savoir qu'ils apparaissaient dès que le participant amorçait la lecture et retournaient graduellement au niveau de base lorsque le participant arrêtait de lire. Nous proposons donc que le fonctionnement cognitif de ce participant dans la lecture à voix haute des mots irréguliers et des non-mots se traduit par des activations cérébrales « négatives ». La diminution de [HbO] et l'augmentation de [HbR] chez ce participant

résulteraient de l'activité métabolique des régions activées par la lecture, activité non compensée par le flux sanguin (Hoshi, Kobayashi et Tamura, 2001). Par contre, chez deux autres participants, ce patron était limité aux gyri préfrontaux bilatéraux et concordait dans le temps avec les activations observées chez ces mêmes participants dans les gyri frontaux inférieurs bilatéraux. Dans le cas de ces participants, l'augmentation de [HbR] et la diminution de [HbO] semblent être plutôt associées au phénomène de « vol sanguin » lié à l'adjacence des deux régions. L'augmentation importante du flux sanguin dans le gyrus frontal inférieur résulterait donc en une hypo-oxygénation dans le gyrus préfrontal suite à la diminution locale du flux sanguin (Shmuel et al., 2002). Plusieurs études en SPIR ont montré que HbO avait un meilleur ratio signal-bruit que HbR et que l'augmentation de [HbO] n'était pas toujours accompagnée d'une diminution de [HbR] (Ehlis, Herrmann, Plichta et Fallgatter, 2007 ; Gallagher et al., 2007 ; Hull, Bortfeld et Koons, 2009 ; Sakatani et al., 1998 ; Tamura, Hoshi et Okada, 1997). Les enregistrements en SPIR de Lo et al. (2009) ont par exemple dévoilé, chez des participants sains, une augmentation significative de [HbO], mais aucun changement de [HbR] dans une tâche de lecture par rapport au niveau de base. D'autres études sur les épilepsies frontales ont montré que les augmentations de [HbO] étaient bien corrélées avec les pointes épileptiques alors que celles de [HbR] l'étaient moins et présentaient un patron plus variable (Nguyen et al., soumis pour publication). Comme la SPIR prend en compte les changements de [HbO], [HbR] et [HbT], elle peut donc nous fournir plus de renseignements sur les changements hémodynamiques qui sous-tendent les processus de lecture à voix haute ou de fluence verbale chez des participants sains, mais également chez des participants qui présentent des troubles du langage tels que des aphasies ou des dyslexies développementales ou acquises.

Les résultats de notre étude en SPIR penchent en faveur de circuits neuronaux communs aux deux voies de lecture, avec toutefois des patrons d'activation différents. En effet, les patrons d'activation dans la lecture des mots irréguliers et des non-mots varient en termes d'amplitude et de décours temporel, et non pas en terme de localisation de l'activation. La lecture à voix haute des mots irréguliers et des non-mots a activé les mêmes

régions cérébrales, avec cependant une activation plus ample dans les gyri frontaux inférieurs bilatéraux pour la lecture des non-mots que pour celle des mots irréguliers. Pour ce qui est du déroulement temporel des activations, dans la lecture des mots irréguliers, l'activation cérébrale atteint son pic d'amplitude (calculé pour la moyenne des 12 participants) en premier dans les cortex occipitaux, puis dans les gyri temporaux et enfin, dans les gyri frontaux bilatéralement. Dans la lecture des non-mots, le pic d'amplitude apparaît également d'abord dans les cortex occipitaux, mais l'activation se propage par la suite parallèlement aux gyri temporaux et frontaux. Une des explications possible serait que, dans la lecture des non-mots, la conversion grapho-phonémique et la programmation d'un patron articulatoire sont engagées très tôt, ce qui provoquerait l'activation simultanée des régions temporales et frontales. Par contre, dans la lecture des mots irréguliers, les participants accèderaient aux informations lexicales/sémantiques (et donc l'activation se propage en premier au gyrus temporal) puis à la forme phonologique des mots (propagation de l'activation au gyrus frontal). Bien que la SPIR ait une sensibilité temporelle plus réduite que la MEG, les résultats d'études en MEG ont montré des patrons de propagation de l'activation cérébrale similaires à ceux observés dans notre étude. Par exemple, dans une tâche de décision lexicale sur des mots de basse et haute fréquences, Simos et al. (2009) ont montré que l'activité cérébrale débutait dans les cortex occipitaux, puis qu'elle progressait vers les régions occipito-temporales ventrales, pour ensuite atteindre les gyri temporaux supérieurs et les cortex prémoteurs et moteurs et enfin, se propager vers les gyri frontaux inférieurs, et ce, dans les deux hémisphères. Dans l'étude de Vartiainen, Liljestrom, Koskinen, Renvall et Salmelin (2011), l'activation cérébrale a été détectée en premier dans le cortex occipital vers 100 ms, puis dans le cortex occipito-temporal vers 150-200 ms et finalement, dans les cortex temporal supérieur, pariétal et frontal vers 400 ms dans la lecture de mots et de pseudo-mots. Kober et al. (2001) ont montré, chez certains de leurs participants, une activation dans l'aire de Broca en premier, suivie de très près par une activation dans l'aire de Wernicke, et ce, dans la lecture silencieuse de mots concrets. Ces auteurs suggèrent que l'aire de Broca puisse être activée très tôt grâce aux connexions anatomiques directes qui relient le cortex temporal inférieur et l'aire de Broca, ce qui

expliquerait que les aires antérieures et postérieures du langage puissent être activées en parallèle. Nous proposons donc que les circuits neuronaux qui sous-tendent la lecture des mots irréguliers et des non-mots sont identiques, avec toutefois des différences dans le patron d'activation de ces circuits, différences qui affectent à la fois l'amplitude des activations et le décours temporel de la propagation de l'activation. Nos résultats appuient ainsi davantage les modèles connexionnistes de la lecture qui posent un circuit unique de la lecture que les modèles qui proposent deux voies indépendantes sous-tendues par deux circuits neuronaux distincts.

