

Sommaire

<i>Remerciements</i>	1
Communication en rapport avec la thèse	3
Sommaire	5
Introduction	7
1. Généralités.....	8
1.1. Définition de la catégorisation	8
1.2. Importance de la catégorisation.....	9
2. Bases cérébrales de la catégorisation – la théorie	11
2.1. Bases cérébrales de la perception sensorielle.....	11
2.2. Accès aux représentations sémantiques ou concepts	12
2.3. Les processus contrôlés.....	24
2.4. Résumé des bases cérébrales de la catégorisation.....	30
3. Revue des études scientifiques évaluant les bases cérébrales de la catégorisation	31
3.1. Imagerie fonctionnelle chez le sujet sain	31
3.2. Etudes chez l’animal	34
3.3. Apport de la neuropsychologie	35
4. Objectifs et plan général de la thèse	40
PARTIE 1: Difficultés de catégorisation des patients frontaux	41
1. Introduction	41
2. Etude de la catégorisation chez les patients	44
2.1. Article 1	44
2.2. Méthodes et Résultats complémentaires	73
3. Discussion	75
PARTIE 2 : Bases cérébrales de la catégorisation	79
1. Etude d’IRM fonctionnelle.....	79
1.1. Introduction	79
1.2. Article 2.....	79
1.3. Discussion	96
2. Etude avec stimulation magnétique transcranienne (non publiée).....	98
2.1. Méthode.....	98
2.2. Résultats	100
2.3. Discussion	101
3. Etude VBM	102
3.1. Introduction	102
3.2. Article 3.....	103
3.3. Discussion et résultats complémentaires non publiés	138
PARTIE 3 : Bases neurales des processus automatiques	144
1. Introduction	144
2. Objectifs	146
3. Matériel et méthode.....	146
3.1. Participants	146
3.2. Paradigme d’amorçage sémantique.....	147
3.3. Déroulement du protocole.....	150
3.4. Conception du paradigme.....	151
3.5. Analyses	152
4. Résultats	154
4.1. Résultats condition <i>Implicite</i>	154

4.2. Résultats condition <i>Explicite</i>	156
5. Discussion et Perspectives	157
Résumé des résultats principaux de la thèse	159
Partie 1. Difficultés de catégorisation des patients frontaux	159
Partie 2. Bases cérébrales de la catégorisation	159
Partie 3. Bases neurales des processus automatiques.....	160
Discussion Générale.....	161
1. Cortex Préfrontal et catégorisation.....	161
1.1. Bases cérébrales de l'abstraction.....	161
1.2. Bases cérébrales de la détection de similitudes.....	163
2. Régions temporales antérieures et catégorisation	170
2.1. RTA et sémantique.....	170
2.2. Gradient d'abstraction dans les RTA	170
2.3. Latéralisation des RTA.....	172
2.4. RTA et Catégorisation automatique	173
3. Synthèse	175
Conclusions et perspectives	176
Bibliographie.....	177
Table des illustrations.....	192
Table des tableaux	193
Abréviations	194

Introduction



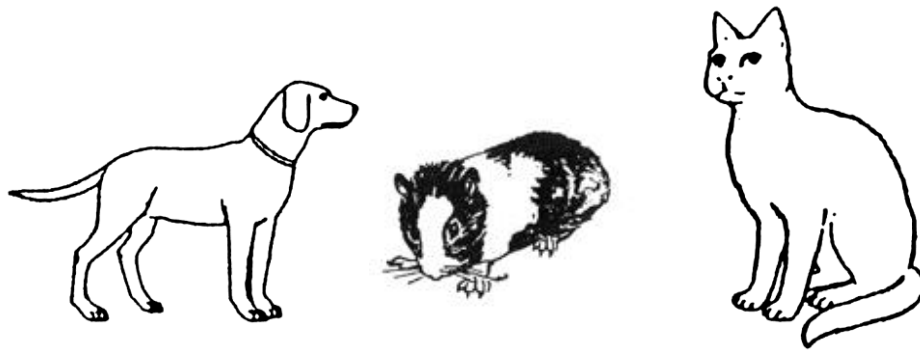
Vous n'avez jamais vu cette photo, et pourtant, vous identifiez instantanément qu'il s'agit d'un animal appartenant à la catégorie *chat*. Sans la catégorisation pour réduire la quantité d'information et la généraliser, nous serions confrontés à une quantité d'information à laquelle nous ne pourrions pas faire face (Luo et al. 2005), telle que les millions de pixels qui constituent cette photo.

La catégorisation permet de réduire la complexité des afférences sensorielles et traiter une information réduite à des caractéristiques pertinentes. Ainsi, en quelques instants, nous pouvons identifier le contenu de cette photo et savoir ce que l'on peut attendre de cet animal. En le catégorisant comme étant un chat, nous savons qu'il s'agit d'un mammifère, qui miaule et ronronne, qui aime le lait, que l'on peut caresser, mais qui peut sortir ses griffes...

1. Généralités

1.1. Définition de la catégorisation

On peut définir la catégorisation comme l'opération mentale qui permet de classer les objets et les événements.



Ces trois dessins ont une forme très différente, mais nous pouvons les catégoriser comme étant des animaux domestiques. En les catégorisant ainsi, nous pouvons en extraire les propriétés communes : ces sont des animaux vertébrés qui peuvent cohabiter avec l'homme et lui tenir compagnie.

La catégorisation est la capacité à grouper des stimuli qui sont physiquement distincts sur la base de caractéristiques communes. Le processus de catégorisation constitue une transition entre une analyse sensorielle et un niveau cognitif plus élevé (Freedman et al. 2001). C'est un processus mental adaptatif qui permet le stockage organisé de l'information en mémoire et la récupération efficace de cette information. La catégorisation permet de répondre avec familiarité à une infinité d'exemplaires d'une catégorie, sans les avoir jamais rencontrés (Murphy 2002). Cela constitue une économie cognitive pour la perception, l'action et la mémoire. Cette opération est à la base de la construction de notre connaissance sur le monde (Cohen and Lefebvre 2005).

On peut classer les objets de notre environnement principalement de trois manières :

- Sur la base de la ressemblance physique des objets, telles que la forme ou la couleur: il s'agit de la *catégorisation perceptuelle*.
- Sur la base d'un contexte commun, tel qu'un chien et une niche, ou une scie et un tronc d'arbre. Le lien entre les items peut être d'ordre contextuel : c'est-à-dire qu'on

les trouve souvent ensembles, ou d'ordre fonctionnel : on a besoin de l'un pour utiliser l'autre. On parle de la *catégorisation thématique* ou associative (Sass et al. 2009).

- Sur la base de propriétés communes : il s'agit de la *catégorisation taxonomique* ou conceptuelle. Au sein des catégories taxonomiques, on distingue différents niveaux hiérarchiques : le niveau de base (ex : chat/chien/cochon d'inde), le niveau super-ordonné (ex : animaux ou mammifères) et le niveau infra-ordonné (ex : chat persan / chat de gouttière etc...) (Cf. Figure 1). La définition de ce niveau dépend de l'expertise du sujet. Ainsi, pour quelqu'un qui a une connaissance très développée des chats, la race peut passer d'un niveau infra-ordonné à niveau de base. Par conséquent, il est difficile de généraliser à tous les individus le niveau hiérarchique de catégorisation et fournir une hiérarchie universelle.

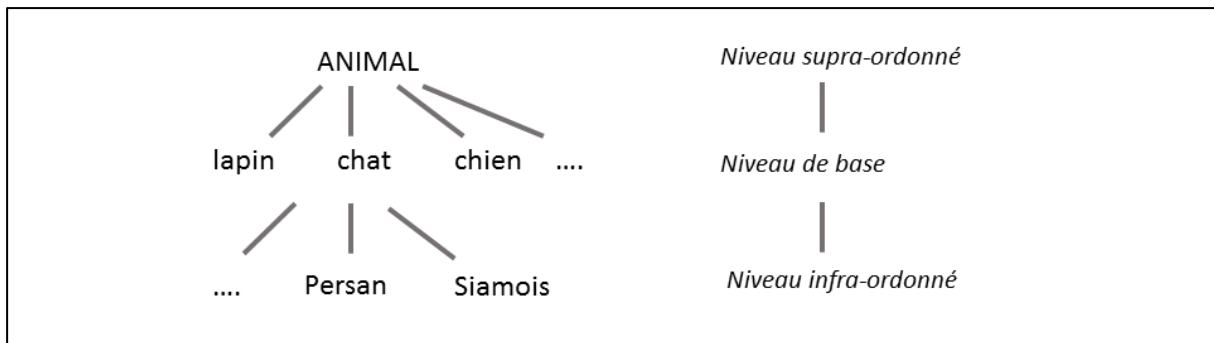


Figure 1. Hiérarchisation de la catégorisation taxonomique.

1.2. Importance de la catégorisation

La catégorisation est un processus crucial dans de nombreuses situations et opérations cognitives, telle que *la survie dans le monde animal*. Pour reconnaître une situation comme dangereuse, les animaux doivent associer cette situation à une autre situation dangereuse rencontrée précédemment. Cette généralisation de deux situations en apparence différentes nécessite une catégorisation. Cela leur permettra de fournir la réaction comportementale adaptée telle que la fuite par exemple.

Chez l'homme, la catégorisation est également indispensable pour *l'apprentissage*. Les enfants apprennent de nouveaux concepts en catégorisant les objets qui se ressemblent ou qui ont des propriétés identiques (Gelman and Meyer 2011). Ainsi, dès l'âge de 2 mois, les bébés ont la capacité à former des catégories perceptuelles, basées sur les ressemblances physiques des

objets, telles que la forme ou la couleur (Quinn et al. 1993; Behl-Chadha 1996). Ils peuvent ainsi former des catégories à un niveau basique (ex : chat, chien, chaise, fauteuil), ou à un niveau plus global (ex ; animaux, véhicules). A partir de l'âge de 12 à 18 mois, ils associent des items ayant un ou plusieurs liens sur la base de relations contextuelles (catégories thématiques), comme un chien et un os, ou sur la base de propriétés communes (catégories taxonomiques) comme un chat et un chien (Bonthoux and Blaye 2007). Cette catégorisation s'enrichit progressivement. Elle est étroitement liée à l'apprentissage du langage (Westermann and Mareschal 2014). Il s'agit aussi d'un objectif pédagogique fondamental de l'école maternelle (Cèbe et al. 2004), afin de permettre aux enfants d'avoir une pensée structurée. En effet, la catégorisation est à la base de toute forme de pensée structurée et de raisonnement.

La catégorisation est nécessaire pour le *raisonnement abstrait et la résolution de problèmes*. Par exemple, le raisonnement par analogie, qui est défini comme la capacité à trouver des similitudes entre des représentations mentales différentes, dépend de la capacité à détecter une régularité, une similitude, entre des éléments dissimilaires. Le raisonnement par analogie est indispensable pour nos capacités de raisonnement, de résolution de problème et de pensée abstraite (Kotovsky and Gentner 1996; French 2002).

Les capacités de catégorisation sont également corrélées au *quotient intellectuel*, et des tests de catégorisation sont inclus dans l'évaluation du quotient intellectuel chez l'enfant et l'adulte (*WISC-IV Administration and Scoring Manual* 2003; Wechsler 2008).

Dans le cadre de cette thèse, nous étudierons les bases cérébrales de la catégorisation thématique et taxonomique, qui peuvent être groupées selon le terme de catégorisation sémantique. Nous discuterons également des bases cérébrales de la catégorisation perceptuelle. Nous n'aborderons pas les bases cérébrales des apprentissages de catégories (*category learning* en anglais).

2. Bases cérébrales de la catégorisation – la théorie

La catégorisation implique plusieurs opérations cognitives distinctes (Hugdahl et al. 1999; Seger and Peterson 2013). On peut distinguer trois types de processus cognitifs. Tout d'abord, pour catégoriser, il faut percevoir les items à catégoriser. Cela implique des processus ascendants dits "bottom-up". Il s'agit de l'utilisation des informations provenant des organes sensoriels et l'analyse de l'environnement sur la base de ces informations. Il faut ensuite identifier les items à catégoriser, en accédant aux connaissances sémantiques. Les connaissances sémantiques, ou mémoire sémantique, c'est l'ensemble des représentations conceptuelles dont nous disposons sur le monde et sur nous-même (Tulving 1972). Nous verrons donc quels sont les mécanismes cérébraux permettant l'accès au sens et à la connaissance. Enfin, il faut des exercer un contrôle permettant de sélectionner et manipuler les informations, ce qui repose sur des processus de type "top-down", c'est-à-dire des processus qui utilisent les connaissances sur l'environnement et influencent la perception. Dans ce chapitre, nous allons décrire les connaissances actuelles et théories sur les bases cérébrales de ces trois opérations cognitives (c'est-à-dire perception, connaissance sémantique et contrôle cognitif).

2.1. Bases cérébrales de la perception sensorielle

Les bases cérébrales de la perception sensorielle sont assez bien connues. Ainsi, si nous reprenons l'exemple du chat, nous connaissons les régions cérébrales qui sont impliquées dans la perception d'un chat (Cf. Figure 2).

Tout d'abord, il y a *le système visuel*, qui nous permet de traiter l'information visuelle, comme par exemple la forme du chat, sa couleur, sa position, ses mouvements... les régions cérébrales qui permettent le traitement de ces informations sont occipito-temporales postérieures (on parle de la voie ventrale) pour la forme et la couleur et occipito-pariétales (on parle de la voie dorsale) pour la position dans l'espace et les mouvements. C'est notamment la région occipitale V5 qui est recrutée pour la détection du mouvement (Mishkin et al. 1983; Milner and Goodale 1993).

Il y a également *le système sensitif*: le chat est doux, mais peut griffer, cela implique le cortex sensitif primaire. Un chat évoque des *émotions positives ou négatives*, (par exemple : « je n'aime pas les chats »), ce qui implique l'amygdale, le striatum ventral et le cortex orbitofrontal (Davidson et al. 1999; Sander and Scherer 2009).

On peut l'entendre, il miaule, et cela passe par le cortex auditif primaire ou gyrus de Heschl. Il y a des éléments verbaux en rapport avec le mot « chat »: la perception auditive implique le gyrus de Heschl, mais la compréhension du mot *chat* implique l'aire de Wernicke. La lecture du mot *chat* implique également le gyrus fusiforme au niveau de la région de la forme visuelle du mot (Dehaene and Cohen 2011).

Enfin, lorsque nous voyons un chat, nous pouvons l'attraper ou le caresser, cela implique le cortex moteur et prémoteur. Nous pouvons aussi l'appeler, cela implique l'aire de Broca (Broca 1861) (Cf. Figure 2a).

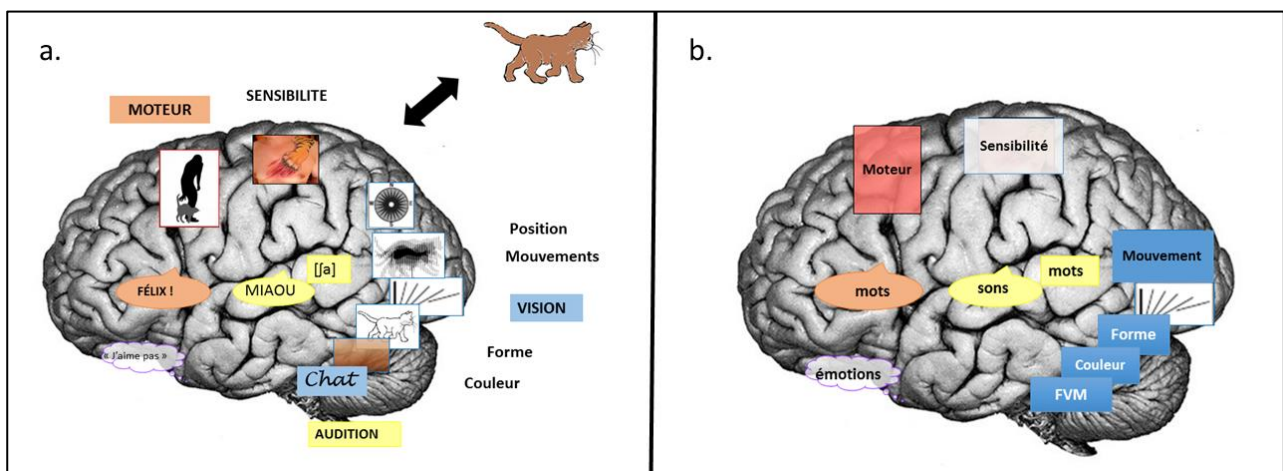


Figure 2. Régions cérébrales impliquées dans la perception et l'interaction.

2a. Régions cérébrales permettant la perception du chat. 2b. Généralisation à la perception de tout objet.

Les différentes régions impliquées dans la perception et l'interaction avec un chat sont les mêmes pour les autres animaux, objets, et pour le traitement sensori-moteur et émotionnel de notre environnement en général (Figure 2b).

2.2. Accès aux représentations sémantiques ou concepts

Les bases cérébrales de la connaissance sémantique sont moins bien connues. Il s'agit pourtant d'une question fondamentale : comment la connaissance dont nous disposons sur le monde est-elle codée dans le cerveau ? Plusieurs modèles sont proposés actuellement. Nous allons décrire les plus influents de ces modèles.

2.2.1. Modèles de la cognition incarnée

De nombreux travaux montrent que le codage de la connaissance repose sur un réseau distribué, impliquant les régions sensorielles, émotionnelles et motrices. Lorsque ces régions sont lésées, il y a une perte de la capacité à identifier les objets de l'environnement à travers la modalité sensorielle concernée, on parle d'agnosie. Par exemple, un patient ayant une agnosie visuelle suite à des lésions bilatérales occipito-temporales ne peut pas reconnaître un chat par la vision, mais il peut l'identifier par le toucher ou le miaulement (Denise et al. 2008). Cependant, l'argument principal pour dire que les régions sensorimotrices codent la connaissance ne vient pas des patients agnosiques mais de l'imagerie fonctionnelle, démontrant l'activation des régions sensorimotrices primaires et des régions associatives unimodales pendant le traitement conceptuel de mots concrets. Par exemple, Simmons et collaborateurs (Simmons et al. 2007) ont montré en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), que les régions cérébrales activées lors de l'évocation lexicale des couleurs (ex : lecture du mot « bleu ») se superposent aux régions cérébrales activées lors de la perception des couleurs (ex : visualisation de la couleur bleue), et ce au sein du gyrus fusiforme gauche. De la même manière, Hauk et collaborateurs (Hauk et al. 2004) ont montré en IRMf que les régions cérébrales activées pour la lecture de mots en rapport avec un mouvement des pieds (ex: « sauter »), des mains (« écrire »), ou du visage (« mâcher ») activent le cortex moteur et prémoteur selon l'organisation somatotopique de l'homunculus. Ces activations cérébrales se superposent à celles observées lors des mouvements de ces mêmes régions du corps. Cette étude suggère que les régions motrices sont impliquées pour le traitement conceptuel des mots en rapport avec le mouvement. Pour une revue sur les activations cérébrales spécifiques des régions sensori-motrices pendant la lecture de mots, on peut consulter la revue de (Binder and Desai 2011) dont les résultats sont présentés Figure 3.

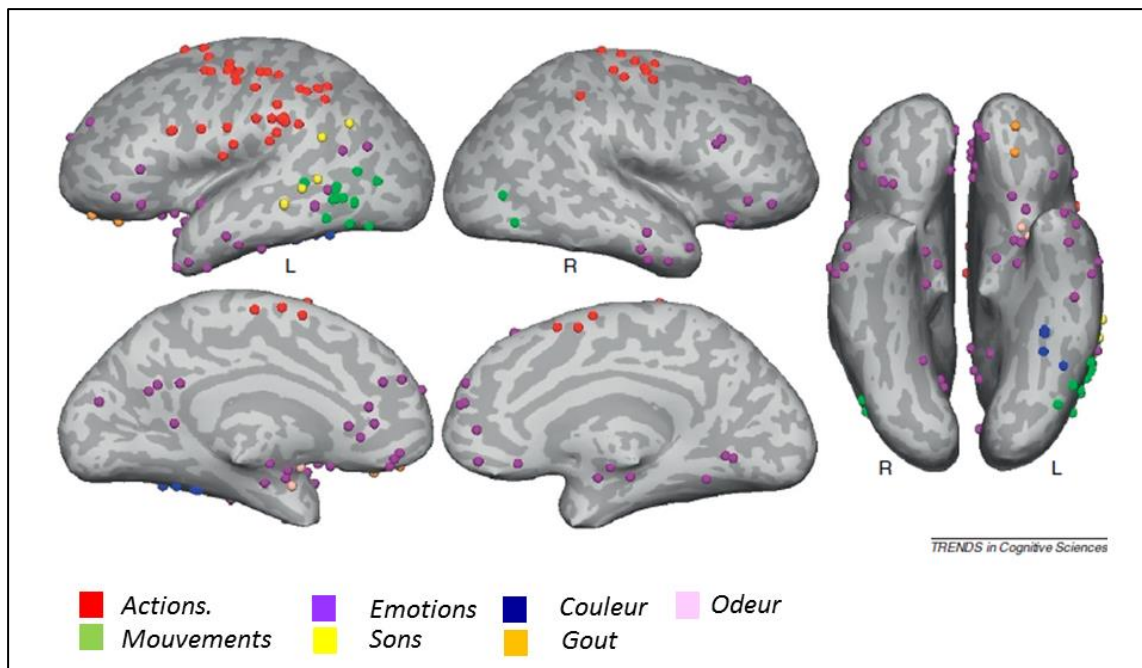


Figure 3. Métaanalyse de 38 études d'imagerie fonctionnelle sur la compréhension du langage, adapté de Binder 2011.

Dans cette figure, les pics d'activations de 38 études d'imagerie fonctionnelle (PET ou IRMf) ont été représentés pour évaluer ou est codée la connaissance spécifique d'une modalité. Les auteurs ont inclus les études dans lesquelles un matériel verbal a été utilisé (lecture ou association de mots). Par exemple pour le son, il s'agissait de lire des mots évoquant un son comme « téléphone » ou « sirène » ou associer un son à un objet ou un animal (ex « miaulement » => « chat »). Les pics d'activation liés à l'action (en rouge) sont à proximité des régions sensori-motrices. Les pics d'activation liés au mouvement (en vert) sont au niveau de la voie visuelle dorsale au niveau des régions temporales postérieures inférolatérales. Les pics d'activation liés aux émotions (en violet) au niveau du cortex temporal antérieur, médial, et du cortex préfrontal orbitaire; l'audition (en jaune) dans les régions temporopariétales et le gyrus temporal supérieur à proximité du cortex auditif; les couleurs (en bleu) dans le gyrus fusiforme, le goût (en orange) dans le cortex frontal orbitaire, et l'odorat (en rose) au niveau du cortex prépiriforme dans les aires olfactives.

L'ensemble de ces données suggère que ce sont les régions sensori-motrices qui codent la connaissance sémantique, ou en d'autres termes, les concepts. On parle de cognition distribuée ou cognition incarnée (Barsalou 1999; Pulvermüller 1999; Tyler and Moss 2001; Martin 2007). Certains auteurs critiquent ces modèles de cognition incarnée et proposent que les activations observées en imagerie fonctionnelle ne sont pas le reflet du traitement sémantique mais plutôt le reflet des activations secondaires à une imagerie mentale ou à une préparation de l'action (Meteyard et al. 2012). En effet, la faible résolution temporelle de l'IRM fonctionnelle ne permet pas de préciser si ces activations font partie du traitement sémantique ou sont secondaires à la compréhension du concept. Face à ces critiques, les données d'électrophysiologie nous apportent des éléments de réponse, car si les activations étaient le

reflet d'un traitement post-lexical, elles devraient apparaître tardivement. Plusieurs études utilisant des mots en rapport avec l'action montrent des activations 100 à 200 ms après l'apparition du mot, c'est à dire très tôt (Pulvermüller et al. 2005; Hoenig et al. 2008). Par exemple, l'équipe de Pulvermüller a utilisé la magnétoencéphalographie dont la résolution temporelle est beaucoup plus importante que celle de l'IRMf, et a montré la présence d'activations cérébrales du cortex moteur lors de la lecture de verbes, survenant dès 150 à 200 ms après l'apparition du mot. Cela est très tôt et suggère que ces activations font partie du traitement du sens du mot. Il y a donc beaucoup de données soutenant le modèle de la cognition incarnée.

Selon ce modèle, de nombreuses régions cérébrales distribuées sont impliquées dans la connaissance d'un item, comme par exemple, le chat. Pourtant, nous arrivons à avoir une représentation cohérente du chat. Deux mécanismes peuvent être proposés pour expliquer cette cohérence:

- L'existence d'interconnexions entre les sous-systèmes. Ces interconnexions se développeraient en fonction des corrélations d'activation pendant l'apprentissage. Ainsi, des connexions d'assemblées de neurones vont se former quand les neurones de différentes régions corticales sont souvent activés en même temps. Ce sont ces connexions qui, selon Pulvermüller, expliquent la mise en place de réseaux fonctionnels distribués grâce auxquels l'information peut être traitée rapidement et de manière cohérente (Pulvermüller 1999). Ce serait donc les sous-systèmes d'attributs sémantiques modalité-spécifiques distribués (c'est-à-dire les régions sensorimotrices) et les connexions entre elles qui constitueraient la base de la connaissance.
- Une autre explication, non exclusive, pourrait être la synchronisation neurale dans une bande de fréquence. Cela a été montré chez l'animal dans le système visuel (Roelfsema et al. 1997; Singer 2011), mais également chez l'homme notamment chez les patients épileptiques ayant des électrodes intracrâniennes implantées pour le bilan pré-chirurgical de leur épilepsie. Par exemple, Gaillard et ses collaborateurs (Gaillard et al. 2009) ont montré une augmentation des synchronies de phases (c'est-à-dire synchronie entre les pics d'activité neuronale) lors de la perception consciente d'un mot en comparaison à la présentation du même mot pendant la même durée mais avec un masquage ne permettant sa perception consciente. Cette synchronie était observée dans les fréquences bêta, entre les paires d'électrodes distantes. Cette synchronisation d'activité entre des neurones distants les uns des autres pourrait expliquer que nous ayons une représentation cohérente des concepts.

2.2.2. Critique des modèles de cognition incarnée

Il y a de forts arguments pour penser que les régions sensori-motrices et émotionnelles sont impliquées dans le codage de la connaissance, mais plusieurs arguments vont contre les modèles de cognition purement incarnée, et suggèrent que les concepts ne sont pas représentés uniquement dans ou à proximité des régions sensori-motrices.

Tout d'abord, les modèles de cognition incarnée n'expliquent pas où est codée la connaissance la plus abstraite. Par exemple, nous savons que le chat est un mammifère, qu'il est indépendant, mais domesticable. Quel cortex sensoriel peut être impliqué pour le codage de ces éléments de connaissance ? La même question se pose pour des mots plus abstraits tels que « théorie », « vérité » ou « fidélité ».

De plus, le cortex associatif multimodal représente une proportion importante du cerveau, comparativement aux aires sensorielles primaires et associatives unimodales (Saper et al. 2000) (Cf. Figure 4a). C'est à partir de cette observation que certains modèles ont proposé une implication combinée des régions sensorimotrices et de régions corticales associatives multimodales. On peut citer par exemple le modèle d'Antonio Damasio : il a proposé un modèle « hiérarchique distribué » (Damasio 1989) dans lequel les régions du cortex cérébral dites associatives, situées entre les régions unimodales perceptives apparaissent comme des « zones de convergence », permettant l'accès à des représentations abstraites.

A cela s'ajoutent les résultats d'une méta-analyse réalisée à l'aide de la méthode ALE (activation likelihood estimation), regroupant 120 études d'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons ou IRMf) étudiant les bases cérébrales du traitement sémantique. Cette méta-analyse a montré l'implication de plusieurs régions associatives multimodales qui ne sont pas à proximité des régions sensori-motrices, notamment le cortex pariétal inférieur et postérieur, une partie importante du lobe temporal latéral et interne et du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral. Dans cette méta-analyse, les auteurs n'ont inclus que les études ayant une tâche contrôle bien appariée pour la difficulté, le traitement exécutif, et le traitement phonologique. De plus, ils ont sélectionné les études utilisant des mots afin d'être sûr qu'il s'agisse de l'accès au concept et non de la reconnaissance (Binder et al. 2009). Ces régions associatives ou zones de convergences permettraient à nos expériences perceptuelles d'accéder à un niveau de représentation abstrait (Cf Figure 4b).

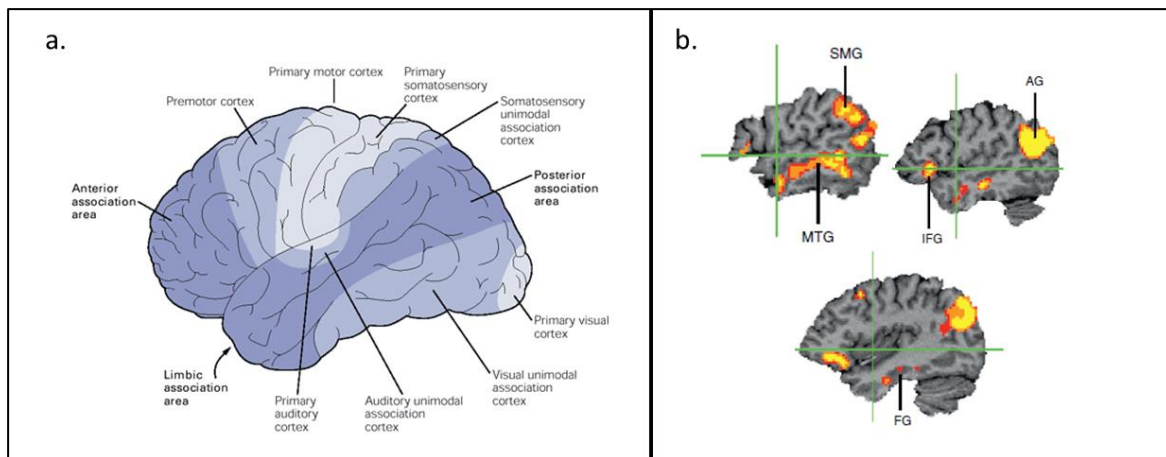


Figure 4. Importance des régions associatives unimodales.

4a. Représentation du cortex sensoriel primaire (en bleu clair), du cortex associatif unimodal (en bleu) et du cortex associatif multimodal (en bleu foncé). Extrait de (Saper et al. 2000). **4b.** Méta-analyse de 120 études d'imagerie fonctionnelles (PET ou IRMf) identifiant les principaux foyers d'activations dans les régions corticales multimodales au cours de l'accès au sens de mots. Adapté de (Binder et al. 2009).

Abréviations : SMG: Gyrus Supra-marginal, MTG : gyrus temporal moyen, AG: gyrus angulaire, IFG: gyrus frontal inférieur, FG: gyrus fusiforme.

Suite à ces résultats, Binder et Desai (Binder and Desai 2011) ont proposé un modèle représenté Figure 5. Dans ce modèle, les régions sensorimotrices et émotionnelles (représentées en jaune) apportent l'expérience sensorielle aux régions de convergence pariétales et temporales (représentées en rouge), qui stockent des représentations plus abstraites sur les objets et événements. Les régions frontales (en bleu) permettent le contrôle et la sélection de l'information, et le cortex cingulaire a un rôle d'interface entre le réseau sémantique et la mémoire épisodique.

Enfin, la neuropsychologie apporte des éléments importants pour comprendre les bases cérébrales de la mémoire sémantique. Il s'agit de l'étude des perturbations cognitives, émotionnelles et des désordres de la personnalité, provoqués par les lésions du cerveau. La neuropsychologie apporte des informations car il y a des pathologies neurologiques qui ne touchent pas les régions sensori-motrices, ni les zones de convergences décrites par Binder, mais qui entraînent une atteinte considérable des connaissances sémantiques.

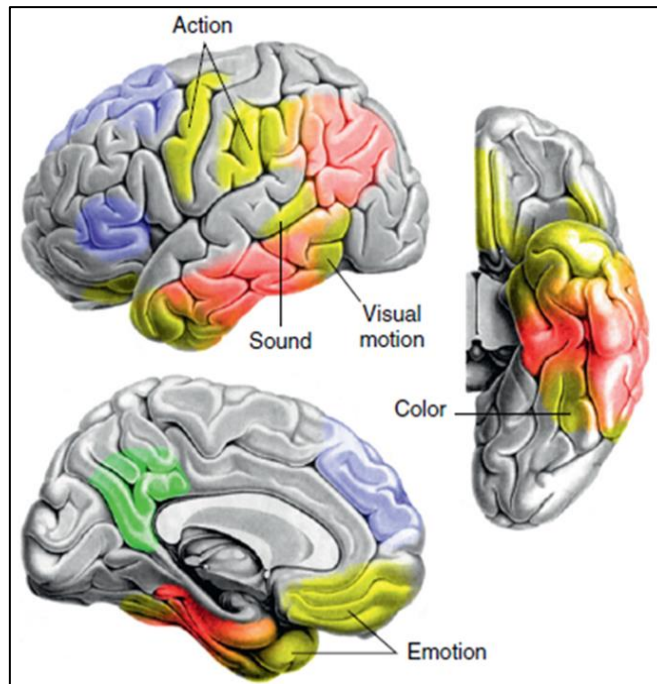


Figure 5. Modèle neuroanatomique du traitement sémantique.

Les régions unimodales traitant les informations sensorielles, motrices et émotionnelles (en jaune) fournissent des informations perceptives aux régions multimodales (cortex temporel et pariétal inférieur, en rouge) stockant des informations de plus en plus abstraites. Le cortex préfrontal (dorso-médian et inférieur, en bleu) exerce un contrôle sur la sélection de l'information accédée en fonction du contexte (influences top-down). Le gyrus cingulaire postérieur et le précuneus (en vert) pourraient jouer un rôle d'interface avec la mémoire hippocampique (encodage en mémoire sémantique). Ces structures sont bilatérales bien que semblant prédominer du côté de l'hémisphère dominant.

2.2.3. Apports de la neuropsychologie

2.2.3.1. Les déficits sémantiques spécifiques d'une catégorie. Le premier apport de la neuropsychologie est l'observation de cas de patients ayant un déficit sémantique ne touchant qu'une seule catégorie d'objet (par exemple, déficit touchant uniquement la connaissance des animaux). Une centaine de patients ayant un déficit « catégorie-spécifique » bien documenté a été rapportée dans la littérature. Ce déficit est survenu le plus souvent dans le cadre de séquelles de méningo-encéphalites herpétiques, mais parfois aussi à la suite d'un accident vasculaire cérébral, d'un traumatisme crânien ou d'une lésion tumorale (pour revue, consulter (Capitani et al. 2003)). Ces patients avaient des lésions qui touchaient différentes régions du cerveau, notamment dans le cortex temporel, pariétal ou occipital. L'observation la plus fréquente est que les patients ayant des lésions temporales antéromédiales (typiquement liées à une méningoencéphalite herpétique) ont des difficultés à identifier les êtres vivants (Ralph et al. 2007), alors que les patients ayant des lésions temporo-pariétales ont plus de perte de

connaissance des objets manipulables (Tranel et al. 1997; Campanella et al. 2010). Ces observations cliniques ont fait poser l'hypothèse qu'il existe des régions cérébrales qui codent spécifiquement certaines catégories, comme par exemple certaines régions pour les objets vivants, et d'autres pour les objets manufacturés (Hillis and Caramazza 1991; Sartori et al. 1993; De Renzi and Lucchelli 1994; Tranel et al. 1997; Capitani et al. 2003). Plusieurs hypothèses alternatives ont été développées. Par exemple, pour expliquer ces déficits catégorie-spécifiques, Warrington a développé l'hypothèse « sensori/fonctionnelle », selon laquelle l'atteinte de la catégorie « animal » résulterait d'une atteinte des régions cérébrales impliquées pour le traitement perceptuel/visuel, alors que le déficit pour la catégorie « objets manipulable » résulterait de lésions des régions motrices (Warrington and Shallice 1984). Globalement, l'explication des déficits catégories-spécifiques a été source de nombreux débats, et la théorie sensori/fonctionnelle a été remise en question pour plusieurs auteurs (Devlin et al. 2002; Martin 2007; Mahon and Caramazza 2009). Nous verrons plus tard (Paragraphe 2.2.3.4.), que le nouveau modèle proposé par Lambon Ralph et ses collaborateurs permet d'expliquer les déficits catégorie-spécifiques d'une manière assez proche de la théorie sensori-fonctionnelle (Ralph et al. 2017).

2.2.3.2. La démence sémantique. Le deuxième apport de la neuropsychologie est la description de la démence sémantique. Cette pathologie neurodégénérative, appartenant au groupe de dégénérescences lobaires fronto-temporales, entraîne une altération massive et relativement isolée de la mémoire sémantique. Elle est liée le plus souvent à l'accumulation intra-cytoplasmique d'une protéine hyperphosphorylée et ubiquitinée, la protéine Tau-DNA binding 43. Cette pathologie a été initialement décrite par Pick au début du 20^{ème} siècle. Elle a suscité l'intérêt des neurologues surtout après la description par Warrington de 3 patients ayant une agnosie visuelle associative, une anomie, et une perte de la compréhension du sens des mots (Warrington 1975). Dans cette pathologie, les patients se plaignent d'une perte du « sens des mots » ou de la « mémoire des mots ». Ils ont à la fois un manque du mot (atteinte expressive) et une atteinte de la compréhension des mots (atteinte réceptive). L'exploration neuropsychologique de ces patients montre une préservation de la mémoire épisodique et autobiographique, et une préservation des capacités phonologiques et syntaxiques. Les patients présentent par contre une altération progressive des capacités de dénomination des objets, avec remplacement par des termes plus génériques tels que « chose » ou « truc ». Ces difficultés de dénomination sont retrouvées quelle que soit la modalité de présentation de l'objet (visuelle,

tactile, verbale, sonore...), et sont associées à une perte progressive des connaissances sur les propriétés des objets. Ces troubles touchent tous les types de concepts : objets manipulables ou non, animaux, concepts abstraits, etc. C'est donc une pathologie qui se manifeste par une altération progressive de la mémoire sémantique. Dans cette pathologie, l'imagerie anatomique par IRM et l'imagerie métabolique par PET montrent qu'il existe un hypométabolisme et une atrophie temporale antérieure d'aggravation progressive, prédominant le plus souvent à gauche (Figure 6). L'atrophie touche le pôle temporal, avec extension au gyrus fusiforme, aux gyri temporaux inférieur, moyen et supérieur, et aux régions hippocampiques. L'hypométabolisme touche les mêmes régions, et est plus précoce et plus étendu que l'atrophie (Gorno-Tempini et al. 2004; Desgranges et al. 2007; Hodges and Patterson 2007; Czarnecki et al. 2008).

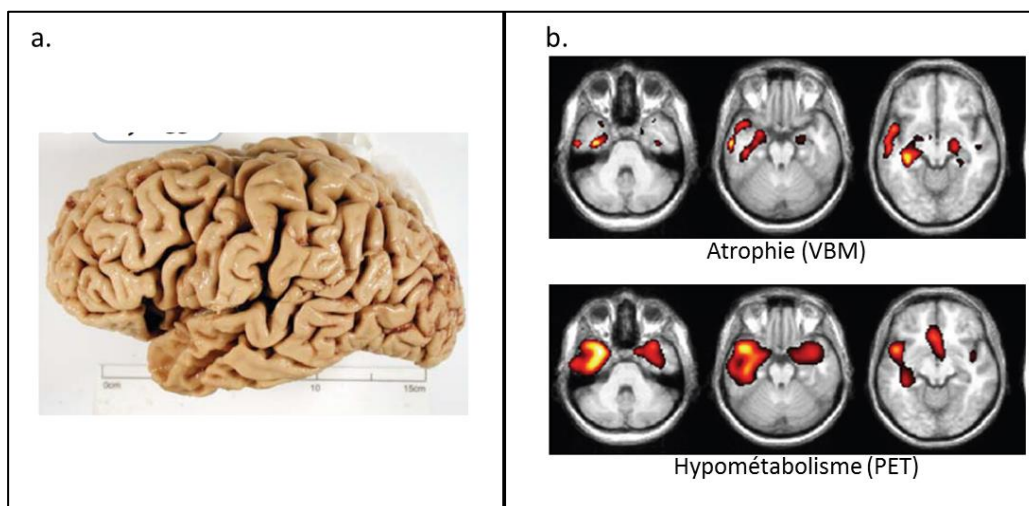


Figure 6. Atteinte cérébrale dans la démence sémantique.

6a. Pièce anatomo-pathologique d'un patient qui avait une démence sémantique. On voit que l'atrophie prédomine au niveau de la région temporale antérieure gauche. Extrait de (Hodges and Patterson 2007).

6b. Etude réalisée avec 10 patients ayant une démence sémantique. L'atrophie, dans ce groupe, prédomine à gauche, et implique le pôle temporal, les gyri temporaux inférieur, moyen et supérieur gauches, avec extension aux régions hippocampiques (hippocampe, gyrus parahippocampique and amygdale). En scintigraphie par émission de positons, l'hypométabolisme touche les mêmes régions mais de manière plus étendue. Adapté de (Desgranges et al. 2007)

2.2.3.3. Modèles de cognition incarnée avec zone de convergence temporale antérieure.

Ces données sur la démence sémantique suggèrent que les régions temporales antérieures jouent un rôle crucial pour le codage de la mémoire sémantique. Il est parfois proposé que ce sont les lésions plus diffuses et touchant les régions temporales postérieures qui expliquent l'atteinte sémantique de la démence sémantique (Martin 2007; Binder and Desai 2011). Contre cette proposition, il faut noter que les patients ayant des lésions focales temporales antérieures liées

à des séquelles de méningo-encéphalite herpétique, de traumatisme crânien, ou liées à une chirurgie de l'épilepsie ont un déficit sémantique comparable à celui de la démence sémantique dans sa nature, bien que souvent moins sévère (Wilson 1997; Noppeney et al. 2007; Lambon Ralph et al. 2012). L'ensemble de ces données de neuropsychologie est donc très en faveur d'un rôle crucial des régions temporales antérieures (RTA) dans la mémoire sémantique. C'est à partir de cela, que Patterson et collaborateurs ont proposé le modèle de cognition incarnée plus « hub », qui est actuellement un des modèles les plus influents. Ainsi, ils ajoutent au modèle de la cognition incarnée une zone de convergence ou *hub* en anglais. Ce hub se situe au niveau latéral et inférieur des RTA (Patterson et al. 2007; Ralph et al. 2017) Cf. Figure 7.

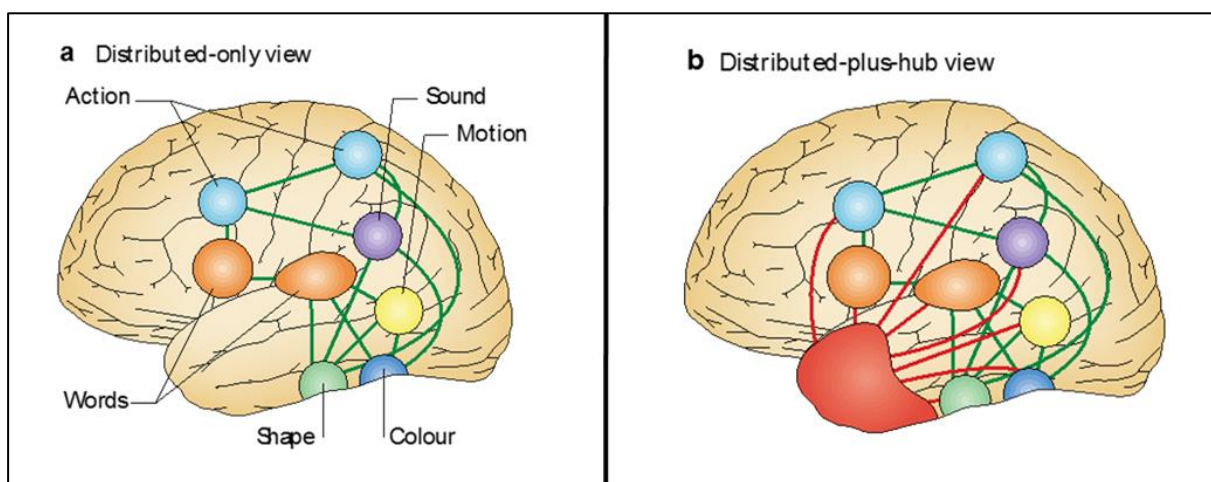


Figure 7. Modèle de la cognition incarnée plus « hub ».

Adapté de (Patterson et al. 2007). **7a.** Modèle de la cognition incarnée (distribuée), suggérant que les régions modalité-spécifiques distribuées dans le cerveau (« spokes ») ainsi que leurs connexions (en vert) constituent le seul réseau sémantique. **7b.** Modèle de la cognition incarnée plus « hub » : les régions modalité-spécifiques sont connectées (en rouge) avec la zone de convergence située au niveau des régions temporales antérieures (en rouge). Cette zone de convergence permet des représentations indépendantes de la tâche et de la modalité de traitement de l'information.

2.2.3.4. Latéralisation et fonction des RTA. Une question actuellement non résolue est l'existence ou non d'une latéralisation du codage de la connaissance et des concepts au sein des RTA. Deux hypothèses principales ont été proposées. Selon la première hypothèse, les RTA droite et gauche auraient des fonctions distinctes et permettraient un codage de la connaissance dépendant de la modalité de traitement de l'information. Ainsi la RTA gauche permettrait le codage de la connaissance verbale, et la RTA droite permettrait le codage de la connaissance visuelle et sensorielle. Les arguments pour cela sont les différences cliniques que l'on observe chez les patients, lorsque l'atteinte prédomine à la RTA droite ou gauche. Ainsi, dans la démence sémantique, lorsque l'atrophie et/ou l'hypométabolisme temporel antérieur

prédomine à gauche, le déficit prédomine pour les tâches verbales, tandis que si l'atteinte des RTA prédomine à droite, le déficit prédomine pour les tâches visuelles (Snowden et al. 2004, 2012; Acres et al. 2009; Butler et al. 2009; Mion et al. 2010), pour revue (Gainotti 2012). Une latéralisation du déficit a également été décrite après chirurgie temporale antérieure pour épilepsie (Drane et al. 2013). Cependant, cette latéralisation au sein des RTA est très controversée actuellement. L'hypothèse alternative est celle d'un codage « amodal » de la connaissance sémantique au sein des RTA, indépendante de la modalité sensorielle, et donc non-latéralisé (Pobric et al. 2007; Pobric, Jefferies, and Ralph 2010; Visser, Jefferies, et al. 2010). Selon la deuxième hypothèse, les RTA permettraient l'activation et l'intégration de l'activation d'autres régions codant la connaissance sémantique (Patterson et al. 2007). Elle permettrait également le stockage de la connaissance sémantique sous forme de codage « amodal » (Rogers et al. 2004).

Plus récemment, un modèle conciliant ces deux aspects a été proposé par Lambon Ralph, sur la base de la connectivité des différentes sous-régions des RTA, et sur la base de résultats d'imagerie fonctionnelle. Ainsi, les portions ventrolatérales des RTA droites et gauches coderaient la connaissance « amodale » et les autres sous-régions des RTA coderaient la connaissance en rapport avec une modalité (sensorielle, motrice, émotionnelle ou verbale), selon un gradient progressif dépendant des connexions avec les régions modalités-spécifiques (Cf. Figure 8). Ce modèle explique la latéralisation des déficits observés chez les patients par les connexions privilégiées avec les régions du traitement verbal à gauche, et visuel à droite. Il explique aussi l'implication des deux RTA (droite et gauche) pour les modalités visuelles et verbales (Ralph et al. 2017). Il permet également de rendre compte des déficits catégorie-spécifique : par exemple une atteinte pariétale responsable de troubles praxiques sera délétère pour la connaissance des propriétés fonctionnelles des objets manipulables et pourra rendre compte d'une atteinte spécifique de la connaissance des objets manufacturés. Ce type d'atteinte a d'ailleurs été reproduit chez des sujets sains à l'aide de la stimulation magnétique transcranienne à visée inhibitrice appliquée sur le cortex pariétal inférieur (Pobric, Jefferies, and Lambon Ralph 2010). Enfin, d'autres fonctions sont proposées par certains auteurs pour les RTA comme par exemple, un rôle motivationnel en rapport avec la proximité des régions émotionnelles (Binder and Desai 2011), ou encore un rôle pour l'acquisition de nouveaux concepts (Hoffman et al. 2014).

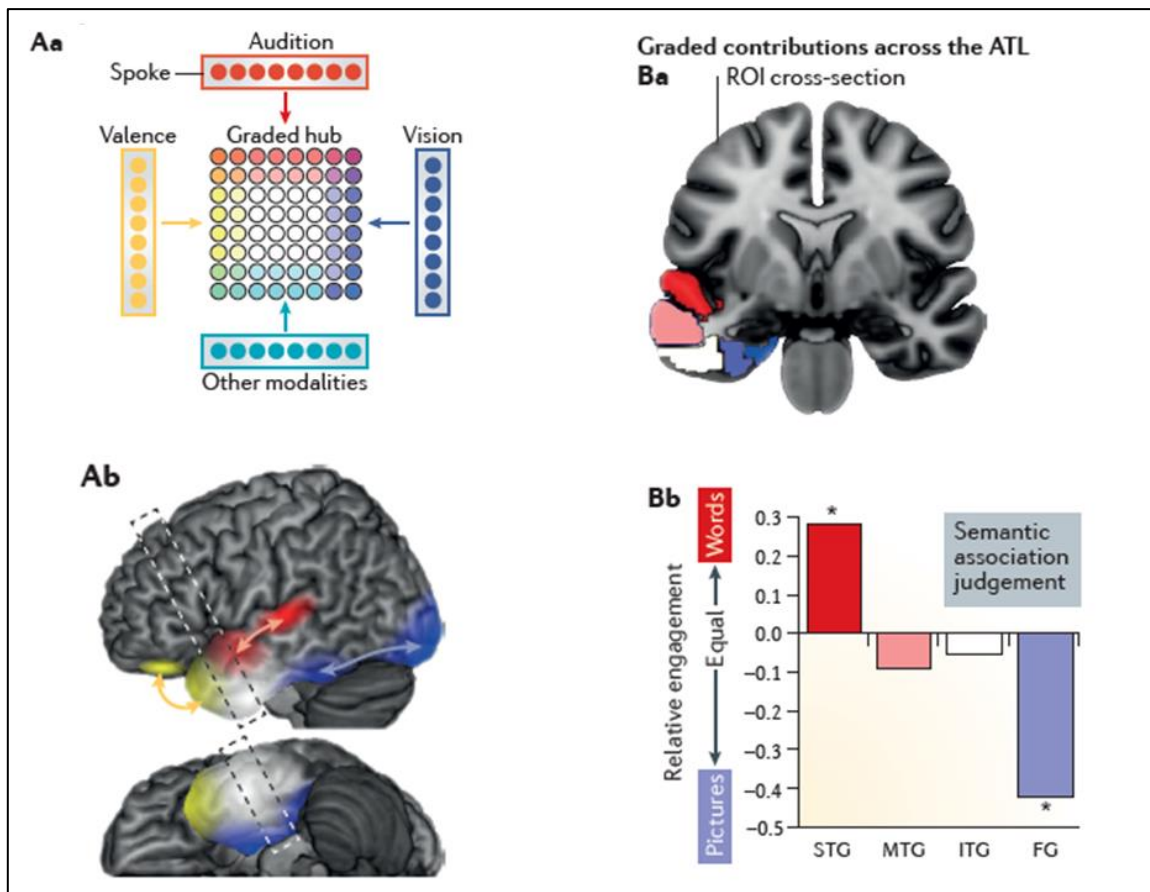


Figure 8. Modèle de gradation au sein du « hub » temporel, adapté de Lambon Ralph 2017.

8Aa. Cadre computationnel. La grille de 8x8 unités de cercles colorés représente un exemple d’informatisation de l’organisation du hub temporel. La connectivité réciproque du hub avec les régions modalité-spécifiques (« spokes ») est modélisée. Dans le modèle original de Patterson, chaque région du hub temporel apportait la même contribution, quelle que soit la modalité de traitement de l’information. Dans ce nouveau modèle, la contribution des unités du hub suit un gradient reflétant la variabilité de connectivité avec les régions modalité-spécifiques. Au centre, en blanc, le poids de connectivité est équivalent avec toutes les modalités, et la fonction des unités est transmodale (ou amodale). **8Ab. Représentation du gradient de codage au niveau du hub.** Trois exemples de données sont représentés : valence au niveau du cortex orbitofrontal (en jaune), auditives au niveau du cortex auditif primaire (en rouge) et visuelles au niveau du cortex visuel (en bleu) et sont projetés sur le hub. Ainsi, la sous-région du hub la plus proche de chaque entrée traitera plus les informations provenant de la modalité en question, alors que la région ventrolatérale (en blanc) est amodale et autant engagée pour chaque modalité d’entrée. **8Ba et b. Arguments en faveur du modèle.** Le gyrus temporal supérieur (STG) est plus activé pour le traitement sémantique des mots que des dessins. Le gyrus temporal moyen (MTG) et le gyrus temporal inférieur (ITG) sont aussi impliqués dans les deux modalités, alors que le gyrus fusiforme (FG) est plus activé pour les dessins que pour les mots. Ces résultats proviennent de (Visser, Jefferies, et al. 2010).

Pour résumer, il y a de nombreux arguments pour penser que la connaissance ou mémoire sémantique est codée dans le cerveau de manière distribuée, avec implication des

régions sensori-motrices et émotionnelles ainsi que de zones de convergences, constituées essentiellement des régions temporales antérieures (RTA).

2.3. Les processus contrôlés

2.3.1. Généralités sur le contrôle cognitif

Les processus contrôlés (ou « contrôle cognitif ») (Miller and Cohen 2001) sont aussi appelés “exécutifs” : ils permettent un comportement dirigé vers un but (Stuss and Alexander 2000). Ce *contrôle* permet de sélectionner et maintenir les informations pertinentes pour l’action en cours. Pour la catégorisation, il s’agit de manipuler les concepts à catégoriser et les comparer afin de sélectionner la caractéristique commune la plus pertinente. Par exemple pour placer un chat et une tortue dans une même catégorie, il faut manipuler les concepts « tortue » et « chat », et les comparer pour déterminer leur caractéristique commune la plus pertinente (par ex : « ce sont des animaux »). Les processus contrôlés, ce sont donc les processus qui permettent la catégorisation à proprement parler, c’est-à-dire la classification d’objets et d’évènements.

De manière générale, les processus contrôlés impliquent l’activation d’un réseau dans lequel le cortex préfrontal (CPF) joue un rôle crucial. Il exerce un contrôle de type «top-down» sur l’ensemble des régions cérébrales associatives (Fuster 1997; Miller and Cohen 2001; Koechlin et al. 2003; Godefroy et al. 2004; Stuss and Knight 2013). On peut le comparer à un chef d’orchestre pour le rôle de contrôleur exécutif qu’il exerce sur les « musiciens de la pensée » : les fonctions visuo-spatiales, la mémoire sémantique, les émotions (Levy and Volle 2009).

Au sein du CPF, on distingue plusieurs sous-régions, notamment une région latérale, une région orbitaire, une région médiane, et une région antérieure (pôle frontal). La partie latérale du CPF est plus spécifiquement impliquée dans le contrôle cognitif. L’organisation anatomique et fonctionnelle du CPF latéral pour le contrôle cognitif est actuellement débattue. Les premiers modèles proposés à la fin du 20^{ème} siècle suggéraient une organisation modulaire « dorso-ventrale ».