L'étude de cas du participant souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture a révélé non seulement le rôle important que joue la lecture dans l'épilepsie réflexe à la lecture, mais aussi une dissociation des voies de lecture. Les tâches de lecture ont provoqué une fréquence de pointes épileptiques significativement plus élevée que les tâches verbales et non verbales. Aucune activité épileptique n'a été enregistrée lors des tâches non verbales. Dans les tâches verbales, la répétition de non-mots et l'épellation de mots réguliers, de mots irréguliers et de non-mots ont déclenché des pointes épileptiques, bien que de très faible fréquence (2.13 pointes/minute et 8.08 pointes/minute respectivement). Ces deux tâches mettent en jeu des processus cognitifs également impliqués dans la lecture, ce qui expliquerait le déclenchement de l'activité épileptique. En effet, l'épellation orale engage la mémoire de travail verbale, des processus de conversion de lettres en noms de lettres ainsi que la planification de réponses motrices articulatoires. La répétition, quant à elle, fait également appel à la mémoire de travail verbale et à la production articulatoire. Bien que la dictée implique la conversion des phonèmes en graphèmes, aucune activité épileptique n'est apparue lorsque le participant a effectué la dictée de mots, de non-mots et de phrases. Ceci pourrait relever du fait que la dictée ne comprend pas de processus de planification d'une séquence motrice articulatoire comme pour l'épellation. Ce dernier résultat confirme aussi que c'est bien le processus de conversion grapho-phonémique plutôt que phono-graphémique qui est responsable de l'apparition des pointes épileptiques. Bien que la lecture silencieuse ait provoqué autant de pointes épileptiques que la lecture à voix haute, le

rôle que joue la planification des séquences motrices articulatoires dans le déclenchement de l'activité épileptique n'est pas remis en cause. En effet, Dietz et al. (2005) ont montré des activations du gyrus précentral gauche lorsque des participants normo-lecteurs ont lu silencieusement et à voix haute des mots et des pseudo-mots, toutefois l'activation était plus ample en lecture à voix haute qu'en lecture silencieuse. Les auteurs suggèrent que les lecteurs subvocalisent et génèrent mentalement un patron moteur articulatoire en lecture silencieuse, ce qui expliquerait les activations du gyrus précentral gauche, particulièrement dans la lecture des pseudo-mots. Chez notre participant, les enregistrements EEG ont révélé que les pointes épileptiques induites par la lecture étaient localisées dans la région fronto-centrale gauche. Afin de localiser de façon plus précise la zone épileptogène, nous avons effectué des investigations supplémentaires en ayant recours à l'IRMf-EEG, à la SPIR-EEG et à la MEG-EEG pendant que le participant épileptique lisait des mots irréguliers et des non-mots (protocole de lecture utilisé dans notre étude en SPIR avec les participants sains). Cette investigation multimodale fait l'objet d'un troisième article en cours de préparation. Les analyses ont révélé que les pointes épileptiques induites par la lecture étaient localisées dans le gyrus précentral gauche et les résultats montrent une parfaite concordance entre les trois techniques. Nos résultats rejoignent ainsi ceux d'Archer et al. (2003), de Salek-Haddadi et al. (2009) et d'Op de beeck et al. (2011). Dans l'étude d'Archer et al. (2003), l'activité épileptique induite par la lecture silencieuse a été localisée dans le gyrus précentral gauche et bilatéralement dans le sulcus central et le globus pallidus. Salek-Haddadi et al. (2009) ont révélé des activations BOLD associées à l'activité épileptique dans le cortex frontal bilatéralement, les cortex prémoteur et moteur gauche, le striatum gauche et le thalamus lorsque les patients souffrant d'épilepsie réflexe à la lecture ont effectué de la lecture à voix haute. Les enregistrements en MEG d'Op de Beeck et al. (2011) ont montré que les myoclonies faciales étaient reliées à une activation initiale de l'aire motrice associative gauche, qui se propage par la suite à la région dédiée au visage dans le cortex primaire sensorimoteur. Les études menées auprès de normo-lecteurs ont montré une activation du gyrus précentral gauche dans la lecture de mots et de non-mots (Heim et al., 2005 ; Joubert et al., 2004 ; Mechelli et al., 2003). Moriai-Izawa et al. (2012)

proposent que l'activation du gyrus précentral gauche reflète le contrôle sensori-moteur de la bouche, de la langue et du pharynx dans les activités de langage expressif. Chez notre patient, l'hyperexcitabilité du gyrus précentral gauche expliquerait donc l'apparition des pointes épileptiques non seulement dans la lecture, mais aussi dans les tâches verbales qui recrutent également cette région, telles que l'épellation orale. Des études ont en effet montré que la lecture et l'épellation activaient des régions cérébrales communes dans l'hémisphère gauche, à savoir le gyrus précentral, l'aire motrice associative, le gyrus frontal moyen et inférieur et le gyrus fusiforme (Beeson et al., 2003 ; Rapp et Hsieh 2002 ; Rapp et Lipka, 2011).

Quant à la dissociation des deux voies de lecture, toutes les tâches impliquant la voie de lecture phonologique ont provoqué un plus grand nombre de pointes que celles impliquant la voie de lecture lexicale. Ces résultats confirment donc que c'est bien le processus de conversion grapho-phonémique dans la voie de lecture phonologique qui est responsable du déclenchement des crises épileptiques dans le cas de notre patient avec épilepsie réflexe à la lecture. Notre patient présente ainsi un profil semblable à celui du participant de Koepp et al. (1998), qui a présenté un plus grand nombre de pointes épileptiques quand la lecture faisait appel à la voie phonologique, à savoir la lecture à voix haute de non-mots, d'un texte dans la langue seconde du patient et d'un texte en yiddish (langue inconnue pour le participant). Nos résultats contrastent cependant avec ceux de Pegna et al. (1999), qui ont rapporté que leur patient a montré une activité épileptique plus importante dans la lecture des mots et des textes (préférentiellement lus par la voie lexicale) que dans la lecture des non-mots (préférentiellement lus par la voie phonologique). Bien que chez notre patient, la lecture des mots irréguliers ait également provoqué l'apparition de pointes épileptiques, ceci ne remet pas en question le rôle que joue la conversion grapho-phonémique dans le déclenchement des pointes épileptiques. Nous pouvons expliquer nos résultats selon une approche connexionniste de la lecture telle que celle proposée par Ans et al. (1998). Ces auteurs proposent l'existence d'un circuit unique pour la lecture des mots irréguliers et des non-mots, mais de deux procédures (globale et