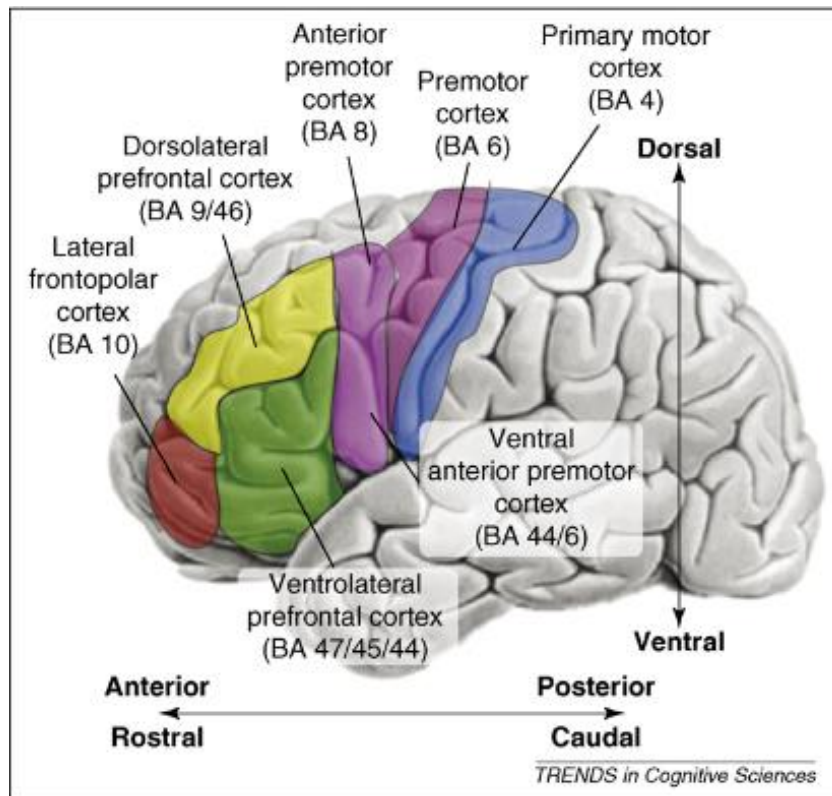


Figure 9. Représentation schématique de la division du CPF latéral

Figure extraite de (Badre 2008). On distingue une région dorsolatérale (CPFDL en jaune), et une région ventrolatérale (CPFVL en vert). BA : aire de Brodmann

- Pour Goldman-Rakic, cette organisation serait « domaine-dépendante » : le CPF ventrolatéral serait impliqué dans le traitement des caractéristiques physiques des items, alors que la région dorso-latérale interviendrait dans le traitement des informations spatiales (Goldman-Rakic 1987).
- Pour d'autres, cette organisation serait « processus-dépendante » : le CPFVL serait impliqué pour l'extraction des informations provenant des régions postérieures, alors que le CPFDL serait impliqué dans la manipulation et la réactualisation de ces mêmes informations (Owen et al. 1999; Petrides 2005).

Ces deux modèles se basent sur l'organisation du CPF latéral pour la mémoire de travail. Il s'agit de l'ensemble des opérations mentales permettant le maintien et la manipulation de représentations en prévision d'une action (Goldman-Rakic 1987). La mémoire de travail serait ainsi une fonction élémentaire principale du CPF latéral, sous-tendant les fonctions exécutives ou de contrôle cognitif. Certaines données de notre équipe suggèrent l'existence d'un modèle hybride combinant des aspects modèle-dépendant et processus-dépendant (Volle et al. 2008).

Plus récemment des modèles d'organisation postéro-antérieurs du contrôle cognitif ont été proposés. Selon ces modèles, le CPF latéral serait organisé en modules anatomiques et fonctionnels organisés selon un axe postéro-antérieur. Deux modèles sont actuellement prédominants :

- Le modèle en cascade : il distingue trois niveaux de contrôle. Chacun de ces niveaux est spécifié par la nature de l'information (sensorielle, contextuelle, ou épisodique) que le sujet doit contrôler pour accomplir la tâche. Ces trois types de contrôle sont associés à trois régions frontales distinctes (respectivement: régions prémotrice (aire de Brodmann (BA) 6), caudale (BA9/44/45), et rostrale (BA10)), dont l'activité varie avec le type de contrôle sollicité durant la tâche (Koechlin et al. 2003).
- Le modèle d'abstraction des représentations de l'action propose une organisation hiérarchique du CPF latéral en fonction des représentations mentales guidant l'action. Les représentations plus concrètes impliquent des régions postérieures, et les représentations plus abstraites des régions plus antérieures (Badre 2008; Krawczyk et al. 2011).

Ces différents modèles ne sont pas exclusifs, et certaines données récentes montrent que l'organisation du CPF latéral est à la fois dorso-ventrale et postéro-antérieure (Bahlmann et al. 2015; Nee and D'Esposito 2016). Les données scientifiques supportant chacun de ces modèles apportent des arguments en faveur de l'importance du CPF latéral pour les aspects de contrôle cognitif.

Au sein du CPF latéral, les régions spécifiquement impliquées pour le contrôle cognitif nécessaire pour la catégorisation sont moins bien connues. En effet, peu d'études se sont intéressées spécifiquement à cette question (Cf. Introduction, Tableau 1). De plus, plusieurs processus distincts de contrôle exécutif sont nécessaires pour la catégorisation, et l'analyse de ces différents processus n'a été que très peu abordée dans la littérature. Par exemple, pour regrouper chat et tortue dans une même catégorie, différents processus exécutifs sont potentiellement impliqués, tels que la *récupération et la sélection des connaissances sémantiques* qu'on a du chat et de la tortue, le passage d'un concept à l'autre *en mémoire de travail*, ce qui nécessite de la *flexibilité mentale, la compréhension de la règle* (c'est à dire comprendre que ce qui est attendu est la catégorie taxonomique) et le *raisonnement inductif* pour déterminer à quelle catégorie ils appartiennent : « ce sont des animaux ». Ces différents processus exécutifs de la catégorisation n'ont pas été disséqués jusqu'à présent, et les bases cérébrales de ces processus restent peu connues. Nous pouvons cependant formuler des

hypothèses *à priori* pour deux aspects principaux du contrôle : 1. Le *contrôle de l'information sémantique* (ou *contrôle sémantique*), qui regroupe les aspects de récupération et de sélection de l'information et 2. la *manipulation de l'information*, qui regroupe la mémoire de travail, la flexibilité mentale, l'encodage de la règle, et le raisonnement inductif.

2.3.2. Le contrôle sémantique

Le *contrôle sémantique* désigne la récupération et la sélection des connaissances sémantiques sur les items à catégoriser. Au sein du cortex préfrontal latéral, plusieurs arguments pointent vers un rôle spécifique du cortex préfrontal ventrolatéral (CPFVL) pour la récupération et la sélection de l'information en mémoire sémantique.

Au niveau anatomique, le CPFVL est composé des aires de Brodmann (BA) 44, 45, et 47. Il s'agit essentiellement du gyrus frontal inférieur (Cf. Figure 9). Cette région est située entre les régions temporales antérieures, essentielles pour la connaissance sémantique (Cf. Paragraphe 2.2.3), et le CPF dorsolatéral, qui a un rôle crucial pour le contrôle cognitif (Koechlin et al. 2003; Badre 2008). Le CPFVL a de fortes connexions avec les régions temporales antérieures, notamment par le biais du faisceau unciné (Bokde et al. 2001; Petrides and Pandya 2002; Dobbins and Wagner 2005; Catani et al. 2012). Ces aspects anatomiques et de connectivité en font une région clé pour le contrôle sémantique. Au début du 21^{ème} siècle, le CPFVL ou gyrus frontal inférieur gauche a été décrit comme une région spécifiquement impliquée dans la récupération (Wagner et al. 2001) et la sélection de l'information sémantique, (Thompson-Schill et al. 1997; Thompson-Schill 2003). Il y a eu un débat entre l'équipe de Badre, soutenant que le CPFVL moyen (BA 44/45) était impliqué dans la récupération de l'information sémantique, et l'équipe de Thompson-Schill, soutenant que cette région est impliquée pour la sélection de l'information, car plus activée lorsqu'il y a des compétiteurs sémantiques. Une combinaison des deux modèles a été proposée en 2005 : la portion antérieure du gyrus frontal inférieur (BA 47) serait impliquée pour la récupération alors que la portion plus postérieure (BA 44/45) serait impliquée dans la sélection de l'information sémantique (Badre et al. 2005). Plus généralement, il est maintenant établi que le CPFVL est impliqué dans ce qu'on appelle « le contrôle sémantique », qui associe les aspects de récupération, de sélection, et d'intégration contextuelle. En effet, son activation est retrouvée lorsqu'il y a plus de compétiteurs sémantiques, ce qui nécessite plus d'effort de sélection (Hoffman et al. 2015). Il est également activé lorsque les mots sont plus abstraits (Goldberg et al. 2007; Hoffman et al. 2015) ou sont des homonymes (Zempleni et al.

2007; Rodd et al. 2012) ce qui nécessite plus d'intégration contextuelle. Globalement, les études d'imagerie fonctionnelle chez le sujet sain convergent vers l'implication spécifique du CPFVL ou gyrus frontal inférieur pour le contrôle sémantique, pour revue : (Thompson-Schill 2003; Jefferies 2013). De plus les études ayant utilisé la TMS à visée inhibitrice sur cette région ont montré un effet sur le contrôle sémantique (Whitney et al. 2011), avec une altération des performances des sujets lorsque les distracteurs sont fortement associés à la cible. Enfin, l'étude de patients ayant des lésions du gyrus frontal inférieur montre qu'ils ont plus de difficultés à sélectionner le sens des homonymes en fonction du contexte (Bedny et al. 2007; Robinson et al. 2010).

L'existence d'une latéralisation au sein du CPFVL (et du CPF en général) n'est pas clairement établie. La distinction entre le CPFVL droit et gauche n'est pas toujours claire dans les résultats des études, et beaucoup d'auteurs désignent le gyrus frontal inférieur sans spécifier la latéralité. Cependant, dans la majorité des études sur le contrôle sémantique, les résultats montrent une implication plus spécifique du CPFVL gauche (Thompson-Schill 2003; Jefferies and Lambon Ralph 2006; Badre and Wagner 2007). Certains travaux suggèrent même qu'il existe des fonctions plus spécifiques dépendantes de la latéralisation : ainsi, le CPFVL gauche serait spécifiquement activé lors de l'unification et de l'intégration sémantique au sein d'une phrase (Petersson and Hagoort 2012), qui suivrait un gradient postéro-antérieur d'intégration (d'arrière en avant : syllabes/syntaxe/sémantique)(Uddén and Bahlmann 2012). Le CPFVL gauche serait aussi activé lors de la détection de violation sémantique (Zhu et al. 2012). Le CPFVL droit serait plus impliqué pour la résolution de relations indéterminées (Goel et al. 2009), la résolution de problèmes (Goel and Vartanian 2005), et le raisonnement déductif (Goel and Dolan 2000). De plus, le CPFVL droit est systématiquement impliqué pour les tâches d'inhibition et de contrôle attentionnel telles que les tâches de go-nogo (Aron et al. 2004; Hampshire et al. 2010).

De manière générale, toutes les opérations cognitives attribuées au CPFVL (contrôle sémantique, inhibition, résolution de relations indéterminées, intégration sémantique) sont importantes pour la catégorisation sémantique, et notamment pour la recherche de liens entre les items à catégoriser et l'inhibition de liens non-pertinents. On peut donc penser que le CPFVL (ou gyrus frontal inférieur) est important pour la catégorisation. De plus, plusieurs auteurs étudiant le contrôle sémantique ont utilisé des paradigmes d'appariement sémantique ou de classification qui peuvent être considérés comme des tâches de catégorisation (Thompson-Schill et al. 1997; Wagner et al. 2001; Badre et al. 2005; Whitney et al. 2011).

D'autres régions non frontales sont fréquemment associées au contrôle sémantique, notamment le gyrus temporal moyen postérieur et le lobule pariétal inférieur gauches. Les arguments pour cela proviennent de l'analyse des déficits de patients souffrant d'aphasie suite à un accident vasculaire cérébral. Il s'agit notamment de l'aphasie de Wernicke ou de l'aphasie transcorticale sensorielle, survenant au décours d'une lésion temporale postérieure et/ou pariétale gauche (Warrington and Cipolotti 1996; Gotts and Plaut 2002; Jefferies and Lambon Ralph 2006; Ogar et al. 2011). Ces patients ont une atteinte sémantique différente de celle observée dans la démence sémantique. Contrairement à ce qui est observé dans la démence sémantique, ils ont des performances inconsistantes et variables dans le temps, ils ne sont pas sensibles à la fréquence des mots et sont aidés par l'indigage. De plus, leur atteinte sémantique est corrélée à l'atteinte dysexécutive, et ils sont fortement influencés par la présence de distracteurs ou par le sens le plus fréquent des homonymes (Jefferies and Lambon Ralph 2006; Noonan et al. 2010). Certaines études montrent que le déficit sémantique de ces patients est comparable à celui de patients ayant des lésions du gyrus frontal inférieur gauche (Noonan et al. 2010, 2013; Gardner et al. 2012). Ces données suggèrent que les patients ayant des lésions temporales postérieures et pariétales ont surtout une atteinte de l'accès à la connaissance, et certains auteurs parlent aujourd'hui d'un réseau fronto-temporo-pariétal pour le contrôle sémantique (Ralph et al. 2017).

2.3.3. Manipulation de l'information

Pour catégoriser, il faut manipuler les informations présentes en mémoire sémantique : cela signifie garder en mémoire les items à catégoriser (*mémoire de travail*), passer d'un concept à un autre (*flexibilité mentale*), comprendre la *règle de catégorisation* et avoir un *raisonnement inductif*. Ces processus impliquent classiquement le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL). Le CPFDL est composé des aires de Brodmann 8, 9 et 46. Il est composé du gyrus frontal supérieur et du gyrus frontal moyen. Il est connecté avec les aires sensorielles, le cortex moteur latéral, l'aire motrice supplémentaire, le cortex cingulaire et le striatum (Goldman-Rakic 1987; Wood and Grafman 2003; Catani et al. 2012). Il joue un rôle majeur dans la planification (Nitschke et al. 2017), dans l'encodage de règles (Mian et al. 2014), dans la mémoire de travail (Goldman-Rakic 1987; Watanabe 1996; Courtney et al. 1997; Petrides 2000; du Boisgueheneuc et al. 2006; Volle et al. 2008). Il est associé au raisonnement inductif (Goel and Dolan 2000; Reverberi, Lavaroni, et al. 2005), au set shifting, c'est à dire le changement des représentations ou règles en cours (Konishi et al. 2002;

Moll et al. 2002). Le CPFDL semble donc une région clé pour les aspects de manipulation de l'information sémantique.

Pour résumer, le CPF latéral est donc une région clé pour les aspects de contrôle sémantique et de manipulation, avec une probable dissociation dorso-ventrale : le CPFVL étant plus impliqué dans le contrôle des informations sémantiques (récupération et sélection) (Thompson-Schill 2003; Ralph et al. 2017), et le CPFDL dans la manipulation de l'information (Fedorenko et al. 2012).

2.4. Résumé des bases cérébrales de la catégorisation

La catégorisation implique donc un large réseau cérébral qui se divise en deux réseaux distincts et complémentaires :

1. Le réseau cérébral permettant l'accès aux représentations sémantiques. Ce réseau comporte les différentes régions impliquées dans le traitement sensorimoteur et émotionnel, ainsi que les régions temporales antérieures droite et gauche qui jouent un rôle de zone de convergence.
2. Le réseau cérébral permettant le contrôle cognitif reposant pour le contrôle sémantique sur le CPFVL, le gyrus temporal moyen postérieur et le lobule pariétal inférieur et reposant sur le CPFDL pour la manipulation de l'information.

3. Revue des études scientifiques évaluant les bases cérébrales de la catégorisation

A ce jour, les bases cérébrales des processus de contrôle cognitif nécessaires pour la catégorisation sont peu connues. Comparativement à d'autres domaines de recherche en sciences cognitives, peu d'études se sont intéressées aux bases cérébrales de la catégorisation à proprement parler. Dans ce chapitre, nous proposons une revue des études d'imagerie fonctionnelle réalisées chez les sujets sains, et des études de lésions ou d'enregistrements électrophysiologiques réalisées chez le singe. Les études sont présentées dans des tableaux pour un aperçu plus global.

3.1. Imagerie fonctionnelle chez le sujet sain

Nous avons regroupé les différentes études évaluant les bases cérébrales de la catégorisation et analysé pour chacune de ces études la présence ou non d'une activation cérébrale dans les différentes régions décrites au paragraphe précédent. Plus précisément, nous avons analysé s'il y avait une activation du réseau de la mémoire sémantique (région temporale antérieure), et du réseau du contrôle cognitif (CPFVL, CPFDL, gyrus temporal moyen postérieure et cortex pariétal inférieur).

Auteur	Cat	Paradigme expérimental	modalité	RTA	CPFVL	CPFDL	RPI	GTMp
(Hugdahl et al. 1999)	sém	Catégorisation mentale sous forme de Fluences catégorielles	IRMf			G		
(Gerlach et al. 2000)	sém	Dire si objets sont manufacturés ou naturels	PET	G (toute cat)	G (manu)	G (manu)		
(Devlin et al. 2000)	sém	3 items d'une catégorie: dire si 4ème est de la même catégorie taxonomique	PET	G + D	G + D	G		
(Devlin et al. 2000)	sém	Idem Devlin	IRMf		G + D	G		
(Tyler et al. 2001)	sém	Idem Devlin	PET	G	G + D			G
(Pilgrim et al. 2002)	sém	Idem Devlin	IRMf		G + D			G
(Visser, Embleton, et al. 2010)	sém	Idem Devlin	IRMf optim	G + D	G + D			
(Adams and Janata 2002)	sém	Appariement Son (ou dessin) à un mot selon cat taxonomique	IRMf		G + D			
(Grossman et al. 2002)	sém	Classer une description dans une catégorie selon règle stricte	IRMf		G+D	G	G	
(Grossman et al. 2002)	sém	Classer une description dans une catégorie selon similitude globale de description	IRMf			G	G + D	
(Green, Fugelsang, Kraemer, et al. 2006)	sém	Dire si 2 items sont de même catégorie taxonomique	IRMf		G	G	G	
(Schendan and Stern 2007)	sém	Catégorisation mentale d'objets présentés visuellement (photos)	IRMf		G + D		G	
(Sachs et al. 2008)	sém	Appariement avec item de la même catégorie taxonomique	IRMf		G + D	D	G	G
(Sachs et al. 2008)	sém	Appariement avec item de la même catégorie thématique	IRMf		G + D		G	G
(Costanzo et al. 2013)	sém	Dire si objet présenté (dessin ou audition mot) est vivant ou non	IRMf			G	G	
(Jackson et al. 2015)	sém	Appariement mots selon catégorie taxonomique et thématique, avec 2 niveaux de contrôle	IRMf optim	G	G + D associé contrôle	G + D associé contrôle	G thématiques	
(Husain et al. 2006)	sons	Catégorisation de différents types de sons	IRMf		G + D	G	G + D	
(Vogels et al. 2002)	visuel	Catégorisation de patterns de points en 2 groupes	PET			G + D	G	
(Reber et al. 2002)	visuel	Idem Vogels	IRMf		G + D	D	G	G
(Pernet et al. 2004)	Visuel + lettres	Dire si 2 lettres ou 2 formes sont de même catégorie	IRMf		G + D	G + D	G + D	
(Koenig et al. 2005)	Visuel	Apparier animaux fictifs selon règles	IRMf		G			
(Koenig et al. 2005)	visuel	apparier animaux fictifs selon ressemblance	IRMf				G	D
(Milton et al. 2009)	visuel	Classer dessins de lampes en 2 catégories selon règle	IRMf			G		
(Milton et al. 2009)	visuel	Classer dessins de lampes en 2 catégories selon ressemblance globale	IRMf		D	G		
(Tracy et al. 2003)	lettres	Catégorisation de pseudomots selon règle ou selon ressemblance globale	IRMf	D pour règle				

Tableau 1. Etudes d'imagerie fonctionnelle évaluant les bases cérébrales de la catégorisation chez les sujets sains.

Abréviations : *IRMf* : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. *IRMf optim* : IRMf optimisée pour assurer la couverture des régions temporales antérieures ; *BA* : aire de Brodmann ; *G* : gauche ; *D* : droit ; *manu* : pour objets manufacturés.

Cat : type de catégorisation : *sém* : catégorisation sémantique ; *visuel* : catégorisation basée sur des critères de ressemblance ou sur une règle visuelle ; *lettre* : catégorisation de lettres, ou d'assemblées de lettres ; *sons* : catégorisation de sons.

Régions cérébrales : *RTA* : région temporale antérieure, portion inférieure et latérale (BA38 + partie antérieure de BA20/21/37). *CPFVL* : cortex préfrontal ventrolatéral (BA 44/45/47). *CPFDL* : cortex préfrontal dorsolatéral (BA8/9/46) ; *RPI* : région pariétale inférieure (BA 39/40) ; *GTMp* : gyrus temporal moyen postérieur (partie postérieure de BA 21/37).

L'analyse du tableau montre une variabilité des régions cérébrales activées dans ces études, qui s'explique d'abord par la variabilité des paradigmes expérimentaux utilisés (fluences catégorielles, appariement sémantique, choix catégoriel...) mais également par la variabilité des tâches contrôles. En effet, plusieurs types de tâches contrôles ont été utilisées, comme par exemple une tâche de catégorisation selon des critères perceptuels, une tâche de discrimination, ou encore une tâche de décision sémantique. En IRMf, on analyse le contraste entre deux tâches qui ne diffèrent que par le processus qui nous intéresse, afin d'obtenir les activations spécifiques du processus en question. Par conséquent, le choix de la tâche contrôle a un impact important sur les résultats obtenus. De plus, l'examen du tableau 1 montre l'activation presque constante du CPF, notamment du CPFVL droit ou gauche. Cela souligne l'importance du CPF dans les processus de catégorisation. Enfin, on constate que très peu d'études ont montré une activation des régions temporales antérieures. L'activation des RTA est mise en évidence dans les trois études ayant utilisé la scintigraphie par PET (Devlin et al. 2000; Gerlach et al. 2000; Tyler et al. 2001), et dans une étude récente ayant utilisé une acquisition optimisée pour les RTA (Jackson et al. 2015). En effet, les RTA sont difficiles à étudier en IRMf pour deux raisons principales. Tout d'abord, il y a dans cette région de nombreux artefacts de susceptibilité causés par les variations de force de champs magnétique à l'interface entre le cerveau, l'os et les sinus remplis d'air. Ces artefacts produisent une perte de signal et des distorsions (Devlin et al. 2000; Gorno-Tempini et al. 2002; Visser, Embleton, et al. 2010). De plus, scanner les lobes temporaux nécessite l'utilisation de large champs pour s'assurer de la couverture du pôle temporal (Visser, Jefferies, et al. 2010). Cela peut expliquer que peu d'études ont montré l'activation des RTA lors de la catégorisation.

Pour résumer, les études d'imagerie fonctionnelle montrent une activation presque constante du CPFVL droit et/ou gauche lors des tâches de catégorisation. L'activation du CPFDL, et des régions postérieures (GTMP et RPI) est régulièrement retrouvée mais de manière plus inconstante. Le peu d'activation des RTA dans ces études est difficile à interpréter du fait des difficultés d'acquisition dans ces régions. Des informations complémentaires sont apportées par les études de la catégorisation réalisées chez l'animal, et notamment chez le singe.

3.2. Etudes chez l'animal

De nombreuses études ont été réalisées pour comprendre comment les animaux catégorisent les sons perçus en fonction de leurs sens (par exemple, pour signaler la présence de nourriture, ou pour prévenir leurs pairs de la présence d'un prédateur). Chez le primate, le rôle du CPFVL a été montré lors de l'étude de la catégorisation de sons en fonction de leur signification sociale, mais pas en fonction de leurs différences acoustiques (Gifford et al. 2005; Romanski et al. 2005; Cohen et al. 2006, 2007; Russ et al. 2007).

Des études ont également été réalisées pour préciser les bases cérébrales de la catégorisation sémantique d'objets présentés visuellement chez le singe. Le tableau 2 résume les résultats des études évaluant les bases cérébrales de la catégorisation chez le singe à l'aide de la neurophysiologie par l'enregistrement de neurones, et à l'aide d'études lésionnelles. Pour ce tableau nous avons analysé les résultats des études ayant évalué l'activité des neurones (ou l'effet de lésions) du CPFVL et DL, et des régions temporales antérieures. Nous n'avons pas trouvé d'études dans lesquelles les auteurs ont enregistré les neurones des autres régions (pariétale inférieure et gyrus temporal moyen postérieur) pour étudier leur rôle pour la catégorisation sémantique. De même nous n'avons pas trouvé d'études avec lésions focales d'autres régions cérébrales pour évaluer l'impact sur les performances de catégorisation de singes.

Auteur	tâche	méthode	CTI Gauche	CPFVL Gauche	CPFDL Gauche
(Vogels 1999)	Catégorisation arbres / non arbres	Enregistrement neurones	Certains neurones sont spécifiques des arbres.	NA	NA
(Freedman et al. 2001)	Catégorisation chat et chien avec morphes	Enregistrement neurones	NA	NA	Neurones spécifiques pour chaque catégorie
(Freedman et al. 2003)	Catégorisation chat et chien avec morphes	Enregistrement neurones	activité pendant l'analyse de la forme	NA	activité pendant l'analyse de la catégorie
(Sigala and Logothetis 2002)	Catégorisation visages et poissons	Enregistrement neurones	activité pour les éléments les plus pertinents pour catégorisation	NA	NA
(McKee et al. 2014)	Catégorisation Chat et chien avec morphes	Enregistrement neurones	sélectivité pour la catégorisation	NA	pas de sélectivité pour catégorisation
Dias et (O'Reilly et al. 2002)	Version adaptée WCST pour singe	Ablation CPFVL ou CPFDL Gauche	NA	Lésion => atteinte du traitement des caractéristiques physique	Lésion => atteinte du changement de règle
(Minamimoto et al. 2010)	Catégorisation de chats et chiens avec morphes	Ablation bilatérale CPF latéral	NA	NA	Lésion => persistance d'une catégorisation sans instruction

Tableau 2. Etudes de la catégorisation chez le singe.

CTI : cortex temporal inférieur. Ces enregistrements ont tous été réalisés dans le gyrus temporal inférieur. **CPFDL** : Cortex préfrontal dorsolatéral. Ces enregistrements ont tous été réalisés au niveau du sulcus principal, correspondant à l'aire de Brodmann 46. **CPFVL** : cortex préfrontal ventrolatéral. **WCST** : Wisconsin Card Sorting Test. **NA** : Non Analysé

Les études d'enregistrements de neurones réalisées chez le singe lors de tâches de catégorisation simples, telles que distinguer un chien d'un chat, montrent l'implication du cortex temporal inférieur pour l'analyse de formes, notamment celles qui sont pertinentes pour la décision catégorielle (Sigala and Logothetis 2002; Freedman et al. 2003), et du cortex préfrontal ventrolatéral lors du traitement des catégories et des choix en rapport avec la catégorie (Freedman et al. 2001, 2003; Freedman and Miller 2008). Il faut noter que des études récentes remettent en question le rôle crucial du CPFDL pour la catégorisation chez le primate (Minamimoto et al. 2010; McKee et al. 2014).

Les études réalisées chez le singe montrent un rôle crucial des RTA pour l'analyse des formes, alors que le CPF serait plus impliqué pour la catégorisation à proprement parler.

3.3. Apport de la neuropsychologie

L'observation des patients cérébro-lésés et les études de corrélation anatomo-cliniques apportent des informations complémentaires sur les bases cérébrales de la catégorisation. Ces études montrent une corrélation entre une lésion cérébrale et un déficit de catégorisation. Cela

permet de rechercher les régions cérébrales qui ont un rôle crucial dans les processus de catégorisation. Avant de décrire les principales études ayant évalué les performances de catégorisation chez les patients, nous allons décrire les tests habituellement utilisés pour évaluer les capacités de catégorisation chez les patients.

3.3.1. Comment évaluer la catégorisation chez les patients cérébro-lésés ?

Il existe plusieurs tests validés permettant d'évaluer les capacités de catégorisation d'un patient ayant des lésions cérébrales (Cf. Figure 10).

La catégorisation sémantique peut être évaluée à l'aide d'un *test de similitudes*, tel que le sous-test des similitudes de la Wechsler Intelligence Adult Scale (WAIS) (Wechsler 2008). Dans ce test, le participant doit répondre à une question telle que « En quoi la framboise et la groseille se ressemblent ? ». La réponse attendue est « Ce sont des fruits ». Il s'agit dans cet exemple de donner la catégorie taxonomique qui relie les items. Il existe plusieurs variantes de ce test (Binet and Simon 1916; Mattis 1988; Kaplan 1991; Dubois et al. 2000), mais le sous-test de la WAIS est le plus utilisé des tests de similitudes. Il s'agit d'une partie d'un test destiné à évaluer le quotient intellectuel d'adultes sains de la population générale. Ainsi, les essais sont de difficulté croissante, et reposent sur différents types de catégories taxonomiques et thématiques, mais aussi sur des critères de connaissances générales. Il est peu adapté à une utilisation clinique chez le patient, mais reste à ce jour très utilisé pour l'évaluation des fonctions exécutives chez les patients.

On peut également utiliser des tests de tri de cartes tels que le Delis-Kaplan Executive Function (D-KEFS) card sorting test (Delis et al. 2001). Dans ce test, le participant reçoit des cartes de différentes formes et couleurs, sur lesquelles des mots sont écrits dans différentes polices. Le participant doit trouver le plus de règles de tri possibles. Cinq règles de classement sont basées sur des critères visuels, non-verbaux (couleur, forme) et 3 autres règles sont verbales, et reposent sur le sens des mots écrits sur les cartes (animaux, va dans les airs). Ce test permet ainsi d'évaluer les capacités de catégorisation, reposant sur le nombre de catégories trouvées, et sur le niveau d'abstraction pour les règles verbales, plus abstraites. Il s'agit d'un test faisant partie d'une batterie d'évaluation des fonctions exécutives, destiné à une utilisation clinique chez les patients.

Le test de classement du Wisconsin (WCST) (Milner 1963; Nelson 1976) peut également être considéré comme un test de catégorisation visuelle. Dans ce test, conçu pour évaluer la flexibilité mentale et les capacités de conceptualisation, le patient doit découvrir des règles de catégorisation,

les maintenir et changer de règle en fonction du feedback de l'examineur. Il doit classer des cartes comportant un nombre variable de formes de différentes couleurs, selon un critère (couleur, nombre de formes ou forme). Il doit savoir changer de règle de classement selon le feedback de l'examineur. Ce test est difficile à interpréter, notamment en ce qui concerne la capacité de catégorisation, car de nombreuses autres opérations cognitives sont nécessaires pour la bonne réalisation du test (flexibilité mentale, inhibition des règles précédentes, encodage de la règle).

Enfin, on peut également évaluer la catégorisation thématique, basée sur des relations contextuelles, avec un test d'appariement sémantique tel que le Pyramid and Palm Tree test (PPT) (Howard and Patterson 1992). Il existe plusieurs versions de ce test, telles que le Camel and Cactus test (Adlam et al. 2010), une version française du PPT en 40 items (Merck et al. 2011), ou encore le test d'appariement du Protocole d'Evaluation des Gnosies Visuelles (PEGV) ("Protocole Montréal-Toulouse" 2017). Dans ces tests d'appariement sémantique, conçus pour évaluer les connaissances sémantiques des patients cérébro-lésés, le participant doit appairer un objet cible à une parmi plusieurs propositions. Le choix entre les propositions repose avant tout sur le traitement sémantique. Il existe le plus souvent une version verbale et une version imagée du test, qui permet d'évaluer les aspects liés au langage ou non.

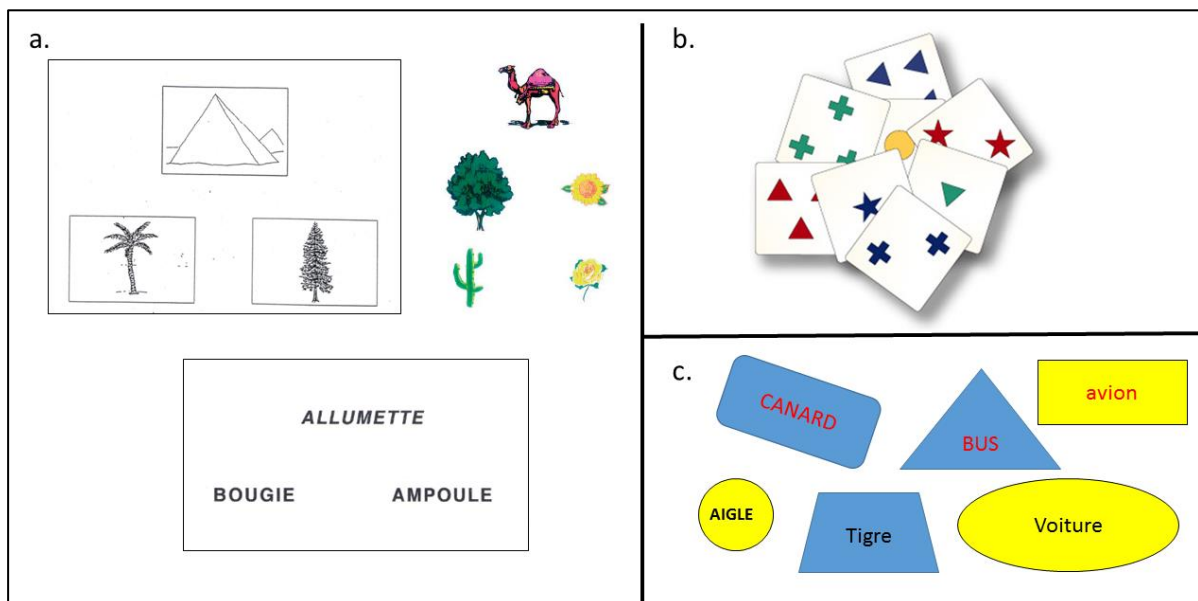


Figure 10. Tests de catégorisation conçus pour l'évaluation des patients.

10a. Tests d'appariement sémantique. En haut à gauche : exemple d'item du Pyramid and Palm tree test. Le patient doit appairer le dessin du haut (la pyramide) à un des 2 dessins du bas (ici : le palmier). En haut à droite : variante de ce test : le Camel and Cactus test. En bas : version française et verbale du test. **10b. Wisconsin Card Sorting Test.** **10c. Delis-Kaplan Executive Function (D-KEFS) card sorting test.**

3.3.2. Apports de la neuropsychologie

Plusieurs auteurs ont montré que les performances aux tests de catégorisation décrits ci-dessus sont altérées chez les patients ayant des lésions cérébrales et notamment chez les patients ayant des lésions du cortex préfrontal. Ainsi, les performances au test de classement des cartes de Delis et Kaplan sont altérées chez les patients ayant une lésion frontale focale (Delis et al. 1992; Dimitrov et al. 1999); et les performances à ce test ont été corrélées au volume du CPF gauche chez les patients souffrant de pathologie neurodégénérative (Fine et al. 2009).

De même, les performances au test de classement du Wisconsin sont altérées chez les patients frontaux (Milner 1963; Demakis 2003), ceux-ci faisant plus d'erreurs persévératives et trouvant moins de catégories que les témoins. Dans une étude de notre équipe, nous avons montré une corrélation entre les performances au WCST et le volume du CPF latéral bilatéral chez les patients souffrant de démence fronto-temporale de forme comportementale (Lagarde et al. 2013).

Les tests d'appariement sémantique sont habituellement utilisés pour évaluer l'atteinte de la mémoire sémantique et les performances à ce test sont corrélées à l'atteinte temporelle antérieure, avec une latéralisation (droite pour la tâche visuelle et gauche pour la tâche verbale) (Snowden et al. 2004, 2012; Acres et al. 2009; Butler et al. 2009; Mion et al. 2010). Ce type de test n'est habituellement pas utilisé pour évaluer les fonctions frontales, et la tâche a été conçue avant tout pour évaluer les capacités de traitement sémantique. Cependant, l'activation du gyrus frontal inférieur gauche lors des tâches d'appariement sémantiques a été mise en évidence par plusieurs auteurs, à l'aide de tâches cognitives adaptées à partir du PPT (Thompson-Schill et al. 1997; Wagner et al. 2001; Badre et al. 2005; Whitney et al. 2011).

Les performances au test des similitudes sont corrélées au volume frontal chez les patients souffrant de pathologies neuro-dégénératives (Kramer and Quinlan 2007) et sont corrélées au CPF gauche et notamment au gyrus frontal inférieur (CPFVL) gauche chez des patients ayant des lésions focales (Gläscher et al. 2009). Une équipe a également montré une corrélation entre les scores des patients schizophrènes aux similitudes et au WCST et le volume temporal, notamment du gyrus temporal supérieur postérieur bilatéral (Nestor et al. 1993).

Ainsi, les études de neuropsychologie montrent une corrélation entre les performances aux tests de catégorisation et l'intégrité du CPF latéral. Il existe également une corrélation entre les performances aux tests d'appariement sémantique et la région temporale antérieure.

3.3.3 Observation Clinique

Le point de départ de ce travail de thèse provient d'une observation clinique simple faite au lit de patients ayant des lésions frontales. Citons, par exemple, le cas de Mr F., ayant une démence fronto-temporale : Nous l'examinons pour tester ses capacités de catégorisation, en utilisant le premier item de la Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF)(Dubois et al. 2000):

« Quel est le point commun entre une banane et une orange ? »

Mr F. : « la banane est allongée et l'orange est arrondie »

« En quoi se ressemblent-ils ? »

Mr F. : « Ils ont une peau »

« Ils font partie d'une même catégorie ? »

Mr F. : « Ils sont sucrés »

On observe chez ce patient deux types de réponses inhabituelles : une *différenciation* (« la banane est allongée et l'orange est arrondie ») et une *similitude concrète* (« ils ont une peau » ; « ils sont sucrés »). Cette observation clinique a été décrite par le passé (Dubois et al. 2000), mais les erreurs des patients n'ont jamais été analysées de manière systématique jusqu'à ce jour. Pourtant, plusieurs questions sont soulevées par cette observation clinique:

1. Est-ce que tous les patients frontaux ont ces difficultés, et ces difficultés sont-elles spécifiques de la pathologie frontale ?
2. Est-ce que ces deux types de réponses correspondent à l'atteinte de deux processus cognitifs distincts, et si oui, quelles en sont les bases cérébrales ?
3. Est-ce que les patients frontaux ayant des difficultés de catégorisation au test des similitudes ont aussi une atteinte des processus de catégorisation automatique ?

Chacune de ces questions sera l'objet d'une partie de la thèse.

4. Objectifs et plan général de la thèse

L'objectif général de cette thèse s'articule autour de trois questions, qui seront abordées dans les trois parties de cette thèse:

1. Quelles sont les conséquences des lésions frontales sur les capacités de catégorisation ?

L'observation clinique montre que les patients ayant une pathologie neurodégénérative touchant le cortex préfrontal ont des difficultés de catégorisation, par exemple lors des tâches de similitudes. L'objectif de cette première partie est de mieux caractériser les difficultés de catégorisation des patients frontaux et d'évaluer si les réponses fournies par les patients peuvent apporter une aide au diagnostic.

2. Quels sont les mécanismes cognitifs nécessaires pour catégoriser et quelles en sont les bases cérébrales ?

Pour répondre à cette question, trois études ont été réalisées. La première étude a été réalisée en IRMf pour préciser les bases cérébrales de deux processus de contrôle nécessaires pour la catégorisation. La deuxième étude a utilisé la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) à visée inhibitrice afin d'évaluer le rôle respectif du CPFVL droit et gauche dans la catégorisation visuelle et verbale. Cette étude ne sera que brièvement abordée (résultats négatifs). La troisième étude est une analyse de corrélation entre la morphométrie cérébrale et les performances de catégorisation de sujets sains, réalisée pour rechercher une corrélation entre la variabilité anatomique interindividuelle et les performances de catégorisation.

3. Les processus automatiques de catégorisation impliquent-ils le cortex préfrontal? Quels en sont les corrélats électrophysiologiques ?

Pour répondre à cette question, nous avons mis au point un paradigme de double amorçage sémantique permettant d'évaluer la catégorisation automatique. Dans cette partie, nous décrirons la mise au point de ce paradigme. Ce paradigme nouveau permettra dans un deuxième temps d'analyser corrélats électrophysiologiques de la catégorisation automatique chez le sujet sain et le patient cérébro-lésé.

PARTIE 1: Difficultés de catégorisation des patients frontaux

1. Introduction

Les lobes frontaux représentent environ 30% de la surface corticale. Ils sont essentiels pour l'élaboration de la pensée humaine dans ses aspects les plus complexes : relations sociales, raisonnement, planification, abstraction, catégorisation. Les fonctions frontales sont altérées dans un grand nombre de pathologies neurologiques, en particulier après un accident vasculaire cérébral, une chirurgie cérébrale ou un traumatisme crânien, dans la sclérose en plaque, et dans les pathologies neurodégénératives (dont la maladie d'Alzheimer), mais également dans les pathologies développementales telles que l'autisme et la schizophrénie (Miller and Cummings 2007). L'altération des fonctions frontales, celles sous tendues par le CPF, s'appelle le syndrome frontal. Celui-ci est caractérisé avant tout par une atteinte des fonctions exécutives, que l'on peut définir comme les « fonctions permettant la réalisation d'un comportement dirigé vers un but » (Stuss and Alexander 2000). On parle de syndrome dysexécutif. Celui-ci comporte de nombreux symptômes, dont une désinhibition comportementale, une sociopathie, un manque de flexibilité, des difficultés de planification, une atteinte de la mémoire de travail, et des difficultés d'abstraction (Dubois and Levy 2004; Stuss 2006). Dans la vie quotidienne, les conséquences d'un syndrome frontal sont souvent dramatiques entraînant une perte d'autonomie (Cahn-Weiner et al. 2002; Jefferson et al. 2006), et une désinsertion sociale, professionnelle et familiale (Reid-Arndt et al. 2007). De plus, le syndrome frontal est associé à une altération de la qualité de vie et il compromet le traitement des autres déficits (Sherman et al. 2006).

L'observation clinique des patients fronto-lésés, montre qu'ils ont des difficultés dans les tâches de catégorisation, en particulier pour le sous-test des similitudes qui fait partie de plusieurs batteries d'évaluation cognitive (Binet and Simon 1916; Mattis 1988; Kaplan 1991; Dubois et al. 2000; Wechsler 2008). Dans ce test, le participant doit catégoriser deux items abstraits ou concrets et donner leur catégorie taxonomique. Ainsi, lorsqu'on demande aux patients frontaux « quel est le point commun entre une orange et une banane ? » ils échouent souvent et ne donnent pas la catégorie taxonomique, qui est la réponse attendue (« ce sont des fruits »). Au lieu de cela, ils fournissent deux types de réponses anormales : Une *similitude*

concrète (« ils ont une peau », « ils sont sucrés »), ou *une différenciation* entre les items à catégoriser (« ils ne sont pas pareils, l'un est jaune, l'autre est orange » ou « l'un est rond, l'autre allongé ») (Dubois et al. 2000).

Plusieurs remarques peuvent être faites à propos de cette observation clinique. Tout d'abord, cette observation clinique est peu décrite dans la littérature. En 1972, Lhermitte a décrit un patient qui, suite à accident ischémique de l'artère cérébrale antérieure gauche, n'arrivait pas à établir la similitude sémantique entre l'eau et l'air « l'air étant plus léger que l'eau » (Lhermitte et al. 1972). Il s'agit donc d'une réponse à type de « *différenciation* ». Quelques autres auteurs font référence aux erreurs de type *Différenciation et Similitudes concrètes* dans le cadre des pathologies neurodégénératives frontales (Dubois et al. 2000; Kramer and Quittania 2007). Cependant, les réponses des patients frontaux aux tâches de similitudes n'ont jamais été évaluées de manière systématique à l'échelle d'une population de patients. Pourtant une description plus précise et systématique permettrait de savoir si ces deux types de réponses sont spécifiques des patients frontaux, et de préciser si tous les patients frontaux présentent ce type de déficit. Cela permettrait de mieux rééduquer ces patients, mais aussi de mieux comprendre les bases cérébrales de la catégorisation.

De plus, les mécanismes sous-tendant les erreurs des patients ne sont pas connus. Comme discuté dans l'introduction générale, la catégorisation est un processus cognitif complexe, qui repose sur les connaissances sémantiques et sur plusieurs fonctions exécutives. Pour répondre au test des similitudes, il faut *comprendre la consigne*, *sélectionner* les informations sémantiques sur les items à catégoriser, *s'abstraire* des caractéristiques physiques et des représentations mentales des objets (ex : inhiber l'image de la banane jaune et l'orange orange) pour pouvoir accéder aux catégories, *détecter les similitudes* entre les 2 objets, *comprendre la règle* de catégorisation (catégorie taxonomique), et *sélectionner* la bonne réponse. L'atteinte de certains de ces processus peut être testée spécifiquement en adaptant le test des similitudes. Par exemple, La reformulation de la question peut permettre d'évaluer l'impact de la compréhension de la consigne sur les performances. L'ajout d'un 3^{ème} mot (par exemple : « quel est le point commun entre une orange, une banane et un pomme ») diminue le nombre de réponses possibles et diminue donc l'importance de la sélection de la bonne réponse. De même, en manipulant la valeur d'imagerie mentale des mots à catégoriser, on peut tester différents niveaux d'inhibition des représentations mentales.

Le test des similitudes est souvent utilisé comme un test d'évaluation des fonctions exécutives (Mattis 1988; Dubois and Levy 2004; Kramer and Quittania 2007). Un déficit dans cette tâche est observé au stade prodromal des maladies neurodégénératives (Fabrigoule et al. 1998) et corrèle avec les mesures d'indépendance fonctionnelle dans la démence (Loewenstein et al. 1995). C'est donc un test particulièrement pertinent pour l'évaluation des patients ayant une plainte cognitive (Jacobs et al. 1995). Il existe de nombreuses versions du test des similitudes, qui font partie de différentes batteries cognitives, mais le test le plus utilisé aujourd'hui est le test des similitudes de la WAIS (Wechsler 2008). Ce test pose plusieurs problèmes pour l'utilisation chez le patient : tout d'abord, sa cotation est quantitative, mais ne comporte pas d'évaluation qualitative de la nature des erreurs réalisées par les patients. La description systématique de la nature des erreurs est pourtant indispensable pour analyser la spécificité de ces erreurs chez les patients frontaux : sont-elles spécifiques des patients frontaux, ou plus globalement observées dans les pathologies neurodégénératives ? La description des erreurs est également indispensable pour comprendre les mécanismes sous-jacents et motiver la recherche sur ces mécanismes (Giovannetti et al. 2001). Le sous-test des similitudes de la WAIS présente d'autres problèmes pour l'utilisation clinique chez le patient. Tout d'abord, il est constitué d'un faible nombre de paires de mots (n=19), qui sont hétérogènes dans le type de catégories demandées. Ainsi, il y a neuf paires de mots de même catégorie taxonomique (par ex : framboise-groseilles: « ce sont des fruits »), mais pour les 9 autres paires de mots, le lien n'est pas toujours catégoriel, et est parfois de nature fonctionnelle (ex : nourriture-carburant : « ce sont deux formes d'énergies ») ou en rapport avec la connaissance générale (ex : miel et lait « ils sont produits par des animaux »). Le sous-test des similitudes de la WAIS fait partie d'un test de quotient intellectuel. Pour cette raison, il est fortement corrélé au niveau d'éducation et au quotient intellectuel (Longman et al. 2007; Wechsler 2008; Wisdom et al. 2012), avec une variabilité importante des performances chez les sujets sains (Wisdom et al. 2012; Harrison et al. 2014). Pour cette raison, ce test n'est pas adapté à l'utilisation clinique, car il n'est pas possible de déterminer un seuil pathologique clair, permettant de distinguer patients et contrôles. Enfin, ce test comporte des mots de différentes valeurs d'imagerie mentale, parfois au sein de la même paire de mot, (ex : poème et statue) et cela ne permet pas d'évaluer l'impact de l'imagerie mentale (et donc de la concrétude) sur les capacités de catégorisation. Pour toutes ces raisons, il nous a semblé important de développer un nouveau test, adapté à l'évaluation des patients.

L'étude présentée ici avait trois objectifs principaux: Le premier objectif était de décrire les difficultés de catégorisation des patients frontaux, souffrant de pathologies neurodégénératives frontales, le deuxième était de préciser les mécanismes sous-jacents. Enfin, nous souhaitons tester si l'évaluation des difficultés de catégorisation peut apporter une aide au diagnostic des patients ayant une plainte cognitive.

2. Etude de la catégorisation chez les patients

2.1. Article 1

Soumis au journal Cortex (Manuscript Number: CORTEX-D-17-00246) le 20 mars 2017, en revue.

Categorization in neurodegenerative diseases: specific features of frontal patients?

Béatrice GARCIN^{1,2}, Emmanuelle VOLLE¹, Aurélie FUNKIEWIEZ², Bruce L MILLER⁴,
Bruno DUBOIS^{1,2}, Richard LEVY^{1,2,3}.

¹ Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), UPMC UMRS 1127, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Paris, France

² Neurology department, Memory and Aging center, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, France

³ Neurology department, Behavioral Neuro-psychiatry Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, France

⁴ Memory and Aging Center, University of California, San Francisco

Corresponding author:

Béatrice Garcin

ICM, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris

beatrice.garcin@aphp.fr; phone: +33157274160

Abstract

Background: Patients with neurodegenerative diseases affecting the frontal lobes have difficulties in categorization tasks, such as the similarity tasks. They give two types of unusual response to the question: “In what way are an orange and a banana alike?”, either a differentiation (“one is yellow, the other is orange”) or a concrete similarity (“they are sweet”).

Objective: To characterize the categorization deficit of frontal patients and develop a short diagnostic tool to assess the nature of these difficulties.

Method: We analyzed the responses provided by frontal and non-frontal neurodegenerative patients in a novel verbal similarity task (SimiCat). We included 40 frontal patients with behavioral variant fronto-temporal dementia (bvFTD) and progressive supranuclear palsy (PSP), 23 patients with Alzheimer’s disease (AD) and 41 healthy matched controls. Responses that did not correspond to the expected taxonomic category (*e.g.*: *fruits*) were considered as errors.

Results: All patients groups were impaired at the SimiCat test compared to controls. Differentiation errors were specific of frontal patients. Receiver operating characteristic analyses showed that a cut-off of two differentiation errors or more achieved 85% sensitivity of 100% specificity to discriminate bvFTD from AD. A short version of the test (<5 min) showed similar discriminative validity as the full version.

Conclusion: Differentiation responses were specific of frontal patients. The SimiCat demonstrates good discriminative validity to differentiate bvFTD and AD. The short version has a good accuracy to discriminate frontal patients and constitutes an easy and brief bedside screening measure.

Key words: behavioral variant fronto-temporal dementia; categorization; similarities; Alzheimer’s disease; neuropsychology

Introduction

Categorization represents a set of mental processes by which the brain classifies objects and events. The ability to categorize information has an impact on virtually all domains of cognition and behavior [1]. Categorization abilities can be assessed by the Similarities task [2–5], which is also referred to as a concept formation task. In this task, subjects have to categorize two concrete or abstract items (e.g.: “how are an orange and a banana alike?”) and give their taxonomic category (“fruits”).

Similarities task is often part of the clinical assessment of neurodegenerative patients. In particular, such a test is included in several batteries assessing executive functions [3–6]. A deficit in the similarities task has been shown in the prodromal stages of neurodegenerative diseases [7] and correlates with measures of functional independence in dementia [8], which makes it a useful assessment tool in dementia [9].

Patients with neurodegenerative diseases affecting the frontal lobes, notably the behavioral variant Frontotemporal Dementia (bvFTD) and Progressive Supranuclear Palsy (PSP)[10], show poor performances in Similarities task [5,6,11]. However, the reasons why frontal patients present with categorization difficulties are not well understood. Categorization is a complex neurocognitive function, relying on semantic knowledge and executive functions [12], including similarity detection in objects that are physically different, abstraction, and response selection according to the rule [13]. Each of these processes may contribute to the deficit and lead to distinct types of categorization problems. Consequently, the nature of the deficit may differ between patients with neurodegenerative diseases affecting the frontal lobes, such as bvFTD or PSP and patients with neurodegenerative diseases that affect more posterior regions, such as Alzheimers’ disease (AD) [14].

Consistent with this hypothesis, clinical observations suggest that two types of incorrect responses are produced by frontal patients at the similarities task: a more concrete than expected

similarity (e.g.:“they have a peel”) and a differentiation between the items (e.g.:“one is orange, the other is yellow”)(see video supplementary material of [13]). These types of responses have been described in patients with a frontal neurodegenerative disease, and their measurement may help to discriminate frontal damage (bvFTD or PSP) from other neurodegenerative diseases. Unfortunately, the typical scoring of the similarity task is quantitative: it only reports the severity of impairment, and fails to characterize the nature of the categorization deficit [2]. A systematic description of the difficulties of patients with frontal neurodegenerative disease is necessary to precisely determine the nature of the deficit, and to stimulate further studies on the underlying mechanisms [14].

The current study addresses these unexplored issues. The main objectives of our study were to characterize the categorization deficit of frontal patients (bvFTD and PSP) in terms of concrete similarities and differentiation errors, and to examine its specificity compared to non-frontal neurodegenerative patients (AD). The secondary objective was to develop a short diagnostic tool to target the specific difficulties of frontal patients. For these purposes, we developed a similarity tasks (the SimiCat) based on 28 pairs of taxonomically related words that we controlled for imageability, length and frequencies in French.

METHOD

Participants

We recruited patients from the multidisciplinary memory clinics of Saint-Antoine and Salpêtrière hospitals between November 2011 and July 2016. The patients met current diagnostic criteria for probable or definite bvFTD [15], PSP [16], or amnesic presentation AD [17]. They were not included if global testing showed severe impairment (i.e. Mini-Mental Status Examination (MMSE) score [18] < 16/30) or if neuropsychological testing revealed a significant semantic impairment according to the normative data of a French denomination task [19,20].

We recruited healthy controls from patients' spouses in both memory clinics. They were matched to frontal patients (PSP and bvFTD) for age, sex and education. Exclusion criteria included history of mental illness, significant head injury, neurological conditions or substance abuse, and abnormal MMSE and/or Frontal Assessment Battery (FAB) score [5].

The local ethics committee (CPP-IdF-Paris 5) approved the study and all the participants gave written informed consent.

Similarity-based Categorization Task (SimiCat).

Rationale

The similarities subtest of the WAIS [3] is the most widely used similarities task. However, several issues limit its use in the clinic. First, it is based on a small number of items (n=19), which are heterogeneous in the nature of categorization processes. The items are linked in some cases according to taxonomic category (e.g. animals or fruits, n=9), but in others according to functional properties (e.g. food and fuel are two forms of energy); and/or general knowledge (e.g. honey and milk are produced by animals; silk and wool fiber originate from animals)[3]. Second, the subtest has been designed to assess Intelligence Quotient (IQ) and correlates with education level and IQ [3,21,22]. For this reason, there is a high variability of performance in healthy subjects [22,23], which is not appropriate for a clinical test that aims at distinguishing patients from healthy subjects with a clear difference required between both groups. Moreover, the subtest includes words of various imageability, sometimes intermingled in a same trial (such as poem and statue) that do not allow assessment of the impact of imageability on categorization abilities. For these reasons, we designed a new similarity task, named SimiCat.

Material

The SimiCat task is based on 28 pairs of taxonomically related words (supplementary material 1). All words were controlled for length, and frequency [24] (supplementary table 1). We selected pairs of words and categories that had high or low imageability, as measured by

subjective ratings [25]. Words with low imageability such as “philosophy” are more abstract and may interfere with categorization abilities. There were three different kinds of pairs according to imageability of the pairs and categories (supplementary table 1). There were sixteen pairs of high imageability (HI) with a HI category linking them, 6 pairs of HI with a low imageability (LI) category linking them, and 6 pairs of LI with a LI category linking them.

Procedure

Instructions and items were given orally. Instruction was “what is the similarity between a ____ (e.g.: banana) and a ____ (e.g.: orange)”. The participant’s responses were written down by the examiner. The participants received a feedback and correction only for the first item. When several answers were given, the participant had to select the one he considered his best answer. Instructions were repeated when no answer was given. We did not record response time.

Qualitative Analysis of the responses

The expected answer (correct answer) was the taxonomic category. Two other responses were analyzed: a more concrete than expected similarity (concrete similarity) and a differentiation between the items (differentiation). In order to classify each response, two examiners (BG and RL) analyzed the responses of 10 frontal patients, 10 AD patients, and 10 healthy controls and defined how to classify the responses. Then, they both classified all answers of all participants blindly to the participants’ condition. After a common definition of classification was determined, there was a high rate of consistency in the ratings (94.5%), and an agreement was found by discussion when rating differed between both examiners.

Cognitive Assessment.

General cognitive functioning was assessed using the MMSE [18] and general executive functions were assessed by the FAB score [5]. Episodic memory was assessed by the 16 items free and cued recall test [26]. The patients also underwent a detailed neuropsychological testing that was part of the usual clinical assessment. The selection of tests varied according to the

education level and nature of cognitive impairment, and systematically included an assessment of executive functions, visual episodic memory, praxis, and language.

Statistical analyses.