analytique). Ces deux procédures ne sont pas dédiées à un type de stimuli, la procédure globale précédant toujours l'analytique, qui n'est activée que lorsque le traitement global a échoué. Les items qui sont reconnus comme familiers sont donc traités globalement et les mots rares sont lus par la procédure analytique. Notre patient épileptique a effectué autant d'erreurs sur les non-mots que sur les mots irréguliers. L'analyse des données a également montré qu'il éprouvait des difficultés plus importantes dans la lecture des mots irréguliers peu fréquents que dans celle des mots réguliers et qu'il effectuait des erreurs de régularisation. En s'appuyant sur le modèle d'Ans et al. (1998), nous suggérons que, lorsque les mots réguliers et irréguliers sont fréquents, le participant épileptique utilise la procédure globale, ce qui explique le peu d'activité épileptique déclenchée. Par contre, lorsque les mots irréguliers sont peu fréquents, le patient utilise alors la procédure analytique, ce qui explique l'apparition de nombreuses pointes épileptiques.

4.3 Avenues de recherche

Notre étude en SPIR a confirmé le potentiel et l'efficacité de cette technique à localiser les régions cérébrales impliquées dans la lecture à voix haute des mots irréguliers et des non-mots et à visualiser le décours temporel des activations cérébrales reliées à la lecture. Les résultats ont révélé des différences d'activation entre la voie de lecture lexicale et celle phonologique touchant à la fois l'amplitude de l'activation dans le gyrus frontal inférieur bilatéral (plus activé pour les non-mots que pour les mots irréguliers) et le décours temporel de l'activation cérébrale (propagation séquentielle de la région occipitale vers la région temporale, puis frontale dans la lecture des mots irréguliers, en comparaison avec une propagation parallèle vers ces deux régions dans la lecture des non-mots). Une avenue intéressante pour les études en SPIR serait d'utiliser le protocole de lecture avec des participants présentant des troubles de la lecture tels que des enfants ayant une dyslexie développementale ou des adultes présentant des dyslexies développementales ou acquises. En effet, comme les demandes de la tâche sont facilement ajustables à la vitesse de lecture des participants ainsi qu'à leur âge lexicale, le protocole peut être ajusté individuellement, ce qui est plus difficile à faire, par exemple, dans le cas d'une tâche de fluence verbale. Á

notre connaissance, uniquement deux études ont eu recours à la SPIR pour investiguer la dyslexie développementale chez des jeunes enfants (Gan et al., 2003 ; Zhang et al., 2006). Dans deux tâches de conscience phonologique, Zhang et al. (2006) ont rapporté, dans le cortex préfrontal ventrolatéral et dorsal gauche, une augmentation de [HbR] et de [HbT] et une diminution de [HbO] chez les participants dyslexiques, comparativement aux participants normo-lecteurs, qui ont montré une augmentation de [HbO] et de [HbT] et une diminution de [HbR] dans ces mêmes régions. Contrairement à cette étude qui implique des processus de lecture et de conscience phonologique, notre protocole permet de visualiser les activations cérébrales spécifiques à la seule activité de lecture à voix haute. De plus, notre montage assure une couverture complète de la tête, ce qui permet non seulement de visualiser les activations dans les régions homologues droites mais aussi d'interpréter les augmentations de [HbR] en comparant les patrons d'activation des différentes régions cérébrales impliquées.

Un autre avantage de notre protocole est que, contrairement à d'autres tâches verbales dans lesquelles le nombre de stimuli utilisables est rapidement épuisé, la liste des mots irréguliers et des non-mots peut être facilement modifiée, ce qui permettrait d'évaluer par exemple l'effet d'une prise en charge orthophonique ou les effets d'une stimulation magnétique transcranienne sur l'activation cérébrale. En comparant les activations au test et au retest, le chercheur pourrait visualiser si des changements sont survenus dans les circuits neuronaux suite à la thérapie, ou suite à la période de récupération spontanée dans le cas de dyslexies acquises.

Enfin, une retombée clinique de notre recherche serait l'intégration de la tâche de lecture au protocole en SPIR-EEG actuellement mis en place au laboratoire d'imagerie optique de l'Hôpital Sainte-Justine pour l'investigation pré-chirurgicale de patients épileptiques. Ce protocole vise à déterminer la latéralisation du langage et la localisation de la zone épileptogène par le biais de tâches visant les versants réceptif (écoute d'histoires) et expressif (fluence verbale) du langage oral (Gallagher, Bastien et al, 2008 ; Gallagher, Lassonde et al., 2008 ; Gallagher et al., 2007 ; Paquette et al., 2010). Cependant, il ne

comporte encore aucune tâche d'évaluation du langage écrit. Utiliser des tâches visant le langage oral et écrit chez des patients épileptiques permettrait de confirmer la latéralisation du langage chez ces patients.

Les résultats de l'étude faite auprès du patient présentant une épilepsie réflexe à la lecture ont révélé que la voie de lecture phonologique et plus précisément, le processus de conversion grapho-phonémique, provoquait le plus de pointes épileptiques. Une implication de nos résultats serait de proposer au patient une prise en charge orthophonique similaire à celle des cas de dyslexie développementale ou acquise phonologique. L'objectif d'une telle prise en charge serait de renforcer les correspondances grapho-phonémiques et de favoriser la maîtrise des correspondances irrégulières de façon à augmenter l'automatisme dans l'établissement des correspondances grapho-phonémiques. Comme la dictée n'a pas provoqué le déclenchement d'une activité épileptique, les correspondances phono-graphémiques pourraient être utilisées pour renforcer progressivement les correspondances grapho-phonémiques. Suite à la prise en charge, notre protocole de lecture en SPIR, combiné à l'EEG, pourrait être utilisé pour visualiser les effets de l'entraînement. Les études effectuées auprès de participants avec dyslexie acquise révèlent que la récupération du langage s'effectue soit par le biais d'une réorganisation des circuits neuronaux avec le recrutement de régions cérébrales ipsilatérales, adjacentes ou non à celles lésées, ou par le biais d'une activation compensatoire de régions homologues controlatérales habituellement non impliquées dans le langage (Kurland et al., 2008 ; Noppeney, Price, Duncan, et Koepp, 2005 ; Tsapkini, Vindiola et Rapp, 2011). Dans le cas de notre participant, nous pourrions ainsi voir si les régions de l'hémisphère gauche (adjacentes ou non au gyrus précentral gauche) deviennent davantage impliquées dans la lecture ou si l'activation de l'hémisphère droit augmente comparativement à celle observée chez le patient avant la thérapie orthophonique, et à celle observée chez les participants normo-lecteurs. Le but de la prise en charge chez les patients présentant une épilepsie réflexe à la lecture est de recruter, lors de la lecture, des zones cérébrales non épileptogènes, ce qui permettrait d'enrayer l'apparition des crises épileptiques.