Data were analyzed using SPSS Statistics (V24.0) and significance was assumed at $p < 0.05$. All variables were checked for normality of distribution using Kolmogorov-Smirnov tests. All variables but age followed a non-normal distribution. For this reason, we performed non-parametric analyses. Mann-Whitney U tests were used for paired-group comparisons and the Kruskal-Wallis test were used for comparison of more than two groups, followed when applicable by Mann-Whitney U tests for post-hoc pairwise comparisons with correction for multiple comparisons. Association between categorization scores and other measures were examined using Spearman's correlation coefficients. Friedman tests were performed for repetitive measures analyses, followed by post-hoc Wilcoxon tests with correction for multiple comparisons if applicable. We also calculated receiver operating characteristic (ROC) curves to determine the best sensitivity and specificity indices of the task.

RESULTS

Demographic and clinical profiles

Comparison of frontal patients, AD patients and healthy controls (table 1)

Frontal patients (n = 40: 20 bvFTD and 20 PSP patients), AD patients (n = 23) and healthy controls (n = 41) were matched for age, years of education, and gender. Frontal and AD patients were matched for disease duration. Both patient groups performed below controls in the general cognitive measure MMSE (all p values < 0.001), but no difference was found between AD and frontal patients ($p = 0.66$). AD and frontal patients also performed below controls on the general executive FAB score (all p values < 0.001). In addition, frontal patients had lower FAB scores than AD patients ($p < 0.001$). Finally, AD patients had significantly lower scores in the free and cued total recall score than frontal patients ($p < 0.001$) (Table 1).

	Frontal patients	AD	Controls	Statistics
Age (median (IQR))	71 (65-76.6)	73.4 (67.9-76.6)	69.4 (64.9-74.5)	KW (2)=1.2; p=0.33
Education (median (IQR))	11.5 (9-15)	14 (10.5-15)	12 (9-15)	KW (2)=1.2; p=0.55
Gender (% male)	67.5%	47.8%	60.9%	Chi2=2.37; p=0.30
Symptom duration (median (IQR))	3.2 (1.6-5)	4.2 (2.1-6)	NA	MW (U=388), p=0.31
MMSE (median (IQR))	25 (21.5-28)	24 (21.5-26)	29 (28-30)	KW (2)= 53.71 ; p<0.001
FAB (median (IQR))	12 (9-15)	15 (14-16)	17 (16-18)	KW (2)=54.57 ; p<0.001
Total recall (median (IQR))	40 (33-45)	26 (9-31.5)		MW (U=111) ; p<0.001
SimiCat % correct (median (IQR))	39.3 (20.5-67.9)	67.9 (60.7-80.4)	92.9 (85.7-96.4)	KW(2)=65.7, p<0.001
% concrete similarities (median (IQR))	17.9 (10.7-25)	17.9 (10.7-25)	3.6 (0-7.1)	KW(2)=37.5, p<0.001
% differentiation (median (IQR))	21.4 (7.1-57.1)	0 (0-0)	0 (0-0)	KW(2)= 71.1 ,p<0.001
% other errors (median (IQR))	7.1 (0-14.3)	7.1 (3.6-14.3)	3.6 (0-7.1)	KW(2)= 10.8, p=0.004

Table 1. Comparison of Frontal patients, Alzheimer disease patients and healthy controls.

IQR: inter quartile range; KW: Kruskal-wallis; MW: Mann-Whitney.

SimiCat performance

The first analysis of a subset of 10 frontal patients, 10 AD patients, and 10 healthy controls enabled us to identify six types of responses that we gathered into four categories: 1. Correct

response was the expected taxonomic category (e.g.: “they are fruits”); the accuracy at the task was the percentage of correct responses; 2. Concrete similarity: the response designated either a characteristic shared by the items (feature similarity: “they are edible”), or a contextual similarity (e.g.: “an orange goes well with a banana in a salad”); 3. Differentiation: the participant highlighted the distinctive characteristics of the objects to be compared instead of providing their similarity (e.g.: “the orange is orange and the banana is yellow”), sometimes in relation with the taxonomic category (e.g.: “they are different kinds of fruits”); 4. Other incorrect responses: the response in this case was semantically wrong or no response was given (“I don’t know”). Concrete similarity, differentiation, and other wrong answers were all considered incorrect responses.

Between group comparison of accuracy (Table 1, figure 1)

Frontal patients were significantly impaired in comparison to AD patients (median accuracy in frontal: 39.3%, AD: 67.9%; $U=176$, $p<0.0001$), and AD patients were significantly impaired in comparison to controls (median accuracy in AD: 67.9%, controls: 92.9%; $U=114.5$, $p<0.0001$). There was a significant correlation between accuracy and education in controls ($r=0.3$, $p=0.03$), in frontal patients ($r=0.44$, $p=0.005$) but not in AD patients ($r=0.04$, $p=0.8$).

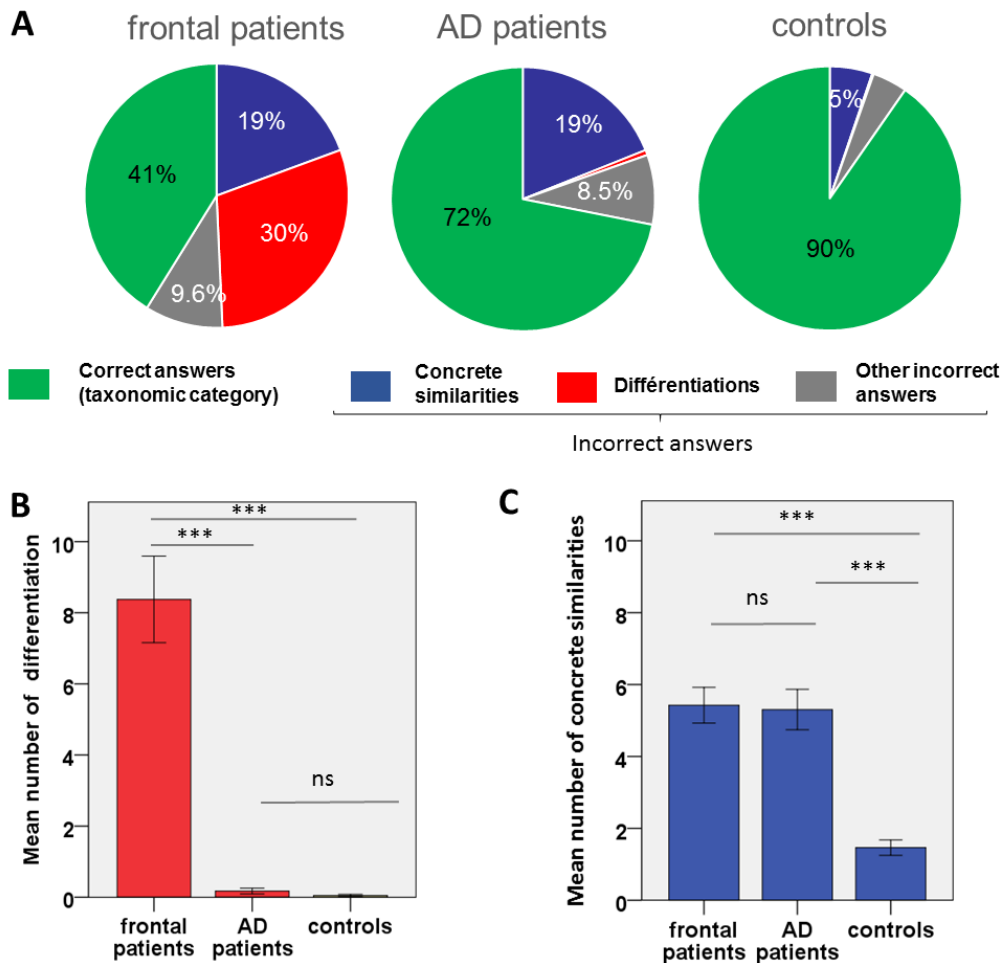


Figure 1. Repartition of responses in the participants' groups.

A. Repartition of all kinds of responses in the participants' groups in mean percentages.

B. Comparison of the number of differentiation errors in the groups of participants: mean +/- standard error of the mean (out of 28 pairs of words). Kruskal-Wallis test was significant (KW=71.1, $p < 0.000$), Mann-Whitney U tests were used for paired comparisons.

C. Comparison of the number of concrete similarities in the groups of participants: mean +/- standard error of the mean (out of 28 pairs of words). Kruskal-Wallis test was significant (KW=37.5, $p < 0.000$), Mann-Whitney U tests were used for paired comparisons.

ns: not significant; ***: $p < 0.001$

Between-group analysis of errors (Table 1 and figure 1 and 2)

Differentiations

Differentiation responses were common in frontal patients (mean: 30%, median: 21.4%), but were almost never observed in controls or in AD patients (frontal vs. AD: $U = 50.5$; $P < 0.001$, frontal vs. controls: $U = 69.5$ $p < 0.001$). The proportion of differentiation responses did not significantly differ between bvFTD and PSP patients ($U = 157$, $p = 0.3$; table 3 and sup fig 1), nor

did it differ between AD patients and controls ($U=412.5$, $p=0.1$). The number of differentiation errors correlated negatively with the severity of the frontal syndrome in the frontal group ($r= -0.566$, $p<0.000$), but not in the AD group ($r=-0.125$, $p=0.57$; only 4 values available for this analysis). Frontal patients and AD patients were split into three groups of increasing severity according to the FAB score (<8: very severe, 8-11: intermediate, and 12-15: mild). The similarity subscore of the FAB was removed from the total FAB score to avoid repetition with the SimiCat test. This allowed us to compare 17 frontal patients to 16 AD patients of similar mild frontal syndrome severity. In this subgroup, frontal patients gave significantly more differentiation responses than in the AD group ($U=30$; $p<0.001$), although FAB scores were similar in both groups ($U=103$, $p=0.25$) (Figure 2).

Concrete similarities

Concrete similarity responses were more common in both patient groups (mean: 19%, median: 17.9% in both groups) than in controls (mean: 5%, median 3.6%) ($p<0.001$ for both comparisons). AD and frontal patients did not differ in this score ($p=0.98$), nor did bvFTD patients and PSP patients ($p=0.4$ Table 3 and sup fig. 1).

Other types of incorrect responses

Other errors were more common in AD and frontal patients than in controls ($p=0.004$ and $p=0.012$ respectively), but there was no difference between AD and frontal patients ($p=0.72$).

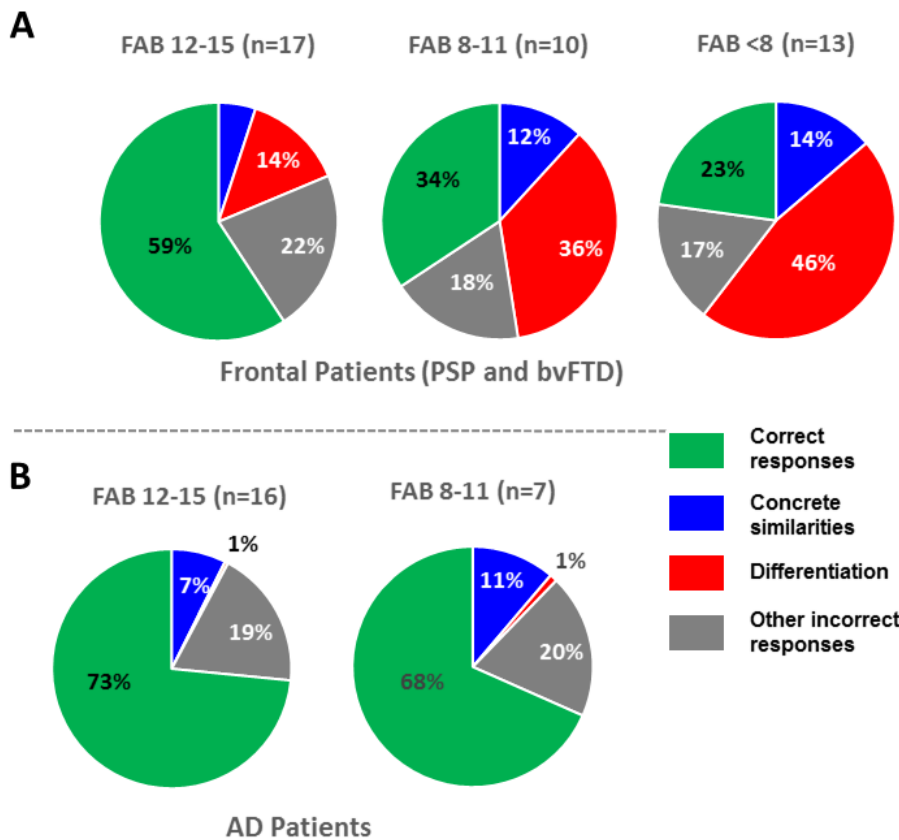


Figure 2. Repartition of responses according to severity of the frontal syndrome on the FAB score.

Three groups of increasing severity were formed according to the FAB score ranging from 0 (very severe frontal syndrome) to 15 (no frontal syndrome). The similarity subscore was not included because repetitive with the Simicat test. Cut-off FAB scores were proposed to balance the proportion of patients in each group (according the 33th and 66th percentiles of the FAB score in the group of patients).

A. Repartition of answers according to the severity of the frontal syndrome in frontal patients.
 B. Repartition of answers according to the severity of the frontal syndrome in Alzheimer disease patients.

Comparison of PSP and bvFTD patients (Table 2)

The proportion of correct responses and the proportion of each different kind of incorrect responses did not significantly differ between bvFTD and PSP patients (Table 3; Sup fig. 1).

	PSP	bvFTD	Statistics
Age (median (IQR))	73.37 (68.6-78.8)	65.4 (63.5-72.3)	MW (U=106); p=0.01

Education (years) (median (IQR))	10 (7 -15)	12 (9 -17);	MW (U=181); p=0.6
Gender (% male)	65%	70%	Chi2=0.73; p=1
Symptom duration (median; IQR)	2.6 (1.05-4.6)	3.5 (2.6-5.7)	MW (U=127); p=0.048
MMSE (median; IQR)	25 (24-28)	25 (21-28)	MW (U=178.5); p=0.56
FAB (median; IQR)	12 (9-15)	13 (8-15)	MW (U=181.5); p=0.62
Total recall* (median; IQR)	40 (35-47)	40 (32-45)	MW: (U=124.5); p=0.54
SimiCat % correct (median (IQR))	46 (18.7-67.9)	37.5 (13.4-70.5)	MW (U=182); p=0.64
% concrete similarities (median (IQR))	17.9 (11.6-25)	14.3 (10.7-21.4)	MW (U=169); p=0.41
% differentiation (median (IQR))	14.3 (4.5-38.4)	7.5 (10.7-59.8)	MW (U=157); p=0.25
% other errors (median (IQR))	10.7 (3.6-14.3)	3.6 (0-9.8)	MW (U=182); p=0.64

Table 2. Comparison of PSP and bvFTD patients.

IQR; Inter-quartile range, PSP: Progressive Supra-nuclear Palsy, bvFTD : behaviour variant

Fronto-temporal Dementia, MW: Mann Whitney.

Performance of frontal patients according to imageability of the items (sup fig 2)

Frontal patients gave significantly more correct answers to high imageability (HI) pairs of words linked by a high imageability category, than in both low imageability (LI) category conditions ($p < 0.001$ for both comparisons). There gave more differentiation errors to the HI pairs of words linked by an LI category in comparison to the HI/HI condition ($p = 0.002$). Finally,

more other errors were found when LI words were linked by an LI category ($p=0.001$, and $p<0.001$).

SimiCat differentiates bvFTD from AD (Table 3).

Differentiation errors were common in frontal patients and were not observed in AD patients, suggesting that this measure could be used to discriminate bvFTD from AD patients. We tested whether the number of differentiation responses can be used as a diagnostic tool to discriminate bvFTD from AD patients. The ROC analysis using the total number of differentiation responses revealed an area under the curve of 0.937 (95% CI: 0.851-1; $p=0.000$) with a sensitivity of 85% and specificity of 100% at a cut-off score of 2 or more.

Development of a short version of SimiCat (Table 3, supplementary material).

With the aim to develop a short SimiCat version for clinical use, we selected ten pairs and tested the accuracy of this short test to discriminate bvFTD from AD. We selected six pairs for which differentiation responses were 100% specific to frontal patients. For those six pairs, 2 points were attributed to each differentiation answer. We additionally selected four pairs of the original task that were highly sensitive to differentiate frontal from AD patients, but less specific. 1 point was attributed for a differentiation error to those pairs. This led to a “differentiation score” rated on 16 points for the short task of 10 items. The ROC curve analysis of the differentiation score revealed an area under the curve of 0.937 (95% CI: 0.852-1; $p=0.000$). Cut-off scores derived from this analysis indicated that a total score of 1 or more differentiation errors identified bvFTD with 90% sensitivity and 87% specificity, while a total score of 2 or more achieved 80% sensitivity and 100% specificity. A codebook with all classified participants’ responses at the SimiCat-10 is provided as supplementary material 2.

Pairs of words	Points for a differentiation error
Horse - turtle	2
Pizza-chocolate	2
Boat-car	2
Tobacco-alcohol	2
Surgery-Medication	2
One century- 3 seconds	2
Sailor-physician	1
March-June	1
Jealousy-friendship	1
history-philosophy	1

Table 3. Short version of SimiCat test for clinical use to discriminate AD from bvFTD.

Discussion

In this study, we used a new Similarities task named “SimiCat” to analyze the nature of categorization deficits of neurodegenerative patients. We found two main kinds of errors in frontal patients: differentiation and concrete similarity. Only bvFTD and PSP patients produced differentiation errors, while all groups of participants made concrete similarities errors, suggesting that separate mechanisms, relying on distinct brain circuits, may underlie both error types. We propose a short version of the test “SimiCat-10” as a diagnostic tool to differentiate between AD and bvFTD with excellent discriminative validity.

The first new finding of the current study is that differentiation responses were specific to frontal patients. When providing differentiation responses, patients did not follow the instruction (that is to give the most relevant similarity between the items), and instead described the items differences or the items most prominent characteristic. Several cognitive dysfunctions may explain this behavior: *First, frontal patients may have an inability to follow and maintain the rule.* Using a spatial planning task, Carey et al. ([27]) showed that frontal patients had an increased propensity for rule violation in comparison to AD patients although their overall

performances were similar. The failure to adhere to rules may stem from a number of different reasons including inattentiveness, impulsivity, disinhibition, that are common symptoms in bvFTD [15]. *Second, they may have a specific deficit in similarity detection*, defined as the ability to perceive the common features of two items [13] despite their differences. *Finally, they may have difficulty in the inhibition of dominant mental representations (imagery) triggered by the items to be compared* [28]. In agreement with this hypothesis, it is noteworthy that frontal patients produced more differentiation errors for the HI/LI condition. In this condition, the items to be compared were of high imageability and likely to induce high mental imagery, while the category they had to find was of low imageability and less accessible to mental imagery. In other words, the HI/LI condition required more inhibition of strongly induced but irrelevant mental images of the concrete items to be compared.

Rule representation/maintenance, similarity detection and inhibition of mental representations are all part of the executive functions, which rely on the lateral PFC's integrity [29]. In this way, differentiation responses can be considered a consequence of a general dysexecutive syndrome, due to lesions of the PFC and/or its connections. However, although to a lesser extent, AD also affects frontal lobes [30], and induces a dysexecutive syndrome [31]. In subgroups sharing similar dysexecutive syndrome severity, frontal patients provided significantly more differentiation errors than did AD patients. For these reasons, we believe that differentiation responses are not only the consequence of a general dysexecutive disorder, but represent a specific behavior of bvFTD and PSP patients, due to the regional specificity of the neurodegenerative lesions in these diseases [10,32]. Similarity detection, rule representation/maintenance and inhibition are thought to rely on the ventrolateral PFC [13,33–35]. Further studies will be necessary to precise the mechanisms and brain networks responsible for differentiation responses, and to determine the role of the ventrolateral PFC (inferior frontal gyrus).

By contrast to differentiation responses, concrete similarities errors were seen in all participants groups with a higher proportion of these responses in patients than in healthy controls. The proportion of concrete similarity responses was similar in both patient groups (AD and frontal patients), and was therefore nonspecific as to the neurodegenerative disease. Various mechanisms may explain these responses: deficit in abstract thinking abilities [13], impaired semantic knowledge [12] and deficits in response selection [12]. The mechanisms explaining concrete similarities errors may differ in frontal patients and AD, and their neural substrate have to be determined.

Comparison of PSP & bvFTD

Based on recent studies ([10,36]) showing high similarities in behavioral and atrophy patterns in PSP and bvFTD, we decided to pool patients suffering from both diseases in the frontal group. Comparison of PSP and bvFTD showed no significant differences in accuracy on the SimiCat test and in general neuropsychological tests, confirming a behavioral similarity between groups. Moreover, there was no difference in the proportion of differentiation responses in PSP and bvFTD, suggesting a similar mechanism by which categorization was altered in both groups, and a damage to similar brain networks supporting this mechanism.

Clinical implications: SimiCat-10: a new screening tool?

The second new finding of this study is that the SimiCat test discriminates frontal and non-frontal neurodegenerative patients with a high degree of accuracy. Neuropsychological differentiation between bvFTD and AD remains challenging in clinical settings given the widespread overlap of cognitive profiles [37,38]. Accurate diagnosis is important because of the implication for prognosis, heritability and therapeutic interventions. Several tests have been recently developed to address this issue such as the Social cognition and Emotional Assessment Battery [39] or the FRONTIER Executive Battery [40]. In this line, the SimiCat test has a high discriminative validity to differentiate bvFTD and AD. We propose a short version of this test

named SimiCat-10. Compared to other tests, the Simicat-10 is short and easy to use in the clinic: it takes less than 5 minutes, and does not require any specific equipment. This short test showed a discriminative validity that was as good as the full version. Future studies may explore the combination of SimiCat-10 with social cognition measures and executive tests for accurate bvFTD diagnosis.

This study has several limitations. First it was performed in neurodegenerative disease and it remains unknown whether non-degenerative frontal pathologies such as traumatic brain injury, strokes or brain tumors have similar impact on categorization abilities as frontal neurodegenerative diseases. The SimiCat test would be a good tool to assess these disorders, and to help adapt the cognitive rehabilitation programs. Second, the validity of the SimiCat-10 for differentiating bvFTD and AD was assessed on the same patient population as the full version, and future studies within large patient populations are needed to directly evaluate the differential diagnostic properties of the SimiCat-10 to differentiate dementia subtypes. Finally, this test was developed in French, and validation of its discriminative accuracy will be necessary in other languages.

In summary, we showed that differentiation errors are specific to frontal patients. The Short version of the test (SimiCat-10) is a promising and easy test to differentiate between bvFTD and AD.

Acknowledgements: The authors would like to thank the participants and their families for participating in our research. We thank Nicolas Defoor, Valentine Facque, and Céline Chamayou for their help in the inclusion of patients.

Contributors: BG, EV and RL contributed to the design and conceptualization of the study, analysis, and interpretation of data, drafting and revising the manuscript. BG and AF contributed to data acquisition. BD and BM contributed to interpretation of data and revision of manuscript.

Funding: This work was supported by the “Fondation pour la recherche medicale” [grant numbers: FDM20150632801 and DEQ20150331725]. The research leading to these results received funding from the program “Investissements d’avenir” ANR-10-IAIHU-06.

Bibliography

- 1 Barsalou LW. Deriving Categories to Achieve Goals. In: *Psychology of Learning and Motivation*. Elsevier 1991. 1–64.<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079742108601206> (accessed 13 Jan2016).
- 2 Kaplan E. *WAIS-R NI for Use with WAIS-R: WAIS-R as a Neuropsychological Instrument : Manual*. psychological corporation 1991.
- 3 Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS - IV) Administration and Scoring Manual*. Pearson. San Antonio: 2008.
- 4 Mattis S. Dementia rating scale (DRS). Odessa FL Psychol. Assess. Resour. 1988.
- 5 Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, *et al*. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;**55**:1621–6.
- 6 Kramer JH, Quitania L. Bedside Frontal Lobe Testing. In: *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*. Miller BL, Cummings JL. Guilford Press 2007.
- 7 Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, *et al*. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain J Neurol* 1998;**121 (Pt 1)**:135–41.
- 8 Loewenstein DA, Rubert MP, Argüelles T, *et al*. Neuropsychological test performance and prediction of functional capacities among Spanish-speaking and English-speaking patients with dementia. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 1995;**10**:75–88.
- 9 Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, *et al*. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer’s disease. *Neurology* 1995;**45**:957–62.
- 10 Lagarde J, Valabrègue R, Corvol J-C, *et al*. Are frontal cognitive and atrophy patterns different in PSP and bvFTD? A comparative neuropsychological and VBM study. *PloS One* 2013;**8**:e80353. doi:10.1371/journal.pone.0080353
- 11 Lagarde J, Valabrègue R, Corvol J-C, *et al*. Why do patients with neurodegenerative frontal syndrome fail to answer: “In what way are an orange and a banana alike?” *Brain J Neurol* 2015;**138**:456–71. doi:10.1093/brain/awu359
- 12 Giovannetti T, Lamar M, Cloud BS, *et al*. Different underlying mechanisms for deficits in concept formation in dementia. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 2001;**16**:547–60.
- 13 Garcin B, Volle E, Dubois B, *et al*. Similar or different? The role of the ventrolateral prefrontal cortex in similarity detection. *PloS One* 2012;**7**:e34164. doi:10.1371/journal.pone.0034164
- 14 Giovannetti T, Seter C, Lamar M, *et al*. A process approach to understanding concept formation using the similarities test. In: *[(The Boston Process Approach to Neuropsychological Assessment: A Practitioner’s Guide)] by Ashendorf Lee*. Oxford University Press Inc 2013. 88–110.

- 15 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain J Neurol* 2011;**134**:2456–77. doi:10.1093/brain/awr179
- 16 Litvan I, Agid Y, Calne D, *et al.* Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;**47**:1–9.
- 17 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2011;**7**:263–9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- 18 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;**12**:189–98.
- 19 Merck C, Charnallet A, Auriacombe S, *et al.* La batterie d’évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO) : validation et données normatives. *Rev Neuropsychol* 2011;**3**:235–55. doi:10.3917/rne.034.0235
- 20 Thuillard Colombo F, Assal G. Adaptation française du test de dénomination de Boston. Versions abrégées. *Eur Rev Appl Psychol* 1992;**42**:67–73.
- 21 Longman RS, Saklofske DH, Fung TS. WAIS-III percentile scores by education and sex for U.S. and Canadian populations. *Assessment* 2007;**14**:426–32. doi:10.1177/1073191107304114
- 22 Wisdom NM, Mignogna J, Collins RL. Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 2012;**27**:389–97. doi:10.1093/arclin/acs041
- 23 Harrison AG, Armstrong IT, Harrison LE, *et al.* Comparing Canadian and American normative scores on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 2014;**29**:737–46. doi:10.1093/arclin/acu048
- 24 New B, Pallier C, Brysbaert M, *et al.* Lexique 2: a new French lexical database. *Behav Res Methods Instrum Comput J Psychon Soc Inc* 2004;**36**:516–24.
- 25 Desrochers A, Thompson GL. Subjective frequency and imageability ratings for 3,600 French nouns. *Behav Res Methods* 2009;**41**:546–57. doi:10.3758/BRM.41.2.546
- 26 Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, *et al.* L’épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Solal 2004. <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/26018> (accessed 17 Feb2017).
- 27 Carey CL, Woods SP, Damon J, *et al.* Discriminant validity and neuroanatomical correlates of rule monitoring in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia* 2008;**46**:1081–7. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.001
- 28 Barsalou LW. Perceptual symbol systems. *Behav Brain Sci* 1999;**22**:577-609-660.
- 29 Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res* 2000;**63**:289–98.
- 30 Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, *et al.* Mapping the Progression of Atrophy in Early- and Late-Onset Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis JAD* 2015;**46**:351–64. doi:10.3233/JAD-142292
- 31 Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer’s disease. A critical review. *Brain J Neurol* 1999;**122 (Pt 3)**:383–404.