Conclusion

Dans la première partie de cette thèse, la recension des écrits a mis en évidence une grande variabilité des résultats dans les études d'imagerie cérébrale concernant les circuits neuronaux des voies de lecture. Nous avons ensuite exposé les principes de la SPIR et les avantages de recourir à cette technique pour investiguer les processus de lecture. En particulier, nous avons montré le besoin manifeste de développer un protocole qui implique une tâche de lecture à voix haute. Par la suite, une description de l'épilepsie réflexe à la lecture et des différentes hypothèses concernant les facteurs responsables du déclenchement de l'activité épileptique a été exposée. Enfin, les deux études expérimentales menées auprès d'un patient présentant une épilepsie réflexe à la lecture et de participants neurologiquement sains nous ont permis de faire des avancées dans la compréhension de l'épilepsie réflexe à la lecture et dans la validation d'un nouveau protocole ayant recours à la SPIR pour la localisation des activations cérébrales sous-tendant la lecture à voix haute.

Les résultats de l'étude de cas du participant présentant une épilepsie réflexe à la lecture ont dévoilé que c'est la lecture et, plus spécifiquement, le processus de conversion grapho-phonémique qui est responsable du déclenchement des pointes épileptiques. Les enregistrements EEG ont révélé une hyperexcitabilité d'une région cérébrale classiquement impliquée chez les normo-lecteurs, à savoir le gyrus précentral gauche. L'étude en SPIR auprès des participants normo-lecteurs a prouvé que la SPIR est une technique valide pour l'investigation des circuits neuronaux sous-tendant la lecture à voix haute. Les voies de lecture phonologique et lexicale impliquent les mêmes circuits neuronaux, avec toutefois des différences dans l'amplitude de l'activation dans le gyrus frontal inférieur bilatéral, qui est plus activé dans la lecture à voix haute des non-mots que dans celle des mots irréguliers. Pour ce qui des différences dans le décours temporel, l'activation atteint son pic dans le cortex occipital dans la même fenêtre temporelle pour la lecture des non-mots et des mots irréguliers, soit vers 8 secondes. Par la suite, elle se propage de façon séquentielle vers la région temporale puis frontale dans la lecture des mots irréguliers, mais par contre, de

manière parallèle vers ces deux régions dans la lecture des non-mots. L'activation simultanée des régions fronto-temporales dans la lecture des non-mots pourrait rendre compte du fait que la voie de lecture phonologique provoque plus de pointes épileptiques que celle lexicale chez notre participant épileptique. Ainsi, cette propagation parallèle de l'activation cérébrale pourrait provoquer une hyperexcitabilité plus importante des substrats anatomiques impliqués dans la lecture des non-mots que dans celle des mots irréguliers, pour qui la propagation se fait de manière plus séquentielle. Nos résultats montrent ainsi encore plus l'intérêt de recourir à la SPIR pour l'investigation des circuits neuronaux de la lecture, d'autres techniques telles que l'IRMf ou la TEP ne permettant pas de visualiser le décours temporel de l'activation cérébrale.

En conclusion, notre projet a apporté des précisions quant aux circuits neuronaux de la lecture chez les normo-lecteurs et dans un cas d'épilepsie réflexe à la lecture. L'étude non encore publiée, dans laquelle nous avons comparé les résultats obtenus en SPIR à ceux obtenus en IRMf et en MEG a confirmé le potentiel de la SPIR pour la localisation des zones épileptogènes. Dans le cas particulier de patients qui présentent une épilepsie réflexe à la lecture, la zone épileptogène ne peut être localisée que lorsque le patient effectue une tâche de lecture. La SPIR est la seule des trois techniques qui nous permettait de visualiser la zone épileptogène pendant que le patient effectuait la tâche de lecture à voix haute. Dans l'étude menée auprès des 12 participants normo-lecteurs, les résultats que nous avons obtenus sur la localisation des activations cérébrales recoupaient plusieurs des résultats obtenus en IRMf mais seule l'utilisation de la lecture à voix haute, rendue possible par le recours à la SPIR, garantit des résultats fiables quant à la comparaison des activations cérébrales liées à la lecture des mots irréguliers et des non-mots. La SPIR constitue donc une technique d'imagerie privilégiée pour l'investigation de toute activité langagière qui nécessite que l'examineur ait recours à la production verbale du participant pour mesurer sa performance. Des expériences en cours dans le laboratoire de Ste-Justine visent à mettre au point un protocole pour l'examen de la mémoire verbale, une autre tâche langagière dans laquelle la SPIR présente l'avantage de pouvoir mesurer la performance du participant.

Bibliographie

- Ans, B., Carbonnel, S., & Valdois, S. (1998). A connectionist multiple-trace memory model for polysyllabic word reading. *Psychological Review*, *105*(4), 678-723.
- Archer, J.S., Abbott, D.F., Waites, A.B., & Jackson, G.D. (2003). fMRI deactivation of the posterior cingulate during generalised spike and wave. *Neuroimage*, *20*(1), 1915-1929.
- Beauvois, M.F., & Dérouesné, J. (1979). Phonological alexia: Three dissociations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *42*(12), 1115-1124.
- Beauvois, M.F., & Dérouesné, J. (1981). Lexical of orthographic agraphia. *Brain*, *104*(1), 21-49.
- Beeson, P.M., Rapcsak, S.Z., Plante, E., Chargualaf, J., Chung, A., Johnson, S., ...Trouard, T. (2003). The neural substrates writing: A functional magnetic resonance imaging study. *Aphasiology*, *17*(6-7), 647-665.
- Béland, R., & Mimouni, Z. (2001). Deep dyslexia in the two languages of an Arabic/French bilingual patient. *Cognition*, *82*(2), 77-126.
- Bickford, R.G., Whelan, J.L., Klass, D.W., & Corbin, K.B. (1956). Reading epilepsy: Clinical and electroencephalographic studies of a new syndrome. *Transactions of the American Neurological Association*, *81*, 100-102.
- Borowsky, R., Cummine, J., Owen, W.J., Friesen, C.K., Shih, F., & Sarty, G.E. (2006). fMRI of ventral and dorsal processing streams in basic reading processes: Insular sensitivity to phonology. *Brain Topography*, *18*(4), 233-239.
- Buchanan, L., & Besner, D. (1993). Reading aloud: Evidence for the use of a whole word nonsemantic pathway. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, *47*(2), 133-152.
- Buchanan, L., Hildebrandt, N., & MacKinnon, G.E. (1999). Phonological processing in acquired deep dyslexia re-examined. Dans R. Klein & P. McMullen (Éds.), *Converging methods for understanding reading and dyslexia* (p. 191-219). Cambridge, MA: The MIT Press.

- Carreiras, M., Mechelli, A., & Price, C.J. (2006). Effect of word and syllable frequency on activation during lexical decision and reading aloud. *Human Brain Mapping, 27*(12), 963-972.
- Castles, A., & Coltheart, M. (1993). Varieties of developmental dyslexia. *Cognition, 47*(2), 149-180.
- Castles, A., Crichton, A., & Prior, M. (2010). Developmental dissociations between lexical reading and comprehension: Evidence from two cases of hyperlexia. *Cortex, 46*(10), 1238-1247.
- Chen, Y., Fu, S., Iversen, S.D., Smith, S.M., & Matthews, P.M. (2002). Testing for dual brain processing routes in reading: A direct contrast of chinese character and pinyin reading using fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*(7), 1088-1098.
- Christie, S., Guberman, A., Tansley, B.W., & Couture, M. (1988). Primary reading epilepsy: Investigation of critical seizure-provoking stimuli. *Epilepsia, 29*(3), 288-293.
- Coltheart, M. (1978). Lexical access in simple reading tasks. Dans G. Underwood (Éd.), *Strategies of information processing* (p.151-216). New York, NY: Academic Press.
- Coltheart, M., Curtis, B., Atkins, P., & Haller, M. (1993). Models of reading aloud: Dual-route and parallel-distributed-processing approaches. *Psychological Review, 100*(4), 589-608.
- Coltheart, M., Masterson, J., Byng, S., Prior, M., & Riddoch, J. (1983). Surface dyslexia. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 35*(A), 469-495.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia, 30*(4), 389-399.
- Cornelissen, P.L., Tarkiainen, A., Helenius, P., & Salmelin, R. (2003). Cortical effects of shifting letter-position in letter-strings of varying length. *Journal of Cognitive Neuroscience, 15*(5), 731-748.
- Critchley, M., Cobb, W., & Sears, T.A. (1960). On reading epilepsy. *Epilepsia, 1*(4), 403-417.

- Cummings, J.L., Houlihan, J.P., & Hill, M.A. (1986). The pattern of reading deterioration in dementia of Alzheimer type: Observations and implication. *Brain and Language*, 29(3), 15-23.
- Dieler, A.C., Tupak, S.V., & Fallgatter, A.J. (2012). Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain and Language*, 121(2), 90-109.
- Dietz, N.A.E., Jones, K.M., Gareau, L., Zeffiro, T.A., & Eden, G.F. (2005). Phonological decoding involves left posterior fusiform gyrus. *Human Brain Mapping*, 26(2), 81-93.
- Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Gatignol, P., Sichez, N., Lopes, M., ...van Effenterre, R. (2003). The role of dominant premotor cortex in language: A study using intraoperative functional mapping in awake patients. *Neuroimage*, 20(4), 1903-1914.
- Ehlis, A.C., Herrmann, M.J., Plichta, M.M., & Fallgatter, A.J. (2007). Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research*, 156(1), 1-13.
- Engel Jr, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796-803.
- Engel Jr, J. (2006). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research*, 70(Suppl. 1), S5-10.
- Ferrari, M., Mottola, L., & Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 29(4), 463-464.
- Fiebach, C.J., Friederici, A.D., Muller, K., & von Carmon, D.Y. (2002). fMRI evidence for dual routes to the mental lexicon in visual word recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(1), 11-23.
- Fiez, J.A. (2001). Neuroimaging studies: An overview of techniques and methodological approaches. *Journal of Communication Disorders*, 34(6), 445-454.

- Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., & Penny, W. (2007). *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images* (1^{ère} éd.). Amsterdam, Londres: Elsevier/Academic Press.
- Fulbright, R.K., Jenner, A.R., Mencl, W.E., Pugh, K.R., Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., ...Gore, J.C. (1999). The cerebellum's role in reading: A functional MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, *20*(10), 1925-1930.
- Gallagher, A., Bastien, D., Pelletier, I., Vanassing, P., Legatt, A.D., Moshe, S., ...Lassonde, M. (2008). A noninvasive, presurgical expressive and receptive language investigation in a 9-year-old epileptic boy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsy and Behavior*, *12*(2), 340-346.
- Gallagher, A., Lassonde, M., Bastien, D., Vannasing, P., Lesage, F., Grova, C., ...Nguyen, D.K. (2008). A non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS. *Seizure*, *17*(9), 576-582.
- Gallagher, A., Thériault, M., Maclin, E., Low, K., Gratton, G., Fabiani, M., ...Lassonde, M. (2007). Near-infrared spectroscopy as an alternative to the Wada test or language mapping in children, adults and special populations. *Epileptic Disorders*, *9*(3), 241-255.
- Gan, Z., Li, C., Gong, H., Luo, Q., Yao, B., Song, R., & Wu, H. (2003). On children's dyslexia with NIRS. *Proceedings of SPIE*, *5254*(1), 513-520.
- Gavaret, M., Guedj, E., Koessler, L., Trébuchon-Da Fonseca, A., Aubert, S., Mundler, O., ...Bartolomei, F. (2010). Reading epilepsy from the dominant temporo-occipital region. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *81*(7), 710-715.
- Gratton, G., & Fabiani, M. (2007). Optical imaging of brain function. Dans R. Parasuraman & M. Rizzo (Éds.), *Neuroergonomics: The brain at work* (p.65-81). Cambridge, MA: Oxford University Press.
- Hamberger, M.J., & Cole, J. (2011). Language organization and reorganization in epilepsy. *Neuropsychology Review*, *21*(3), 240-251.
- Hatfield, F.M., & Patterson, K.E. (1983). Phonological spelling. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *35*(A), 451-468.