- 32 Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, *et al.* Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002;**58**:198–208.
- 33 Bengtsson SL, Haynes J-D, Sakai K, *et al.* The representation of abstract task rules in the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex N Y N 1991* 2009;**19**:1929–36. doi:10.1093/cercor/bhn222
- 34 Bunge SA. How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004;**4**:564–79.
- 35 Hampshire A, Chamberlain SR, Monti MM, *et al.* The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *NeuroImage* 2010;**50**:1313–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.109
- 36 Brenneis C, Seppi K, Schocke M, *et al.* Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:246–9.
- 37 Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:917–28. doi:10.1136/jnnp.2006.100669
- 38 Ritter AR, Leger GC, Miller JB, *et al.* Neuropsychological Testing in Pathologically Verified Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia: How Well Do the Uniform Data Set Measures Differentiate Between Diseases? *Alzheimer Dis Assoc Disord* Published Online First: 21 December 2016. doi:10.1097/WAD.000000000000181
- 39 Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, *et al.* The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* 2012;**26**:81–90. doi:10.1037/a0025318
- 40 Leslie FVC, Foxe D, Daveson N, *et al.* FRONTIER Executive Screen: a brief executive battery to differentiate frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;:jnnp-2015-311917. doi:10.1136/jnnp-2015-311917

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material 1. List of 28 taxonomically related pairs. Those in bold were selected for the short version of the task.

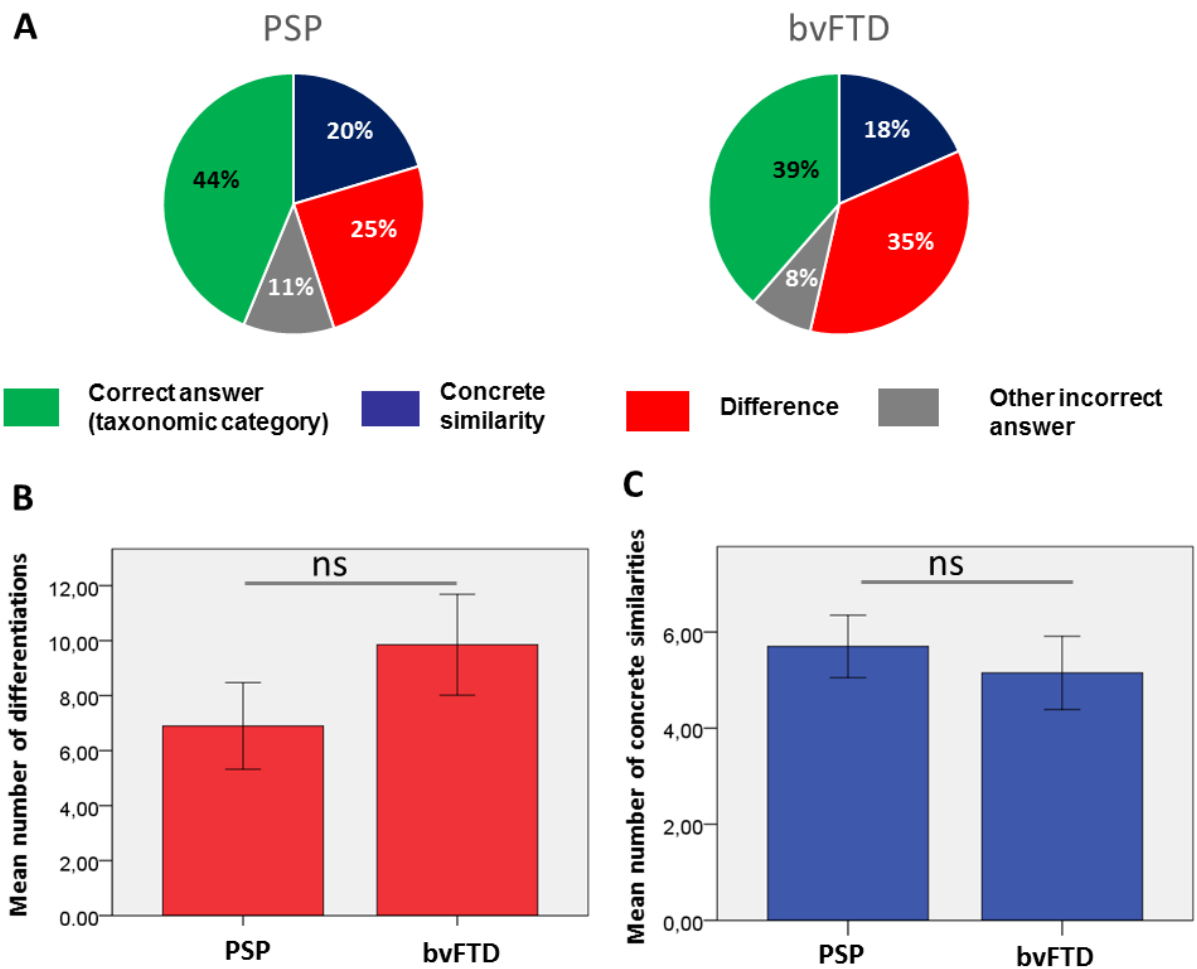
- Blue - green
 - **Horse - turtle**
 - orange-banana
 - tulip-rose
 - dress-trousers
 - hammer-shovel
 - **pizza-chocolate**
 - knife-chopsticks
 - **boat-car**
 - armchair-desk
 - mosquito-butterfly
 - piano-violin
 - 4-7
 - ski-boxing
 - intestine-heart
 - **tobacco - alcohol**
-
- water-fire
 - **sailor-physician**
 - gram-meter
 - **March-June**
 - **Surgery - medication**
 - The Greens-left
-
- pride-idleness
 - smell - taste
 - humour-patience
 - **jealousy-friendship**
 - **one century- 3 seconds**
 - **history-philosophy**

	HI of pairs and categories	HI of pairs, LI of categories	LI of pairs and categories	Statistics
Number of pairs	16	6	6	
Frequency* of pairs (median (IQR))	23 (9.4-53.5)	20.8 (11-90.6)	26.9 (17.1-57.2)	KW. P=0.85
Frequency* of category (median (IQR))	15.8 (7.1-31.2)	38.8 (20.5-60.8)	31.9 (24.4-61.7)	KW. P=0.07
Number of syllabus of pairs (median (IQR))	2 (1-2)	1 (1-2.25)	2 (2-3)	KW. P=0.07
Number of syllabus of category (median (IQR))	2 (1-3)	2.5 (2-3)	2 (2-2.75)	KW. P=0.68
Imageability ^o of pairs	5.6 (5.5-5.8)	4.9 (4.6-5.4)	3.1 (2.8-3.2)	KW. P<0.0001
Imageability ^o of category	5.2 (5.1-5.7)	3.1 (2.8-3.6)	2.8 (2.4-2.9)	KW. P<0.0001

Supplementary table 1. Characteristics of the pairs of words and categories of the SIMCAT task.

* Mean frequencies (per million occurrences) of words in films and books according to the database Lexique 3 (New et al. 2004) ° According to Desrocher (Desrochers and Thompson 2009), the rating was performed with a scale ranging from 1 (very low imageability) to 7 (very high imageability).

HI: High Imageability; LI: Low Imageability KW: Krukal Wallis.



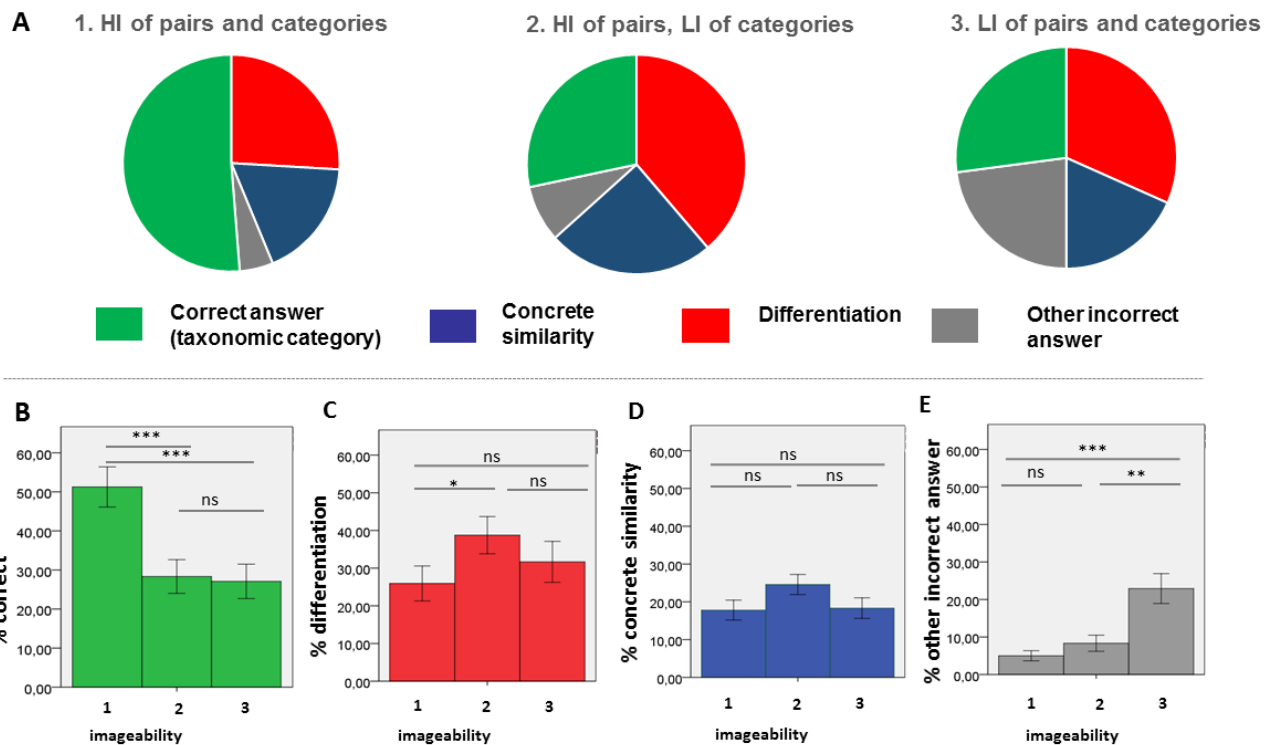
Supplementary Figure 1

Comparison of error distribution in PSP and bvFTD patients

A. Mean percentage of different types of answers in PSP and bvFTD.

B. Mean number of differentiation errors in PSP and bvFTD. Mann Whitney test was performed for comparison

C. Mean number of concrete similarity errors in PSP and bvFTD. Mann Whitney test was performed for comparison.



Supplementary Figure 2

Performance of frontal patients according to imageability

HI: High imageability, LI: Low imageability, %: pourcentage of responses.

A. Proportion of responses in the 3 different kinds of pairs: 1. HI/HI: Pairs of high imageability linked by a high imageability category; 2. HI/LI: Pairs of high imageability linked by low imageability category; and 3. LI/LI: pairs and category of low imageability.

B. There was a significant difference in the performance of frontal patients between the three kinds of pairs ($F(2,40)=32.3$; $p<0.000$). Patients performed significantly better in the HI/HI condition than in the HI/LI condition ($z=-4.4$; $p<0.000$), and LI/LI condition ($z=-4.8$, $p<0.000$).

C. There was a significant difference in the proportion of differentiation errors of frontal patients in the three kinds of pairs ($F(2,40)=9.5$, $p=0.008$). Post hoc analyses showed a significant difference between HI/HI and HI/LI conditions ($z=-3$, $p=0.002$).

D. There was no significant difference in the proportion of concrete similarity errors of frontal patients in the three kinds of pairs ($F(2,40)=4.2$, $p=0.12$).

E. There was a significant difference in the proportion of other errors of frontal patients in the three kinds of pairs ($F(2,40)=15.8$; $p<0.000$). Patients performed significantly more other errors in the LI/LI condition than in the HI/LI condition ($z=-3.4$; $p=0.001$), and in the HI/HI condition ($z=-4.1$, $p<0.000$).

Codebook SimiCat-10

In this codebook, we provide all participants' (n=104) responses and their classification.

In brackets are alternative answers that were similarly classified.

"I don't know" was always classified as "Others".

1 Horse - turtle

Correct responses: "animals"; "animals with four legs"; "walking animals".

Concrete similarities: "They are quadruped"; "they walk"; "they have four legs"; "they eat herbs".

Differentiations: "They do not have the same speed"; "the Turtle is slow (is not fast), the horse gallops (is fast/runs)"; "the horse is faster than the turtle"; "the turtle is small, the horse is big"; "animals which have different size".

Others: *no response was classified as others.*

2 pizza - chocolate

Correct responses: "food"; "foodstuffs"; "nourishment"; "edible substances"; "rich food"; "grub"; "dishes"; "diverse food"

Concrete similarities: "something the body needs"; "man can eat it"; "something that can be cooked"; "thing that a man can eat"; "you can eat the pizza and the chocolate"; "they are thing you can eat".

Differentiations: "One is a starter and the other is a desert"; "the pizza has onions, and the chocolate are tablets"; "pizza is salted (dish), and chocolate is sweet (desert/chocolate)"; "they are totally different kinds of food".

Others: "the pizza"

3 Boat - car

Correct responses: "means of transport"; "vehicles"; "motorized vehicles"; "transports"; "transportations"; "transport equipment"; "means to get around"; "ways of transport"; "locomotion machines".

Concrete similarities: "man drives both of them"; "both have to be driven"; "they have a motor"; "they are towed"; "things that circulate"; "things that move"; "they are useful for travels".

Differentiations: "a boat is on water (in the river/in the sea) and a car is on the road (the ground)"; "they are not driven the same way"; "the car rolls, the boat sinks"; "one has 4 wheels, the other slides".

Others: *no response was classified as others.*

4 Tobacco - alcohol

Correct responses (the response has to include the concept of addiction, drug, or toxicity): "addictions"; "possible causes for addictions"; "addictions sources (product)"; "stimulants"; "drugs"; "psychotropic (psychoactive) drug (product)"; "soft drugs"; "poisons"; "dangerous product"; "toxic products"; "dependences".

Concrete similarities: "they are bad (harmful/ not good/dangers/damaging/mortal/ bad things for health)"; "pleasures"; "thing to be consumed with moderation"; "excess is dangerous"; "it is prohibited (forbidden)"; "they should not be excessively consumed"; "consumables"; "They kill"; "I don't like neither of them"; "weaknesses"; "two delicate substances"; "man can be dependent".

Differentiations: "one is smoke, the other is beverage"; "alcohol is to drink (is in a bottle) and tobacco to smoke"; "tobacco gives cancer, alcohol is forbidden if you drive".

Others: "man should not drink wine"; "I don't smoke".

5. Surgery – medication/drug (French word « médicament »)

Correct responses (*the response has to include the concept of treatment or therapy*): “treatments”; “kinds of treatments; medical treatments”; “therapies”; “therapeutic means”; “body treatment”; “to treat”; “they have the power to treat”; “ways to treat”; “treatment to cure human body”; “medical acts”; “medicines”.

Concrete similarities (concept of healing (consequence) and of doctor (context) are classified in this category): “it heals(cures)”; “ways(means) to heal(cure)”; “solutions for healing”; “they are from the medical domain”; “they are in hospitals”; “health/for health”; “for diseases”; “doctors”; “medical world”; “they are complementary”; “man can provide a medicines through surgery”

Differentiations: “Surgery is an operation on somebody (to operate/an opening/an intervention/a medical act...), medication is something we have to take (is to treat/can be swallowed/relieves/...)”; “surgery: man opens the body (man opens/operates), the medication we take it”; “one is better than the other”; “I prefer to take medication, it is less dangerous than surgery”.

Others: “They are incompatible”.

6. One century - three seconds

Correct responses (*the response has to include the notion of time or duration*): “periods”; “time(s)”; “durations”; “measures of time”; “period of time”; “time duration”; “time passing by”.

Concrete similarities: *no response was classified as concrete similarity.*

Differentiations: “one century is one hundred years (long/very long), while three seconds is an instant (short/one twentieth of a minute/three seconds/very short)”; “two periods of time: one is very short and the other is very long”.

Others: “three seconds”; “numbers”; “dates”; “every century there is a time difference”; “an eternity”; “unit of measurement”.

7. Sailor – Physician (French words: Marin-Médecin)

Correct responses: jobs; professions; liberal professions; professions.

Concrete similarities: “both start with “m” et finish with “in””; “they are humans”; “starts with the same letter”; “we need both of them”; “rescue workers”; “save people”; “they have to get around”; “both work hard”; “some sailors are physicians”.

Differentiations: “the doctor heals (studied/examines/is in an office...), the sailor is in a boat (did not study/ sails/goes fishing/works on a boat/is on the water/travels on the water...)”.

Others : “they are opposites”.

8. March – June

Correct responses: “months”; “months of the year”; “months of the calendar”.

Concrete similarities: “It is in spring”; “they have thirty days”.

Differentiations: “There are three months difference”; “One is spring (the beginning of spring), the other is summer (the beginning of summer)”; “in March, hail showers, in June nice weather”; “June is spring and March winter”; “in March, the nature is open, in June it is the beginning of warm season”; “March is before June”; “March is the third month, June is in summer”; “March is a planet, June is a month”; “third and sixth months: one doubles the other”.

Others: “Planets”.

9. Jealousy - Friendship

Correct responses: “feelings (sentiment)”; “human feelings”; “personality traits”; “temperaments”.

Concrete similarities: “reactions of individuals towards others”; “a way of being”; “behaviors”; “camaraderie”; “a relationship”; “a way of behaving”; “way of understanding people”; “state in which one is”; “senses”; “a link with love”; “an exclusivity”; “one can be jealous of his friends”;

Differentiations: “they are opposites”; “jealousy is a vice (bad/part of the character); friendship is rare (beautiful/reinforce links)”; “friendship is stronger than jealousy”.

Others “senses”; “it is not good”; “defaults”; “friendship”; “both are bad”; “qualities”; “emotions”; “it is to achieve its ends”; “both have a goal”.

10. History - Philosophy

Correct responses (*the response has to include the notion of teaching or science*):

“Fields of study”; “teaching (university/intellectual/scholar/literary) subjects (discipline)”; “sciences”; “human sciences”; “literary sciences”; “branches of human studies”; “education”.

Concrete similarities: “in relation with humans”; “something we learn at school”, “something humans have written”; “I haven’t done this for a long time”; “a way to understand the world”; “serve to demonstrate what is real”; “knowledge”; “philosophes relate history”; “philosophy is driven by history”.

Differentiations: “They are reasoning and experience of the past”; “History is what happened, philosophy is about what is going to happen”, “history is knowing population, philosophy is ideas and concepts”; “History is when we relate the past, philosophy is the present”; “history is real; philosophy is thinking”; “one is a way to thing; the other is a knowledge”; (...); “different kinds of teaching”.

Others: “a situation”; “philosophy is to search”; “two human qualities”; “history of life”.

2.2. Méthodes et Résultats complémentaires

Des résultats complémentaires n'ont pas été présentés dans l'article ci-dessus car leur acquisition et/ou leur analyse étaient incomplètes. Ces résultats apportent cependant des informations importantes et des pistes de recherche. C'est pour cette raison qu'ils seront brièvement présentés dans cette thèse.

2.2.1. Reformulation de la question

Lors de la passation du test chez les patients frontaux, la question a été reformulée lorsque la réponse fournie par le patient n'était pas la réponse attendue (c'est-à-dire lorsqu'ils ne donnaient pas la catégorie taxonomique). L'objectif de cette démarche était d'évaluer si les difficultés des patients étaient liées à une difficulté de compréhension de la consigne, à une difficulté de compréhension de la règle de catégorisation, ou à un déficit de sélection parmi plusieurs réponses possibles. Cinq reformulations ont été proposées afin d'évaluer l'impact de la formulation de la question sur les performances des patients. Le type de reformulation était déterminé à l'avance et au hasard pour chaque patient, et la même reformulation était ensuite utilisée pour chaque erreur d'un même patient. Ces résultats n'ont pas été présentés dans l'article car cette reformulation n'a été proposée que chez 26/40 patients frontaux, et n'a pas été proposée chez les contrôles et les patients ayant une maladie d'Alzheimer en raison d'un rallongement considérable du temps de passation chez des patients déjà fatigués par leurs examens. En effet, la passation de SimiCat s'est déroulée dans le cadre du soin courant, et les patients avaient un programme d'évaluation cognitive déjà chargé. Les 5 reformulations étaient :

- L'ajout d'un 3ème mot (ex : pour orange/banane, ajouter pomme : « quel est le point commun entre une orange, une banane et une pomme ? »). L'objectif était de diminuer le nombre de réponses possibles et donc de diminuer l'effort à fournir par le patient pour *sélectionner* la bonne réponse parmi plusieurs points communs possibles. Cette reformulation a été utilisée chez 11 patients, qui ont réalisé un total de 192 erreurs. Elle a donc été utilisée 192 fois. Cela a permis d'obtenir la bonne réponse dans **10,9%** des cas (n=21/192).
- En quoi c'est différent? (ex : en quoi l'orange et la banane sont différents ?) : Cette reformulation a été proposée à titre de test chez un patient, qui a fait 24 erreurs. Chez

ce patient, cette reformulation n'a pas permis d'obtenir la catégorie taxonomique (aide de **0%**).

- A quelle catégorie ou famille ils appartiennent ? L'objectif de cette reformulation était d'insister sur la consigne et la règle de catégorisation attendue en précisant « quelle catégorie ou famille » ? Cette reformulation a été utilisée chez 9 patients, qui ont réalisé un total de 125 erreurs. Elle a donc été utilisée 125 fois. Elle a permis d'obtenir la bonne réponse dans **19,2%** des cas (n=24/125).
- Ce sont des (ex : « la banane et l'orange, ce sont des.... »). Cette reformulation a été utilisée chez 5 patients, qui ont réalisé un total de 61 erreurs. Cette reformulation a permis d'obtenir la bonne réponse dans **29,5%** des cas (n=18/61)
- Qu'est-ce que c'est que ? (donner le premier mot de la paire : ex : « Qu'est c'est qu'une orange ? »). Cette reformulation a été utilisée chez 2 patients, qui ont réalisé un total de 48 erreurs. Elle a permis d'obtenir la réponse attendue (catégorie taxonomique) dans **12,5%** des cas (n=6/48).

Ces résultats nous montrent que la reformulation de la question apporte une aide très modérée lorsque le patient ne donne pas la catégorie taxonomique.

La reformulation qui a permis le plus d'aide (près de 30% des cas) est la formule « ce sont des.... ». Cette formulation induit une réponse plus automatique puisqu'il s'agit d'une complétion de phrase. Ce résultat suggère que les processus plus automatiques de catégorisation sont au moins en partie préservés dans la pathologie frontale.

2.2.2. Analyse des associations sémantiques

Les mots choisis pour la tâche SimiCat ont tous été sélectionnés dans un dictionnaire d'associations sémantiques. Trois dictionnaires ont été utilisés pour cela : le dictionnaire des associations verbales pour les mots concrets et les mots abstraits (Ferrand and Alario 1998; Ferrand 2001) et un dictionnaire accessible en ligne via <http://dictaverf.nsu.ru/dict> (Debrenne 2010). L'objectif de cette démarche était d'avoir les associations sémantiques les plus fortes pour chaque mot utilisé, afin d'évaluer si les réponses des patients étaient liées à une adhérence à des associations sémantiques fortes. Nous avons émis cette hypothèse après avoir constaté, en clinique, que les réponses des patients étaient souvent stéréotypées (même réponse incorrecte chez plusieurs patients frontaux). De nombreuses données de notre étude vont dans ce sens. Ainsi : pour les items *tortue - cheval*, 7 patients sur 40 ont répondu « le cheval va vite et la

tortue va lentement » (ou une réponse ayant la même signification). Le premier associé sémantique de la tortue est lent/lenteur (42% des réponses spontanées lorsqu'on présente le mot « tortue » à des sujets sains). De la même manière, pour les items *moustique – papillon*, 10 patients répondent : « le moustique pique » suivi de, « le papillon vole » (n=6) ou « le papillon a des ailes (n=4) ». Le premier associé sémantique de moustique est pique/piqure, qui représente 46% des réponses lorsqu'on présente le mot moustique à des sujets sains. Ces deux exemples suggèrent que certaines des réponses données par les patients frontaux sont en rapport avec des associations sémantiques fortes, et possiblement un défaut d'inhibition de ces associations.

Ces résultats n'ont pas été présentés dans l'article, car tous les mots n'ont pas pu être analysés. En effet, l'accès en ligne à une partie du dictionnaire « dictaverf » a été retiré avant l'analyse. Les auteurs de ce dictionnaire nous ont expliqué avoir supprimé ces données parce qu'elles avaient été acquises de manière incorrecte. Nous n'avons pas pu les récupérer. Pour confirmer nos premiers résultats, et pallier ce manque, nous sommes en train de constituer de nouvelles normes d'associations sémantiques par le biais d'une enquête en ligne. Il s'agit d'une étude intitulée FANS (Free Associative Norms in Semantics). L'acquisition est en cours, et cette enquête est accessible via le lien suivant: https://survey.eu.qualtrics.com/SE/?SID=SV_6FpMPEGNE04VWDP. Dans le cadre de l'étude FANS, nous testerons également les normes sémantiques des paires de mots utilisées dans la tâche SimiCat afin d'évaluer l'impact des associations sémantiques des paires de mots sur les réponses des patients.

3. Discussion

Lors de la passation du test SimiCat chez les patients ayant une pathologie neurodégénérative frontale (paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou démence fronto-temporale comportementale (DFT)), nous avons observé principalement deux types d'erreurs: *différenciation* ou *similitude concrète*. Nous avons montré que les erreurs de type *différenciation* étaient spécifiques des patients frontaux, et n'étaient jamais observées dans les autres groupes (patients ayant une Maladie d'Alzheimer (MA) ou contrôles). Les *similitudes concrètes* n'étaient pas spécifiques d'une pathologie, et étaient également observées chez les patients ayant une MA, et dans une moindre mesure, chez les sujets sains.

Le résultat principal de notre étude est la spécificité des réponses de type *différenciation* chez les patients frontaux. La spécificité de ces réponses peut être utilisée dans un objectif

diagnostique. En effet, le test SimiCat permet de distinguer DFT et MA avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 100 % si le patient fait 2 *différenciations* ou plus. Nous avons ensuite sélectionné 10 items pour une version courte du test, ayant une durée de passation inférieure à 5 minutes, et utilisable en pratique clinique courante. Cette version courte a une validité diagnostique comparable au test complet. Ces résultats sont intéressants car la distinction entre MA et DFT comportementale n'est pas toujours simple, en raison de la superposition des profils cognitifs (Hutchinson and Mathias 2007; Ritter et al. 2016). La précision du diagnostic est pourtant cruciale pour le patient et son entourage, en raison de l'impact que cela peut avoir sur le pronostic, la prise en charge thérapeutique et la possible transmission génétique. Ainsi SimiCat dans sa version courte peut être proposé comme un nouveau test pour l'utilisation « au lit du patient ». La version courte du test est en cours de validation sur une nouvelle population de patients ayant une MA et une DFT, mais également dans une population de patients déprimés ou ayant une forme atypique de maladie d'Alzheimer. En effet, il sera important de préciser si les patients déprimés et ceux ayant une MA frontale fournissent des réponses de type différenciation, afin d'affiner la valeur diagnostique de ce test.

Les résultats de cette étude soulèvent également la question des mécanismes sous-jacents, expliquant les deux types de réponses incorrectes observées chez les patients frontaux. Lors de la *différenciation*, les patients ne donnent pas de point commun, alors qu'ils ont bien compris la consigne, il y a donc un défaut de détection de similitude. Nous avons soulevé l'hypothèse que ce type de réponse peut être la conséquence d'une atteinte de la détection du lien, processus nécessaire pour la catégorisation. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce défaut de détection du lien : Tout d'abord, il peut s'agir d'une incapacité à suivre la consigne. En effet, lorsqu'il fait une *différenciation*, le patient ne respecte pas la consigne : il ne donne pas de point commun. D'autres travaux ont montré que les patients ayant une DFT comportementale ont une forte tendance à ne pas respecter les règles. Avec une tâche de planification spatiale, Carey et coauteurs ont montré que malgré des scores comparables dans la DFT et la MA, seuls les patients ayant une DFT faisaient des infractions à la règle (Carey et al. 2008). La *différenciation* peut également être la conséquence d'une adhérence à une représentation mentale activée par les items. Les patients produisaient plus de *différenciations* dans la condition avec items de forte imagerie mentale et catégorie à trouver de faible imagerie mentale. Par exemple, pour la question « quel est le point commun entre l'eau et le feu (2 items à forte valeur d'imagerie mentale), la réponse attendue est « élément », qui est un mot à faible valeur d'imagerie mentale. Dans cette condition, une inhibition des caractéristiques physiques

des items à catégoriser est nécessaire pour accéder à la catégorie taxonomique. Les résultats complémentaires sur les associations sémantiques fortes suggèrent que les patients ont également une adhérence aux associations sémantiques. Il s'agirait ainsi d'un défaut d'inhibition des représentations mentales et/ou des associations sémantiques fortes.