- Heim, S., Alter, K., Ischebeck, A.K., Amunts, K., Eickhoff, S., Mohlberg, H., ...Friederici, A.D. (2005). The role of the left Brodmann's areas 44 and 45 in reading words and pseudowords. *Cognitive Brain Research*, 25(3), 982-993.
- Henry, M.L., Beeson, P.M., Stark, A.J., & Rapcsak, S.Z. (2007). The role of left perisylvian cortical regions in spelling. *Brain and Language*, 100(1), 44-52.
- Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., & Fallgatter, A.J. (2004). Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(2), 170-175.
- Herrmann, M.J., Walter, A., Ehlis, A.C., & Fallgatter, A.J. (2006). Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: Effects of age and gender. *Neurobiology of Aging*, 27(6), 888-894.
- Hillis, A.E., Chang, S., Breese, E., & Heidler, J. (2004). The crucial role of posterior frontal regions in modality specific components of the spelling process. *Neurocase*, 10(2), 175-187.
- Hintz, S.R., Benaron, D.A., Siegel, A.M., Zourabian, A., Stevenson, D.K., & Boas, D.A. (2001). Bedside functional imaging of the premature infant brain during passive motor activation. *Journal of Perinatal Medicine*, 29(4), 335-343.
- Hofmann, J., Herrmann, M.J., Dan, I., Obrig, H., Conrad, M., Kuchinke, L., ...Fallgatter, A.J. (2008). Differential activation of frontal and parietal regions during visual word recognition: An optical topography study. *Neuroimage*, 40(3), 1340-1349.
- Horovitz, S.G., & Gore, J.C. (2004). Simultaneous event-related potential and near-infrared spectroscopic studies of semantic processing. *Human Brain Mapping*, 22(2), 110-115.
- Hoshi, Y. (2003). Functional near-infrared optical imaging: Utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, 40(4), 511-520.
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: Current status and future prospects. *Journal of Biomedical Optics*, 12(6), 62-106.

- Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: A study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of Applied Physiology*, *90*(5), 1657-1662.
- Hoshi, Y., Onoe, H., Watanabe, Y., Andersson, J., Bergström, M., Lilja, A., ...Tamura, M. (1994). Non-synchronous behavior of neuronal activity, oxidative metabolism and blood supply during mental tasks in man. *Neuroscience Letters*, *172*(1-2), 129-133.
- Hoshi, Y., & Tamura, M. (1993). Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. *Neurosciences Letters*, *150*(1), 5-8.
- Hull, R., Bortfeld, H., & Koons, S. (2009). Near-infrared spectroscopy and cortical responses to speech production. *The Open Neuroimaging Journal*, *3*(3), 26-30.
- Jobard, G., Crivello, F., & Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of reading: A metanalysis of 35 neuroimaging studies. *Neuroimage*, *20*(2), 693-712.
- Jobard, G., Vigneau, M., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2007). Impact of modality and linguistic complexity during reading and listening tasks. *Neuroimage*, *34*(2), 784-800.
- Jobsis, F.F. (1977). Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial sufficiency and circulatory parameters. *Science*, *198*(4323), 1264-1267.
- Johnson, M.D., & Ojemann, G.A. (2000). The role of the human thalamus in language and memory: Evidence from electrophysiological studies. *Brain Cognition*, *42*(2), 218-230.
- Joubert, S., Beauregard, M., Walter, N., Bourgouin, P., Beaudoin, G., Leroux, J.M., ...Lecours, A.R. (2004). Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain and Language*, *89*(1), 9-20.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Uehara, T., & Mikuni, M. (2004). Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, *22*(4), 1715-1721.
- Kartsounis, L.D. (1988). Comprehension as the effective trigger in a case of primary reading epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *51*(1), 128-130.

- Kennan, R.P., Kim, D., Maki, A., Koizumi, H., & Constable, R.T. (2002). Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. *Human Brain Mapping, 16*(3), 183-189.
- Kober, H., Möller, M., Nimsky, C., Vieth, J., Fahlbusch, R., & Ganslandt, O. (2001). New approach to localize speech relevant brain areas and hemispheric dominance using spatially filtered magnetoencephalography. *Human Brain Mapping, 14*(4), 236-250.
- Koepp, M.J., Hansen, M.L., Pressler, R.M., Brooks, D.J., Brandl, U., Guldin, B., ... Ried, S. (1998). Comparison of EEG, MRI and PET in reading epilepsy: A case report. *Epilepsy Research, 29*(3), 251-257.
- Koizumi, H., Yamashita, Y., Maki, A., Yamamoto, T., Ito, Y., Itagaki, H., & Kennan, R. (1999). Higher-order brain function analysis by trans-cranial dynamic NIRS imaging. *Journal of Biomedical Optics, 4*(4), 403-413.
- Koutroumanidis, M., Koepp, M.J., Richardson, M.P., Camfield, C., Agathonikou, A., Ried, S., ... Panayiotopoulos, C.P. (1998). The variants of reading epilepsy: A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain, 121*(8), 1409-1427.
- Kovelman, I., Shalinsky, M.H., Berens, M.S., & Petito, L.A. (2008). Shining new light on the brain's "bilingual signature": A functional near infrared spectroscopy investigation of semantic processing. *Neuroimage, 39*(3), 1457-1471.
- Kuçük, N., Yigit, A., Ibis, E., Aras, G., Sener, H.O., & Mutluer, N. (1999). Functional imaging in reading epilepsy: A case report. *Annals of Nuclear Medicine, 13*(5), 355-356.
- Kurland, J., Cortes, C.R., Wilke, M., Sperling, A.J., Lott, S.N., Tagamets, M.A., ... Friedman, R.B. (2008). Neural mechanisms underlying learning following semantic mediation treatment in a case of phonological alexia. *Brain Imaging and Behavior, 2*(3), 147-162.
- Lambon Ralph, M.A., Ellis, A.W., & Franklin, S. (1995). Semantic loss without surface dyslexia. *Neurocase, 1*(4), 363-369.

- Liebert, A., Wabnitz, H., Steinbrink, J., Moller, M., Macdonald, R., Rinneberg, H., ...Obrig, H. (2005). Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. *Neuroimage*, *24*(2), 426-435.
- Liu, K.R., Borrett, D.S., Cheng, A., Gasparro, D., & Kwan, H.C. (2008). Near-infrared spectroscopy study of language activated hyper- and hypo-oxygenation in human prefrontal cortex. *International Journal of Neuroscience*, *118*(5), 657-666.
- Lo, Y.L., Zhang, H.H., Wang, C.C., Chin, Z.Y., Fook-Chong, S., Gabriel, C., & Guan, C.T. (2009). Correlation of near-infrared spectroscopy and transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in overt reading and musical tasks. *Motor Control*, *13*(1), 84-99.
- Maillard, L., Vignal, J.P., Raffo, E., & Vespignani, H. (2010). Bitemporal form of partial reading: Further evidence for an idiopathic localization-related syndrome. *Epilepsia*, *51*(1), 165-169.
- Marshall, J.C., & Newcombe, F. (1973). Patterns of paralexia: A psycholinguistic approach. *Journal of Psycholinguistic Research*, *2*(3), 175-199.
- Mayer, T., & Wolf, P. (1999). Reading epilepsy: Clinical and genetic background. Dans S. Berkovic, P. Genton, C. Marescaux & F. Picard (Éds), *Genetics of focal epilepsies: Clinical aspects and molecular Biology* (p. 159-167). Londres, Royaume-Uni: John Libbery Eurotext.
- Mechelli, A., Crinion, J.T., Long, S., Friston, K.J., Lambon-Ralph, M.A., Patterson, K., ...Price, C.J. (2005). Dissociating reading processes on the basis of neuronal interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(11), 1753-1765.
- Mechelli, A., Friston, K.J., & Price, C.J. (2000). The effects of presentation rate during word and pseudoword reading: A comparison of PET and fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(Suppl. 2), 145-156.
- Mechelli, A., Gorno-Tempini, M.L., & Price, C.J. (2003). Neuroimaging studies of word and pseudoword reading: Consistencies, inconsistencies, and limitations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*(2), 260-271.

- Mesri, J.C., & Pagano, M.A. (1987). Reading epilepsy. *Epilepsia*, 28(3), 301-304.
- Miyamoto, A., Takahashi, S., Tokumitsu, A., & Oki, J. (1995). Ictal HMPAO single photon emission computed tomography findings in reading epilepsy in a Japanese boy. *Epilepsia*, 36(11), 1161-1163.
- Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., ...Watanabe, E. (2012). Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language*, 121(3), 185-193.
- Noppeney, U., Price, C.J., Duncan, J.S., & Koepp, M.J. (2005). Reading skills after left anterior temporal lobe resection: an fMRI study. *Brain*, 128(6), 1377-1385.
- Nguyen, D.K., Tremblay, J., Pouliot, P., Vannasing, P., Florea, O., Carmant, L., ...Lassonde, M. (2012). Non-invasive continuous EEG-fNIRS recording of temporal lobe seizures. *Epilepsy Research*, 99(1-2), 112-126.
- Nguyen, D.K., Tremblay, J., Pouliot, P., Vannasing, P., Florea, O., Carmant, L., ...Lassonde, M. (submitted). Non-invasive continuous EEG-fNIRS recording of frontal lobe seizures. *Epilepsia*.
- Obrig, H., Rossi, S., Telkemeyer, S., & Wartenburger, I. (2010). From acoustic segmentation to language processing: Evidence from optical imaging. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2(13), 1-12.
- Op de beeck, M., Legros, B., Gaspard, N., Bourguignon, M., Jurysta, F., van Bogaert, P., ...De Tiège, X. (2011). Supplementary motor cortex involvement in reading epilepsy revealed by magnetic source imaging. *Epilepsia*, 52(5), 31-34.
- Ota, T., Kamada, K., Kawai, K., Yumoto, M., Aoki, S., & Saito, N. (2011). Refined analysis of complex language representations by non-invasive neuroimaging techniques. *British Journal of Neurosurgery*, 25(2), 197-202.
- Paquette, N., Gonzalez-Frankenberger, B., Vannasing, P., Tremblay, J., Florea, O., Béland, R., ...Lassonde, M. (2010). Lateralization of receptive language function using near infrared spectroscopy. *Neuroscience and Medicine*, 1(2), 64-70.
- Patterson, K.E., Coltheart, M., & Marshall, J.S. (1985). *Surface dyslexia*. New Jersey, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

- Paulesu, E., McCrory, E., Fazio, F., Menoncello, L., Brunswick, N., Cappa, S.F., ...Frith, U. (2000). A cultural effect on brain function. *Nature Neuroscience*, 3(1), 91-96.
- Pegna, A.J., Picard, F., Mortory, M.D., Vuilleumier, P., Seeck, M., Jallon, P., & Landis, T. (1999). Semantically-triggered reading epilepsy: An experimental case study. *Cortex*, 35(1), 101-111.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M., & Raichle, M.E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 18(331), 585-589.
- Price, C.J. (2000). The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 197(3), 335-359.
- Price, C.J., Howard, D., Patterson, K., Warburton, E.A., Friston, K.J., & Frackowiak, S.J. (1998). A functional neuroimaging description of two deep dyslexic patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(3), 303-315.
- Price, C.J., McCrory, E., Noppeney, U., Mechelli, A., Moore, C.J., Bigio, N., & Devlin, J.T. (2006). How reading differs from object naming at the neuronal level. *Neuroimage*, 29(2), 643-648.
- Quaresima, V., Bisconti, S., & Ferrari, M. (2012). A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults. *Brain and Language*, 121(2), 79-89.
- Radhakrishnan, K., Silbert, P.L., & Klass, D.W. (1995). Reading epilepsy: An appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*, 118(Pt 1), 75-89.
- Ramani, V. (1998). Reading epilepsy. *Advances in Neurology*, 75, 241-262.
- Rapp, B., & Hsieh, L. (2002). *Functional magnetic resonance imaging the cognitive components of the spelling process*. Communication présentée au Cognitive Neuroscience Society Meeting, San Fransisco, CA.
- Rapp, B., & Lipka, K. (2011). The literate brain: The relationship between spelling and reading. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(5), 1180-1197.