Les *similitudes concrètes* étaient observées dans tous les groupes de participants. Lorsqu'il fournit ce type de réponse, le participant n'accède pas à la catégorie taxonomique, plus abstraite. Il y a donc un déficit d'abstraction, ne permettant pas d'accéder à la catégorie taxonomique. L'abstraction peut être définie comme l'opération cognitive permettant de placer un objet dans un cadre conceptuel. On parle aussi de conceptualisation.

Ainsi, les patients frontaux fournissent deux types d'erreurs, qui reposeraient sur des mécanismes différents : la *différenciation* serait liée à un défaut de détection de similitude, ne permettant pas de détecter les liens entre les mots à catégoriser, alors que la *similitude concrète* serait liée à un défaut d'abstraction, ne permettant pas l'accès à la catégorie taxonomique. Ces mécanismes sont représentés dans la figure 11.

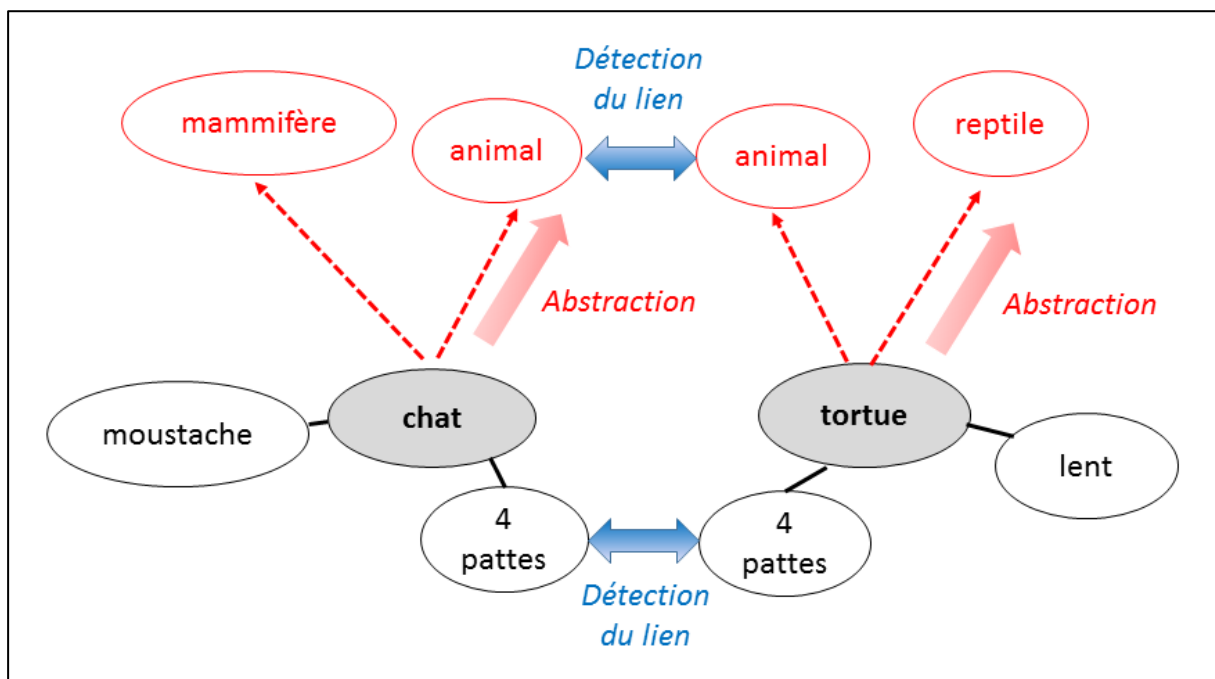


Figure 11. Mécanismes expliquant les erreurs des patients frontaux.

Un défaut de détection du lien (en bleu) entraîne une réponse de type *différenciation*. Un défaut d'abstraction (en rouge) entraîne une réponse de type *similitude concrète*.

Au niveau cérébral, la détection de similitude reposerait sur un réseau distinct du réseau cérébral impliqué dans l'abstraction. En effet, les erreurs de type *différenciation* ne sont observées que dans la DFT et la PSP, mais pas dans la MA. Cela suggère que les régions spécifiquement atteintes dans la DFT et la PSP sont particulièrement importantes pour la détection de similitude. Parmi ces régions, on peut penser que le cortex préfrontal ventrolatéral a un rôle particulier, car il est atteint dans ces deux pathologies (Lagarde et al. 2013), et est impliqué dans le contrôle sémantique (Cf. introduction). L'abstraction reposerait sur un réseau cérébral différent, impliquant des régions atteintes à la fois dans la DFT et dans la maladie d'Alzheimer.

Ces deux processus reposeraient donc sur des réseaux cérébraux distincts, ce qui expliquerait des profils de réponses différents dans des pathologies neurologiques touchant des réseaux cérébraux distincts.

Pour tester cette hypothèse, nous avons réalisé une étude d'IRM fonctionnelle, avec un paradigme permettant d'évaluer de manière indépendante la détection de similitude et l'abstraction.

PARTIE 2 : Bases cérébrales de la catégorisation

1. Etude d'IRM fonctionnelle

1.1. Introduction

Suite aux résultats de l'étude précédente, nous posons l'hypothèse que la catégorisation repose sur deux processus distincts : l'*abstraction* (ou conceptualisation), et la *détection de similitude*. Ces deux processus seraient indépendants. En effet, on peut abstraire sans détection de similitude (par exemple, lorsqu'il s'agit de dire à quelle catégorie appartient un objet), et on peut détecter des similitudes sans abstraction, par exemple lorsqu'il s'agit de déterminer si deux objets ont la même forme (Cf. Figure 11). Ces deux processus (abstraction et similitudes) reposeraient sur des régions cérébrales distinctes du CPF.

L'analyse de la littérature ne permet pas de répondre à cette question. En effet, les études d'imagerie fonctionnelle évaluant les bases cérébrales de la catégorisation ont utilisé des paradigmes ne distinguant pas les processus d'abstraction et la détection de similitude (voir le tableau 1 de l'introduction). Dans ces paradigmes, les sujets devaient identifier les relations conceptuelles ou les relations visuelles entre les stimuli : les processus d'abstraction et de détection de similitudes étaient intriqués. Notre approche est différente : nous avons observé un profil de réponse spécifique des patients frontaux, *la différenciation*, et nous souhaitons tester l'hypothèse selon laquelle ce profil de réponse est lié à un processus indépendant et nécessaire pour la catégorisation : *la détection de similitudes*.

Pour cela, nous avons mis au point un paradigme avec un dessin factoriel, permettant d'évaluer de manière séparée la détection de similitudes et l'abstraction. Puis nous avons utilisé ce paradigme en IRM fonctionnelle, afin de préciser les régions cérébrales impliquées dans ces processus.

1.2. Article 2

Similar or Different? The Role of the Ventrolateral Prefrontal Cortex in Similarity Detection

Béatrice Garcin^{1,3,4*}, Emmanuelle Volle¹, Bruno Dubois^{1,2}, Richard Levy^{1,3}

1 CR-ICM – UPMC, Inserm UMR_S 975/CNRS UMR 7225, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France, **2** AP-HP Service de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, **3** AP-HP Service de Neurologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France, **4** Centre de Neuroimagerie de Recherche - CENIR, CR-ICM - UPMC UMR-S975, Inserm U975, CNRS UMR7225, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Abstract

Patients with frontal lobe syndrome can exhibit two types of abnormal behaviour when asked to place a banana and an orange in a single category: some patients categorize them at a concrete level (e.g., “both have peel”), while others continue to look for differences between these objects (e.g., “one is yellow, the other is orange”). These observations raise the question of whether *abstraction* and *similarity detection* are distinct processes involved in abstract categorization, and that depend on separate areas of the prefrontal cortex (PFC). We designed an original experimental paradigm for a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study involving healthy subjects, confirming the existence of two distinct processes relying on different prefrontal areas, and thus explaining the behavioural dissociation in frontal lesion patients. We showed that: 1) *Similarity detection* involves the anterior ventrolateral PFC bilaterally with a right-left asymmetry: the right anterior ventrolateral PFC is only engaged in detecting physical similarities; 2) *Abstraction per se* activates the left dorsolateral PFC.

Citation: Garcin B, Volle E, Dubois B, Levy R (2012) Similar or Different? The Role of the Ventrolateral Prefrontal Cortex in Similarity Detection. PLoS ONE 7(3): e34164. doi:10.1371/journal.pone.0034164

Editor: Angela Sirigu, French National Centre for Scientific Research, France

Received: November 24, 2011; **Accepted:** February 23, 2012; **Published:** March 30, 2012

Copyright: © 2012 Garcin et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by the “Journées de Neurologie de Langue Française” scholarship to BG and by the “Agence Nationale de la Recherche” (grant number ANR-09-RPDOC-004-01) to EV. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

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

* E-mail: beagarcin@msn.com

Introduction

Categorization is essential to organize semantic content in a meaningful way for everyday perception, action and decision-making. Human categorization has been widely studied during the past 15 years, and the current theories hold that humans have multiple category learning systems including rule-based and similarity-based categorization [1], [2]. Here, we address the question of categorization from a totally different view, based on the clinical observation of patients with frontal lobe lesions.

When asked “In what way are an orange and a banana alike?”, patients with frontal lobe lesions frequently provide two types of abnormal answers (see Videos S1). Some patients do not find any similarities and keep looking for differences between the items: “they are not alike: one is yellow, the other is orange” or “their shapes are different” [3]. In other words, they are stuck in a discrimination processing mode, and are no longer capable of *similarity detection*, defined as a process (or a set of processes) by which different objects are perceived as sharing one or several common (physical or abstract) features. Other patients do detect similarities but only at a concrete level: “both have peel” or “they are sweet” [3]. Although one can consider these answers appropriate, they differ from that of normal controls who point out to abstract similarities (the taxonomic category of the two objects, in the present example). The frontal patients behave as if they are unable to access the abstract level that characterizes these items (e.g. “both are fruits”). This suggests a deficit in *abstraction* - a process (or a set of processes) that allows objects to be

placed within a conceptual class that surpasses their physical features.

Although *similarity detection* and *abstraction* are both required to classify items within abstract categories, they are different and sometimes independent processes. Indeed, it is possible to detect similarities without abstraction (for instance, if one is asked what objects are the most similar in shape). The reverse is also true: it is possible to use abstract thinking without looking for similarities (for instance, if one is asked what objects do not belong to a given abstract category). *Similarity detection per se* has not been studied earlier as a cognitive function, and the involvement of cognitive control and executive functions for similarity detection is undetermined. No assumption was made about the PFC regions involved in similarity detection. Abstraction is necessary for complex goal-directed behaviour and can be considered as part of the executive functions, which is known to involve the lateral prefrontal cortex. Functional imaging studies in healthy humans have shown the involvement of the lateral prefrontal cortex (LPFC) in abstract categorization. In these studies, subjects were asked to identify abstract or conceptual relationships between stimuli, and the processes involved in *abstraction* and *similarity detection* were intermingled [4–10]. To our knowledge, there has been no attempt as yet to distinguish between *abstraction* and *similarity detection*. The fact that some patients with PFC lesions cannot find similarities while others cannot come up with abstract concepts raises the question of whether there are two different anatomical/functional prefrontal modules involved in categorization: one devoted to *similarity detection* and the other involved in

generating or providing access to concepts (*abstraction*). If so, it is also of importance to precise the nature of the interaction between these different anatomical/functional prefrontal modules for abstract categorization. To answer these questions, we performed a functional MRI (fMRI) study with an experimental paradigm designed to distinguish *abstraction* from *similarity detection*.

Materials and Methods

1. Subjects

Twenty healthy individuals (aged 20 to 33 years, 10 women and 10 men, right-handed with normal or corrected-to-normal visual acuity) participated in the study. All subjects were native French speakers and all subjects had studied at least 2 years at university. Subjects were excluded if they had been diagnosed with a past or present psychiatric or neurological disorder. The study was approved by the ethical committee "Comité de Protection des Personnes d'Ile de France VI", and each subject gave written informed consent.

2. Experimental tasks

We designed a paradigm which allowed us to separately assess the processes of *Similarity detection* and *Abstraction*. The paradigm consisted of the presentation of 576 visual stimuli followed by the recording of behavioural responses during an fMRI session. Each stimulus and the subsequent behavioural response represented a "trial". The stimuli were slides containing three black-and-white drawings of real-life objects. Two of these drawings were located at the bottom of the screen, on the left and right side, respectively.

The third was centrally located at the top of the screen and was framed. Participants had to compare the framed drawing with the two other drawings and provide a behavioural response that depended on the task condition. Four experimental conditions were used. For the *same shape* condition, participants had to answer the following question "Which element has the most similar shape to that of the framed drawing?" For the *same category* condition, participants had to answer the following question: "Which element belongs to the same category as the framed drawing?" For the *different shape* condition, participants had to answer the following question: "Which element has the most different shape from that of the framed drawing?" In the *different category* condition, participants had to answer the following question: "Which element does not belong to the same category as the framed drawing?" For each trial, there was a semantic link between the framed drawing and one of the two bottom ones, as well as a similarity of shape between the framed drawing and one of the two bottom ones (for more information, see the legend of Fig. 1 and Text S1). There were 240 different categories. Some categories were taxonomic (e.g. fruits or insects), while others were thematic (e.g. rugby or transportation). The drawings were chosen from among hundreds, and for each trial, the combination of drawings varied (Fig. 1). Participants were provided with an answer button in each hand and were instructed to press a button with their thumb according to the answer: the left-hand button for the bottom-left drawing and the right-hand button for the bottom-right one. In order to balance motor activation between the left and right sides, an equal number of correct responses were located at the bottom-left and bottom-right for every condition (see Text S2 and Table S1).

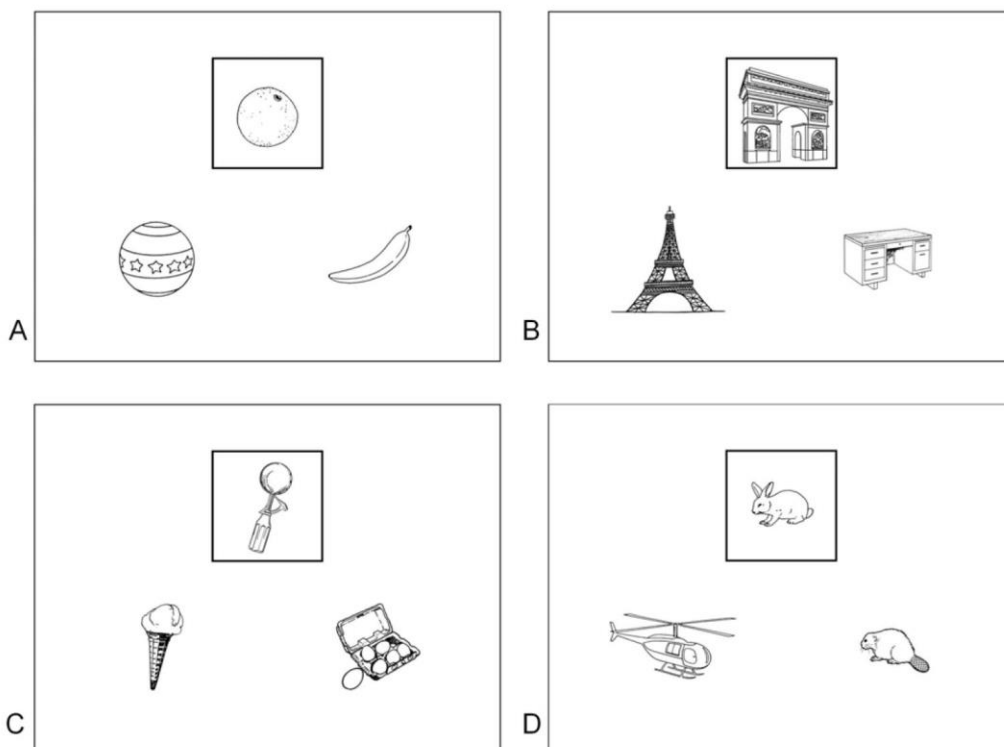


Figure 1. Samples of stimuli. The framed drawing was compared with the two bottom ones. There was systematically an abstract and/or a shape relationship between the framed drawing and at least one of the two others. In half of the stimuli, one drawing had a similar shape, whereas the other one belonged to the same category as the framed drawing ("non matching slides"), such as in stimuli A and B. In the other half, the drawing with the most similar shape belonged to the same category as the framed one ("matching slides"), such as in stimuli C and D. Some categories were taxonomic such as in stimuli A ("fruits"), B ("monuments") and D ("rodents"), while others were thematic, such as in stimulus C ("functional link"). Among all drawings, two thirds were non-living objects and one third were living objects. Some objects were easy to handle (e.g., tools, fruit...) such as in stimuli A and C, while others were not (e.g. buildings, wild animals...), such as in stimuli B and D.
doi:10.1371/journal.pone.0034164.g001

The fMRI session consisted of 64 blocks, each made up of 9 trials for a given condition. On the whole, 576 trials were performed (144 for each condition). The 576 stimuli were presented in a random order. To avoid any bias due to the repetition of stimuli, a given stimulus was used under only one condition for each participant, and was distributed throughout the four conditions across the population of participants. In addition, for each participant, the order of each block was randomized. Each block started with the presentation of an instruction cue (5000 msec), indicating to the subject the condition of the 9 subsequent trials (e.g. “*same shape*”). The duration of each trial (presentation and response) was 3500 msec. Participants were required to provide their response during this time interval. A blank screen of 5000 msec was presented between blocks. The experimental paradigm followed a factorial design crossing “*similarity detection*” and “*abstraction*”. The two “*same*” conditions (*same shape* and *same category*) explored *similarity detection* according to the concrete (shape) or the abstract (category) dimension linking the framed drawing with one of the two others. The two “*category*” conditions (*same category* and *different category*) explored *abstraction*.

3. Behavioural data acquisition

Stimulus presentation was programmed on a PC using meyeParadigm 1.5 software (e(ye)BRAIN, Ivry-sur-Seine, France, www.eye-brain.com). Stimuli were projected from an EMP-8300 video projector (Epson, Nagano, Japan) outside the MRI room onto a translucent screen located at the end of the scanner bore. Subjects could view the screen with a total path length of 60 cm through a mirror attached to the head coil. The answer buttons were connected to the PC and the meyeParadigm software recorded reaction times (RTs) and accuracy. RTs were measured from the moment the target was presented until the participant made a motor response. Data (RTs and accuracy) were statistically analyzed using repeated measures ANOVA with “task condition” as an independent variable. Tukey’s post hoc analyses were performed for comparisons between conditions. Paired t-tests were used for comparisons between *Category* and *Shape* or *Same* and *Different* stimuli. All statistical tests were performed with GraphPad Prism software (GraphPad software, www.graphpad.com), with a threshold of significance of $p < .05$ two-tailed.

It should be noted that prior to the experiment, subjects underwent a 20-minute training session using specific stimuli that were not used in the experiment.

4. Image acquisition and analysis

4.1. Image acquisition. T2*-weighted echo planar images (EPI) were acquired with blood oxygen level-dependant (BOLD) contrast on a 12-channel 3 Tesla scanner (Siemens Trio). For each participant, a total of 1280 EPI-scans were acquired, lasting about 45 minutes. The scanning was divided into 8 runs, each containing 8 blocks. The field of view was parallel to the AC/PC line. To cover the whole brain with a repetition time of 2140 msec, we used the following parameters: 37 slices; 2 mm slice thickness; 1 mm inter-slice gap. T1-weighted structural images were also acquired, co-registered with the mean EPI, segmented and normalized to a standard T1 Montreal Neurological Institute (MNI) template; and averaged across all subjects to allow group-level anatomical localization. EPI images were analyzed in a block manner, within a general linear model, using the Statistical Parametric Mapping (SPM) software SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) [11]. Pre-processing consisted of spatial realignment, normalization with the same transformation as structural images, and spatial smoothing using a Gaussian kernel with a full-width at

half-maximum of 8 mm. Functional images were corrected for slice acquisition time and for head movements. High-pass filters (cut-off period of 384 sec) were applied to reduce the effect of slow signal drifts. For each experiment, statistical analyses at the first level were calculated using a block-related design, with 4 types of blocks (*same shape*, *different shape*, *same category*, *different category*) and eight runs. Blocks were modelled using a canonical hemodynamic response function (HRF). The model also included six covariates per run to capture residual movement-related artifacts. Contrasts of regression coefficients were computed at the individual subject level and then used for a group-level random effect analysis. Contrasts between tasks were evaluated with t-tests and then converted into z-scores.

4.2. Whole-brain analysis. to uncover the neural network involved in *abstraction*, we contrasted tasks involving “abstract judgment” (*same or different category*) to those relative to “shape analysis” (*same or different Shape*). To reveal the neural network involved in *similarity detection*, we contrasted tasks in which participants were asked to indicate similarities between drawings (*same shape or category*) to tasks in which participants were asked to indicate differences (*different shape or category*). Reverse contrasts (*same and different shape vs. same and different category* and *different shape and category vs. same and different shape*) were also carried out in order to evidence the neural networks involved in *shape analysis* and *difference detection* respectively, on the assumption that the two latter processes activated different neural networks than those involved in *abstraction* and *similarity detection*. Functional activation at the group level was localized with the software MRICron (www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/) and the SPM5 toolbox Anatomy (www.fz-juelich.de). All contrasts exceeded an uncorrected threshold of $p < .001$. Clusters were considered significant with a t threshold of 3.58, and a “k” extent of 150 voxels. As the “k” extent threshold was estimated using resels, all clusters reached significance after correction for multiple comparisons ($p < .05$). Interactions between the *shape/category* and *same/different* dimensions were initially evaluated using sample t-tests based on the following contrasts: (*same category* – *different category*) – (*same shape* – *different shape*) and (*same shape* – *different shape*) – (*same category* – *different category*).

4.3. Region of interest (ROI) analyses. Further analyses were performed in order to determine whether the regions highlighted by the contrast *similarities > differences* also participated in *abstraction or shape analysis*, and whether the regions evidenced by the contrast *category > shape* also participated in *similarity or difference detection*. For this purpose, we selected ROIs in the following regions: the two ventrolateral prefrontal clusters identified by the *same > different* contrast (right and left anterior VLPFC) and the two closest clusters identified by the *category > shape* contrast (left posterior VLPFC and left DLPFC). ROIs were spheres of 8 mm radius defined by the maxima of each cluster of activation in each of the selected regions. Parameter estimates were extracted separately for each subject using the MarsBaR toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>) [12]. We then performed two-way ANOVAs on the parameter estimates extracted from each ROI, orthogonally crossing *category (different and same)/shape (different and same)* and *same (shape and category)/different (shape and category)* dimensions.

Results

1. Similarity detection

Mean errors were at very low levels and are reported in figure S1. Mean reaction times (RTs) (+/– standard deviation) were shorter for *same (shape+category)* than for *different (shape+category)*

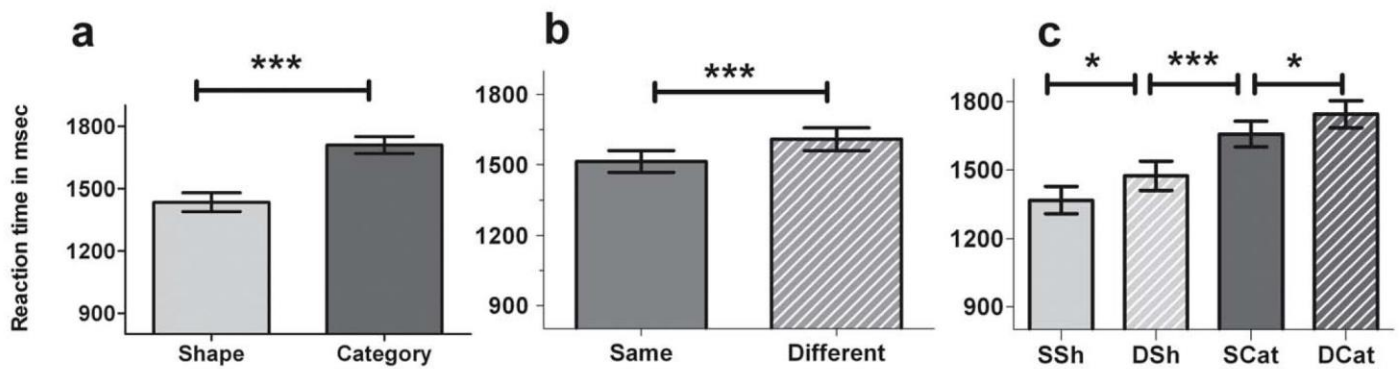


Figure 2. Reaction times (fMRI study). Histograms represent means \pm standard errors of the mean. *: $p < .05$; **: $p < .01$; ***: $p < .001$. *SSh*: Same Shape; *DSh*: Different Shape, *SCat*: Same Category; *DCat*: Different Category. a. Reaction times for *shape* (*SSh* and *DSh*) and *category* (*SCat* and *DCat*) conditions. Paired *t*-tests were used for comparisons. b. Reaction times for *same* (*SSh* and *SCat*) and *different* (*DSh* and *DCat*) conditions. Paired *t*-tests were used for comparisons. c. Reaction times under the four different conditions. ANOVAs were performed for comparisons. Tukey's post hoc analysis confirmed a difference between conditions. doi:10.1371/journal.pone.0034164.g002

conditions, with a mean difference of 96 msec ($t [19] = 7$; $p < .0001$; Fig. 2b). The best performance (i.e. quickest response) was observed in the *same shape* condition, followed by *different shape*, *same category* and *different category* conditions ($F [3,19] = 55.4$; $p < .0001$; Fig. 2c). ANOVA with repeated measures did not reveal significant differences in RTs across the 8 sessions of the experiment (Figure S2).

In whole brain analyses, *same* (*shape+category*) and *different* (*shape+category*) conditions were contrasted to examine the networks involved in *similarity detection per se*. Significant activation was seen bilaterally in the anterior Ventrolateral Prefrontal Cortex (VLPFC), when performing the contrast *same > different*. More specifically, the left and right orbital frontal cortices (BA 11/47) and the right inferior frontal gyrus (BA 45/46) were seen to be activated (Fig. 3a).

With the opposite contrast (*different > same*), no prefrontal activation above the threshold of significance was detected, but activation was significant in the right superior parietal lobule and the precuneus.

2. Abstraction

RTs were longer for *category* (*different+same*) than for *shape* (*different+same*), with a mean difference of 280 msec ($t [19] = 8.62$; $p < .0001$; Fig. 2a). In whole brain analyses, the contrast between *category* (*same+different*) and *shape* (*same+different*) conditions was examined in order to reveal networks involved in *abstraction per se*. Activated areas included several large clusters in the left dorsolateral (BA 8/9/10) and left mid VLPFC (BA 44/45/47, a different and more caudal area than that activated by similarity detection *per se*). Bilateral activation was also seen in the fusiform gyri (BA19/21/22), angular gyri (BA 39), medial temporal lobes

(BA 21, 22, 39) and occipital lobes (BA 18/19) (Table 1 and Fig. 3b). As RTs were found to be higher in the *category* conditions, we wanted to verify whether the longer RTs could have driven activation. To do this, the same contrast was performed using RT as a variable of non-interest. Prefrontal activation was not much affected (Table S2).

With the opposite contrast (*shape > category*), no prefrontal activation above threshold was detected, while bilateral activation was detected in the supramarginal gyrus and the inferior parietal lobule (Table 1).

3. Interactions between similarity detection and abstraction

The results of the whole brain analyses above suggest that *similarity detection* and *abstraction* rely on different brain networks. However, a few areas of overlap between the two types of processes were seen, mainly in the left and posterior prefrontal cortex (Fig. 4). In order to verify whether *similarity detection* and *abstraction* engaged different processes and prefrontal regions, we then analyzed the interaction between *shape/category* and *same/different* effects. This analysis did not reveal any significant interaction.