- Roeltgen, D.P., & Heilman, K.M. (1984). Lexical agraphia: Further support for the two strategy hypothesis of linguistic agraphia. *Bain*, 107(3), 811-827.
- Sakatani, K., Lichty, W., Xie, Y., Li, S., & Zuo, H. (1999). Effects of aging on language-activated cerebral blood oxygenation changes of the left prefrontal cortex: Near infrared spectroscopy study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 8(6), 398-40.
- Sakatani, K., Xie, Y., Lichty, W., Li, S., & Zuo, H. (1998). Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients: A near infrared spectroscopy study. *Stroke*, 29(7), 1299-1304.
- Salek-Haddadi, A., Mayer, T., Hamandi, K., Symms, M.R., Josephs, O., Fluegel, D., ...Koepp, M. (2009). Imaging seizure activity: A combined EEG/EMG-fMRI study in reading epilepsy. *Epilepsia*, 50(2), 256-264.
- Seghier, M.L., Lee, H.L., Schofield, T., Ellis, C.L., & Price, C.J. (2008). Inter-subject variability in the use of two different neuronal networks for reading aloud familiar words. *Neuroimage*, 42(3), 1226-1236.
- Seidenberg, M.S., & McClelland, J.L. (1989). A distributed, developmental model of word recognition and naming. *Psychological Review*, 96(4), 523-568.
- Shmuel, A., Yacoub, E., Pfeuffer, J., van de Moortele, P.F., Adriany, G., Hu, X., & Ugurbil, K. (2002). Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*, 36(6), 195-1210.
- Simos, P.G., Pugh, K., Mencl, E., Frost, S., Fletcher, J.M., Sarkari, S., & Papanicolaou, A.C. (2009). Temporal course of word recognition in skilled readers: A magnetoencephalography study. *Behavioural Brain Research*, 197(1), 45-54.
- Strangman, G., Boas, D.A., & Sutton, J.P. (2002). Non-invasive neuroimaging with near-infrared light. *Biological Psychiatry*, 52(7), 679-693.

- Tamura, M., Hoshi, Y., & Okada, F. (1997). Localized near-infrared spectroscopy and functional optical imaging of brain activity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B – Biological Sciences*, 352(1354), 737-742.
- Temple, C. (1997). *Developmental cognitive neuropsychology*. Sussex, Royaume-Uni: Psychology Press.
- Temple, C.M., & Marshall, J.C. (1983). A case study of developmental phonological dyslexia. *British Journal of Psychology*, 74(4), 517-533.
- Thivard, L., Hombrouck, J., Tézanas-du Montcel, S., Delmaire, C., Cohen, L., Samson, S., ...Lehéricy, S. (2005). Productive and perceptive language reorganization in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 24(3), 841-851.
- Tsapkini, K., Vindiola, M., & Rapp, B. (2011). Patterns of brain reorganization subsequent to left fusiform damage : fMRI evidence from visual processing of words and pseudowords, faces and objects. *Neuroimage*, 55(3), 1357-1372.
- Vartiainen, J., Liljestrom, M., Koskinen, M., Renvall, H., & Salmelin, R. (2011). Functional magnetic resonance imaging blood oxygenation level-dependent signal and magnetoencephalography evoked responses yield different neural functionality in reading. *The Journal of Neuroscience*, 31(3), 1048-1058.
- Vigneau, M., Beaucoisin, V., Herve, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., ...Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30(4), 1414-1432.
- Vigneau, M., Jobard, G., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2005). Word and nonword reading: What role for the Visual Form Area? *Neuroimage*, 27(3), 694-705.
- Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L., & Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neuroscience Letters*, 154(1-2), 101-104.
- Warrington, E.K., & Shallice, T. (1980). Word-form dyslexia. *Brain*, 103(1), 99-112.
- Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, H., & Mayanagi, Y. (1998). Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neuroscience Letters*, 256(1), 49-52.

- Watson, N.F., Dodrill, C., Farrell, D., Holmes, M.D., & Miler, J.W. (2004). Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: Comparison with the intracarotid amobarbital procedure. *Seizure*, *13*(6), 399-402.
- Wilson, S.M., Brambati, S.M., Henry, R.G., Handwerker, D.A., Agosta, F., Miller, B.L., ...Gorno-Tempini, M.L. (2009). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain*, *132*(1), 71-86.
- Wolf, P. (1992). Reading epilepsy. Dans J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, F.E. Dreyfuss, A. Perret & P. Wolf (Éds.), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (p.281-298). Londres: Royaume-Uni: John Libbey Eurotext.
- Wolf, P., Mayer, T., & Reker, M. (1998). Reading epilepsy: Report of five new cases and further considerations on the pathophysiology. *Seizure*, *7*(4), 271-279.
- Wydell, T.N., Vuorinen, T., Helenius, P., & Salmelin, R. (2003). Neural correlates of letter-string length and lexicality during reading in a regular orthography. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*(7), 1052-1062.
- Yamamoto, T., & Kato, T. (2002). Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: A new theoretical explanation. *Physics in Medicine and Biology*, *47*(7), 1121-1141.
- Zhang, Z., Li, T., Zheng, Y., Luo, Q., Song, R., & Gong, H. (2006). Study the left prefrontal cortex activity of Chinese children with dyslexia in phonological processing by NIRS. *Proceedings of SPIE*, *6078*(1), 513-518.
- Ziegler, J.C., Castel, C., Pech-Georgel, C., George, F., Alario, F.X., & Perry, C. (2008). Developmental dyslexia and the dual route model of reading: Simulating individual differences and subtypes. *Cognition*, *107*(1), 151-178.