4. Regions of interest (ROIs)

Further analyses were performed in order to determine: 1) whether or not the left and right anterior VLPFC, involved in *similarity detection*, also participated in *abstraction*, and 2) whether or not the left mid-VLPFC and the left DLPFC, involved in *abstraction*, also participated in *similarity detection*. For this purpose, we selected regions of interest (ROIs) in the following areas: the two largest activated prefrontal clusters identified by the

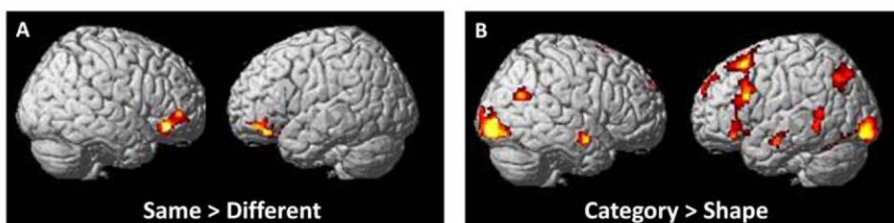


Figure 3. Activation during abstraction and similarity detection. Activation is displayed on a rendered brain. Only clusters surviving a family-wise error (FWE) correction ($p < .05$) are reported (cluster extent: 150 voxels). Details regarding activated foci are displayed in table 1. doi:10.1371/journal.pone.0034164.g003

Table 1. Results of the main contrasts of interest.

Contrast	Region	Side	BA	MNI coordinate	z
Category>Shape					
	middle/superior frontal gyrus	L	8/9	-28 22 52	4.78***
	inferior frontal gyrus	L	44/45/47	-52 22 38 -42 32 -14	4.44***
	superior frontal gyrus	L	9/10	-4 60 38	4.21*
	supplementary motor area	L	6	0 14 62	4.29***
	middle temporal gyrus/fusiform gyrus/cerebellum	R	21/22	56 -4 -14	4.76***
	fusiform gyrus/cerebellum	L	37/19	-32 -48 -20	3.59***
	fusiform gyrus/cingulate gyrus	L	37/30	-26 -36 -20	4.39***
	angular gyrus/middle occipital gyrus	L	7/39	-36 -66 40	4.41***
	middle temporal gyrus	L	21	-54 -44 -4	4.15**
	middle temporal gyrus/angular gyrus	R	39	42 -58 24	4.07**
	inferior/middle occipital gyrus	R	18/19	34 -94 -10	4.71***
	inferior/middle occipital gyrus	L	18/19	-28 -98 12	4.51***
Shape>Category					
	supramarginal gyrus/inferior parietal lobule	L	2/40	-60 -30 42	5.36***
	supramarginal gyrus/inferior parietal lobule	R	2/40	56 -24 38	5.90***
Same>Different					
	inferior frontal orbital cortex/inferior frontal gyrus	R	45/46/47	48 46 0	4.60***
	inferior frontal orbital cortex	L	47	-44 46 -12	4.32**
	inferior frontal orbital cortex	L	11	-22 20 -12	4.05*
Different>Same					
	superior parietal lobule/precuneus	R	5/7	12 -62 62	4.04***

The table shows all clusters surviving a FWE correction ($p < .05$).

*: $p < .05$;

** : $p < .01$;

***: $p < .001$.

doi:10.1371/journal.pone.0034164.t001

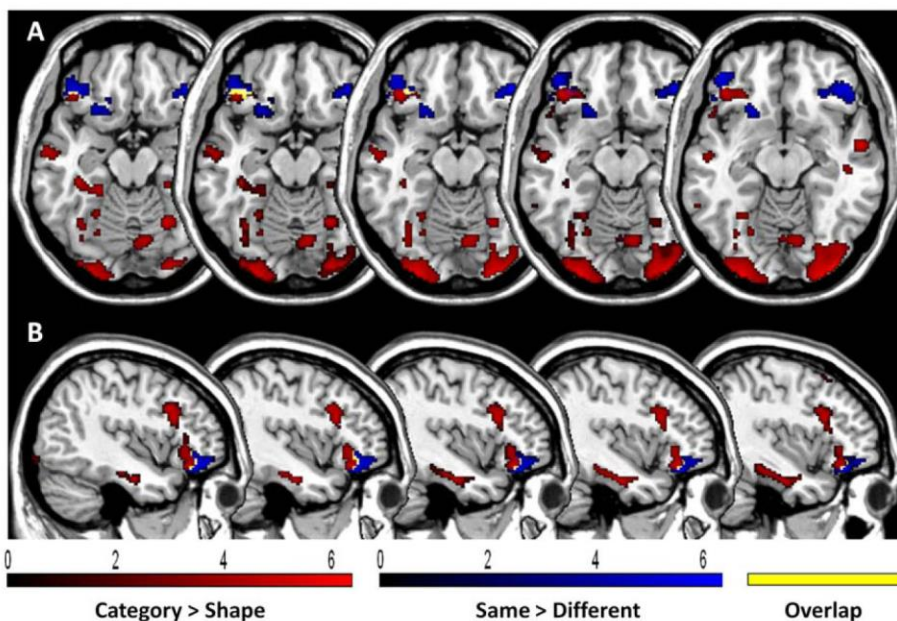


Figure 4. Superimposition of activated areas during Abstraction and Similarity detection. Coronal (A) and sagittal slices (B) display brain regions activated by abstraction in red and brain regions activated by similarity detection in blue. The overlap between areas activated during abstraction and similarity detection is represented in yellow. Only clusters surviving a FWE comparison ($p < .05$) are reported (cluster extent: 150 voxels).

doi:10.1371/journal.pone.0034164.g004

same>*different* contrast (right and left anterior VLPFC) and the two most ventral clusters identified by the *category*>*shape* contrast (left mid VLPFC and left DLPFC) (Fig. 5). We then performed two-way ANOVAs on the parameter estimates extracted for each ROI, orthogonally crossing *category* (*different and same conditions*)/*shape*

(*different and same conditions*) and *same* (*shape and category conditions*)/*different* (*shape and category conditions*) dimensions.

These analyses did not reveal any interaction between the two dimensions in the four ROIs selected. There was a *same/different* effect, with significantly higher activation in *same* conditions in

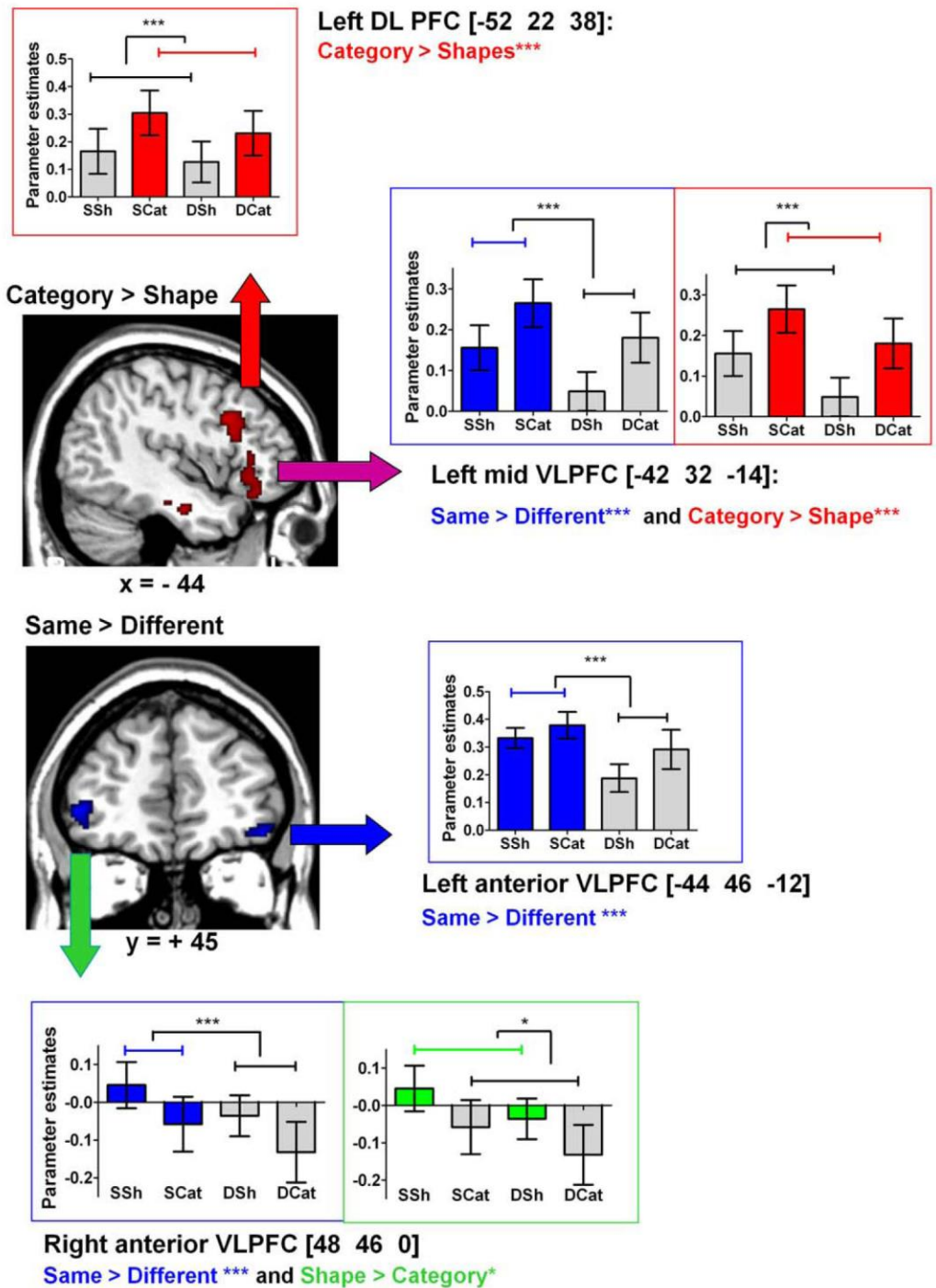


Figure 5. Analysis of variance in the Regions of Interest (ROIs) in the Ventrolateral PFC. Analyses of variance (ANOVAs) were performed for the ventrolateral regions of interest (ROIs) to examine their activation profile during *Similarity detection* and *Abstraction*. *: $p < .05$; **: $p < .01$; ***: $p < .001$. *SSh*: Same Shape, *DSh*: Different Shape, *SCat*: Same Category, *DCat*: Different Category. DLPFC: dorsolateral prefrontal Cortex; VLPFC: Ventrolateral Prefrontal Cortex. In each ROI, two-way ANOVAs were performed to compare activation across the conditions. *Shape/Category* effect: There was significantly more activation in the left DLPFC ($p < .001$) and left posterior VLPFC during *category* than during *shape* tasks ($p < .001$). There was a significantly greater signal change in the right anterior VLPFC during *shape* than during *category* tasks ($p = .025$). There was no *shape/category* effect on activation in the left anterior VLPFC. *Same/Different* effect: There was significantly more activation during *same* than during *different* tasks in the left posterior VLPFC ($p < .001$), left anterior VLPFC ($p = .0000$), and right anterior VLPFC ($p < .001$). Interactions: There was no interaction between *similarity detection* and *abstraction* in the ROIs selected. doi:10.1371/journal.pone.0034164.g005

ROIs identified by the *same* versus *different* contrast, i.e. the right (F[1,19] = 27.11, $p < .0001$) and left anterior VLPFC: (F[1,19] = 20.40, $p < .0001$) (Fig. 5). In ROIs identified by the *category* versus *shape* contrast, i.e. the left mid-VLPFC and the left DLPFC, we observed a *category/shape* effect (F[1,19] = 16.6, $p = .0006$ and F[1,19] = 24.3, $p < .0001$ respectively), with these two ROIs showing greater activation under *category* conditions (Fig. 5). Together, these results further support those of the whole brain analyses showing that two different sets of prefrontal regions are associated with *similarity detection* (left and right anterior VLPFC) and *abstraction* (left mid-VLPFC and left DLPFC).

A *category/shape* effect was also observed in the right anterior VLPFC with more activation in *shape* than in *category* conditions (F[1,19] = 5.87, $p = .025$) (Fig. 5). The right anterior VLPFC was more activated by the *same shape* condition, where subjects were asked to find similarities based on physical features (i.e. shape) (Fig. 5). The left anterior VLPFC was equally and significantly activated by the two *same* conditions (*shape* and *category*) (Fig. 5). These findings indicate a left/right asymmetry depending on the nature of the *similarity detection* performed (*shape* or *category*). Finally, differences in activation were observed between ROIs involved in *abstraction*: in the left mid-VLPFC, but not in the left DLPFC, there was a *same/different* effect (F[1,19] = 16.6; $p = .0006$). As depicted in Fig. 5, in the left mid-VLPFC, activation was higher in both *category* versus *shape* and *same* versus *different* tasks, while in the left DLPFC, the difference between *same* and *different* tasks did not reach significance. These findings show that the left mid-VLPFC is involved in both *abstraction* and *similarity detection* while the left DLPFC is involved only in *abstraction*.

5. Summary of the main results

As a whole, the findings of this study show: 1) left and right anterior VLPFC activation associated with *similarity detection* (*same/different* effect) with no *category/shape* effect; 2) a left/right asymmetry, with the right anterior VLPFC being more activated by shape and the left anterior VLPFC being activated by both shape and category similarities; 3) a left DLPFC activation in tasks involving *abstraction* (*category/shape* effect) with no *same/different* effect; 4) a left mid-VLPFC activation in tasks involving *abstraction* or *similarity detection* (*same/different* effect) (Fig. 5). This area is anatomically in an intermediary location between the left anterior VLPFC associated with *similarity detection* and the left DLPFC associated with *abstraction*.

Discussion

By disentangling *similarity detection* and *abstraction* during categorization tasks, we show that the two processes are partially dissociated both functionally and anatomically: the activation of the left and right anterior VLPFC is specifically associated with *similarity detection*, while the activation of the left DLPFC is associated with *abstraction*. This result supports our working hypothesis based on clinical observations of differential categorization deficits in patients with PFC lesions. The findings of this study also shed new light on the role of the anterior VLPFC in *similarity detection*, a structure-function relationship that has not been clearly established until now. Additionally, this study shows a relative left-right dissociation according to the type of similarity to be detected (physical or conceptual).

1. The brain network involved in Similarity detection

Using the experimental paradigm above, we were able to show that the anterior VLPFC is involved when subjects have to detect the most similar object, rather than when they have to find the

most different one. It is unlikely that *difficulty* is a critical parameter for the activation of the anterior VLPFC in this experimental context. Indeed, shorter reaction times are observed in *same* tasks (*same shape* or *same category*) than in *different* tasks (*different shape* or *different category*). These data indicate that it may be more natural and easier to detect similarities than differences.

Although these results support the particular involvement of the anterior VLPFC in *similarity detection*, one may hypothetically argue that in *different* conditions, detecting similar objects is a pre-required process in order to detect difference. This hypothesis is supported by the slightly longer reaction times for *different* than for *same* conditions. If true, this hypothesis implies that subjects have to judge which object is the most similar to select the alternative one. That is to say that *different* conditions involve two processes (*similarity* then *difference*) while *same* conditions only involve *similarity detection*. Opposite to this hypothesis, the absence of detection of prefrontal activation in the *different > same* contrast (Table 1) combined to the strong anterior VLPFC activation in the opposite contrast (*same > different*) give strength to the conclusion that extra cognitive control is necessary for *similarity detection*, as compared to difference detection. In addition, longer reaction times in the *different* conditions may also be explained by the longer time required to find out that two objects are different as compared as finding out similarities.

Our results suggest that the anterior VLPFC plays a key role in *similarity detection*, a function that has not previously been identified. The VLPFC has been shown to be associated with various cognitive functions, such as set-shifting, rule learning and rule use, retrieval and selection of semantic knowledge and of relevant information among memory traces, on-line maintenance during working memory tasks and analogical reasoning [4,13–26]. At first sight, there seems to be no obvious relationship between the above functions and *similarity detection*. How do the results of our study fit in with these previous findings? First, a simple explanation is that the neural basis of *similarity detection* has never been studied because the hypothesis that specific areas are involved in such processing has not as yet been formulated. The clinical observation of some patients with prefrontal damage (see the attached video), showing the difficulty of detecting physical or abstract similarities between objects in categorization tasks, nevertheless suggests that *similarity detection* occupies a functionally and anatomically discrete region within the PFC. Second, the anatomical and functional heterogeneity of the VLPFC can account for the vast spectrum of functions associated with it. We have shown in the present study that activation related to *similarity detection* is associated with the anterior VLPFC, while more posterior VLPFC subareas are included in a network involved in *abstraction*. Third, the present data pinpoint a fundamental function of the anterior VLPFC that could unify several of the other functions or processes associated with this structure. Rule elaboration, retrieval and selection of semantic knowledge, and analogical reasoning all require that similarities between physical objects or abstract items present in the environment or stored in memory be identified or retrieved, although it is not possible from our results to definitely prove that the above functions hierarchically depend on *similarity detection*. The manner in which the anterior VLPFC is involved in *similarity detection* also remains speculative. Indeed, *similarity detection* may depend on more elementary sub-processes such as maintaining the intention to search for identity [27], building mental representations of abstract and/or concrete features for all items, selecting relevant representations and inhibiting non-relevant ones [15], or using these representations to match items. Further studies are needed to verify whether the mechanisms proposed here for *similarity detection* depend on the anterior VLPFC.

In ROI analyses, we observe a left/right asymmetry in the anterior VLPFC, with the right anterior VLPFC being specifically engaged in perceptual similarities while the left anterior VLPFC is engaged in both perceptual and abstract relationships. These results are consistent with previous studies. Milton et al. [28] have shown the involvement of the right ventral PFC in perceptual similarity sorting. The left rostral PFC has been associated with analogical reasoning, a process that requires the detection of conceptual similarities between items [29], [4,30]. Moreover, Bunge et al. [31] have suggested a lateralization of relational integration, a process that requires the detection of similarities: the right rostral and lateral PFC would play a more active role in processing visuospatial relationships than the left, whereas the analogous region on the left would play a more active role in processing verbal or semantic relationships. The activated foci found in the Bunge et al. [31] study are anatomically close to the ones seen in our study, although their activated regions are slightly more anterior and less ventral than ours. Taken as a whole, the present data combined with previous studies suggest that the right anterior VLPFC contributes to concrete thinking and particularly to the process of detecting physical similarities between items, whereas the left anterior VLPFC tends to be more involved in finding conceptual relationships between items.

2. The brain network involved in abstraction

Our data also show the involvement of the left dorsolateral PFC in *abstraction*, i.e. when subjects have to indicate whether items can be grouped or separated according to taxonomic or thematic categories (*same* and *different category* conditions) as opposed to when subjects are asked to compare items according to their visual shape, regardless of their category (*same* and *different shape* conditions). This result is in accordance with a recent study showing a decrease in the volume of the left PFC (as assessed by MRI volume-based morphometry) in patients presenting with conceptualization deficits in the context of neurodegenerative dementias [32]. Interestingly, recent works suggest a rostro-caudal model organization of the PFC for abstraction, the most anterior regions being recruited for more abstract tasks [33,34]. In accordance with this model, thematic and taxonomic categories used in our study are sufficient to activate a relatively caudal portion of the left DLPFC. However, the level of abstraction reached in the present study is far from the type of abstract processing required to activate the rostrolateral PFC [33,34]. Several interrelated explanations can be proposed for a role of the left dorsolateral PFC in *abstraction*: First, it is likely that the left PFC activation observed in our study is at least partly related to language production, as has already been shown [32,35–37]. Indeed, the categorization task used in our study requires the activation of taxonomic or thematic categories that are generally verbally coded. Second, abstract categorization (i.e. the organization of knowledge according to abstract ideas that go beyond the physical features of objects) relies on other functions such as semantic judgment or strategies for the selection of appropriate conceptual knowledge [32,37]. These functions have been associated with the left PFC in several imaging studies [38–48]. Third, as the lateral PFC is also critical for all the so-called executive functions and cognitive control [49], one could question the functional relationship between *abstraction* and executive functions. For instance, because of the large number of categories and the different levels of classification used in our study, it is likely that finding an abstract category was based on inductive reasoning and the generation of hypotheses, two important executive processes involving the lateral PFC [50–53].

3. Control of experimental conditions

The reliability of these findings results from the control of several critical task parameters. First, these results were obtained by the use of a factorial task design, orthogonally crossing *similarity detection* and *abstraction*. This task design allowed us to study the two dimensions separately and to look for interactions between them. Second, several different categories of items (240) and levels of abstract classification (taxonomic, thematic, ordinal, supra-ordinal, spatial-temporal, causal...) were used in order to ensure that any changes in brain signals were not related to a specific category or group of items. Third, in a preliminary psychometric study carried out prior to the fMRI study, we eliminated any item or trial that was perceived by the participants as ambiguous in terms of shape or semantic link. Fourth, motor responses were equally distributed between the left and right sides (see Supplementary material). Fifth, matching and non-matching trials were equally distributed among the conditions to avoid the influence of shape on a category decision and vice versa (see Supplementary material and Fig. 1). Sixth, four different versions of the paradigm, each used for five participants (see Supplementary material and Table S1), were created such that each stimulus was seen only once by a given subject, but was used an equal number of times in every condition. This was carried out to ensure that any changes in brain signals were not related to differences in the stimuli used under different conditions. Finally, the order of trials and conditions was randomized for each participant.

4. Are similarity detection and abstraction independent of each other?

We have shown here that the two processes- *abstraction* and *similarity detection* - might be functionally and anatomically discrete, consistent with our clinical observations in frontal lesion patients. This suggests that each of these processes could be altered independently of the other. However, an important issue that should be addressed in future studies is to determine whether the anatomical-functional dissociation between *similarity detection* and *abstraction* is complete or incomplete. In other words, is it possible to use abstract thinking without searching for similarities between items or to detect similarities without abstract thinking? Our data, showing the anatomical proximity between the area activated during *similarity detection*, the left anterior VLPFC, and the area involved in both *similarity detection* and *abstraction*, the left mid-VLPFC, indicate at least an anatomical-functional continuum between the areas involved in the two types of processes. Accordingly, one could hypothesize a dissociation of deficits depending on the location of the lesion (right/left rostral ventrolateral or left dorsolateral and prefrontal regions).

The identification of the discrete PFC areas involved in *similarity detection* and *abstraction* should provide a stronger basis for the conduction of clinical-anatomical correlation studies in patients with frontal lobe lesions.

Supporting Information

Text S1 Conception of stimuli.

(DOCX)

Text S2 Control of the critical parameters of the experimental procedure.

(DOCX)

Video S1 This video shows 2 patients who have a frontal lobe syndrome and who exhibit two types of abnormal behaviour when asked to place a banana and an orange in a single category: The first patient places them at a

concrete level (e.g., “They are eatable”), while the second looks for differences between these objects (e.g., “they don’t look alike etc.”). (MOV)

Figure S1 Accuracy (fMRI study). Histograms represent means \pm standard errors of the mean. *: $p < .05$; **: $p < .01$; ***: $p < .001$. **a.** Comparison of mean error rate for *category* (Same Category and Different Category) and *shape* (same shape and different shape) conditions. Paired *t*-tests were used for comparisons. Diagrams show that there were significantly more errors under *category* (mean \pm SD: $5.5 \pm 2.7\%$) than under *shape* (mean \pm SD: $4.1 \pm 2.3\%$) conditions ($T[19] = 3.43$, $p < 0.001$). **b.** Mean error rate for *same* and *different* conditions. Paired *t*-tests were used for comparisons, and showed no significant difference between the conditions ($T[19] = 0.84$, $p = 0.4$). **c.** Comparison of the mean error rate across the four conditions. ANOVA and Tukey’s post hoc analyses were used for comparisons. SSH: Same Shape, DSh: Different Shape, SCat: Same Category, DCat: Different Category. ANOVA revealed that the effect of “condition” on the error rate was significant ($F[3,19] = 4.243$; $p < 0.009$). Post hoc analyses confirmed a significant difference between the different shape (mean \pm SD: $3.78 \pm 1.83\%$) and same category or different category conditions (mean \pm SD: $5.48 \pm 2.6\%$, in both same and different category). (DOCX)

Figure S2 Reaction times and percentage of errors over the eight sessions (fMRI study). Repeated measures

ANOVA were performed to compare error rates across the eight sessions. **a.** Histograms represent mean reaction times \pm standard errors of the mean during the eight sessions. Repeated measures ANOVA revealed no difference in RT during the experiment. **b.** Histograms represent the mean error rate \pm standard error of the mean during the eight sessions. ANOVA and post hoc analysis revealed that there were more errors during the first session as compared to session 5 and session 8. (DOCX)

Table S1 Distribution of stimuli in four versions of the paradigm. (DOCX)

Table S2 Results of the main contrasts of interest with RT as covariate. (DOCX)

Acknowledgments

We are grateful to E. Bertasi and R. Valabregue for their help with imaging acquisition and analysis. We are grateful to B. Oliviero for his help with programming.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: BG RL EV BD. Performed the experiments: BG. Analyzed the data: BG. Contributed reagents/materials/analysis tools: BG. Wrote the paper: BG RL EV BD.

References

- Ashby FG, Maddox WT (2011) Human category learning 2.0. *Ann N Y Acad Sci* 1224: 147–161.
- Smith EE, Grossman M (2008) Multiple systems of category learning. *Neurosci Biobehav Rev* 32: 249–264.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55: 1621–1626.
- Bunge SA, Wendelken C, Badre D, Wagner AD (2005) Analogical reasoning and prefrontal cortex: evidence for separable retrieval and integration mechanisms. *Cereb Cortex* 15: 239–249.
- Pilgrim LK, Fadili J, Fletcher P, Tyler LK (2002) Overcoming confounds of stimulus blocking: an event-related fMRI design of semantic processing. *Neuroimage* 16: 713–723.
- Adams RB, Janata P (2002) A comparison of neural circuits underlying auditory and visual object categorization. *Neuroimage* 16: 361–377.
- Devlin JT, Russell RP, Davis MH, Price CJ, Moss HE, et al. (2002) Is there an anatomical basis for category-specificity? Semantic memory studies in PET and fMRI. *Neuropsychologia* 40: 54–75.
- Tyler LK, Russell R, Fadili J, Moss HE (2001) The neural representation of nouns and verbs: PET studies. *Brain* 124: 1619–1634.
- Vogels R, Sary G, Dupont P, Orban GA (2002) Human brain regions involved in visual categorization. *Neuroimage* 16: 401–414.
- Reber PJ, Wong EC, Buxton RB (2002) Comparing the brain areas supporting nondeclarative categorization and recognition memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 14: 245–257.
- Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD (1996) Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 4: 223–235.
- Brett M, Anton J-L, Valabregue R, Poline J-B (2002) Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain., Available on CD-ROM in NeuroImage. *NeuroImage* Vol 16.
- Petrides M, Alivisatos B, Evans AC (1995) Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 5803–5807.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1997) Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from “on-line” processing. *J Neurosci* 17: 9285–9297.
- Thompson-Schill SL, D’Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ (1997) Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 14792–14797.
- Martin A, Chao LL (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr Opin Neurobiol* 11: 194–201.
- Nakahara K, Hayashi T, Konishi S, Miyashita Y (2002) Functional MRI of macaque monkeys performing a cognitive set-shifting task. *Science* 295: 1532–1536.
- Bunge SA, Kahn I, Wallis JD, Miller EK, Wagner AD (2003) Neural circuits subserving the retrieval and maintenance of abstract rules. *J Neurophysiol* 90: 3419–3428.
- Bunge SA (2004) How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4: 564–579.
- Sakai K, Passingham RE (2003) Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nat Neurosci* 6: 75–81.
- Badre D, Poldrack RA, Paré-Blagoev EJ, Inslar RZ, Wagner AD (2005) Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron* 47: 907–918.
- Geake JG, Hansen PC (2005) Neural correlates of intelligence as revealed by fMRI of fluid analogies. *Neuroimage* 26: 555–564.
- Badre D, Wagner AD (2007) Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 45: 2883–2901.
- Kostopoulos P, Petrides M (2008) Left mid-ventrolateral prefrontal cortex: underlying principles of function. *Eur J Neurosci* 27: 1037–1049.
- Qiu J, Li H, Chen A, Zhang Q (2008) The neural basis of analogical reasoning: an event-related potential study. *Neuropsychologia* 46: 3006–3013.
- Wendelken C, Nakhachenko D, Donohue SE, Carter CS, Bunge SA (2008) “Brain is to thought as stomach is to...?”: investigating the role of rostral prefrontal cortex in relational reasoning. *J Cogn Neurosci* 20: 682–693.
- Volle E, Gilbert SJ, Benoit RG, Burgess PW (2010) Specialization of the rostral prefrontal cortex for distinct analogy processes. *Cereb Cortex* 20: 2647–2659.
- Milton F, Wills AJ, Hodgson TL (2009) The neural basis of overall similarity and single-dimension sorting. *Neuroimage* 46: 319–326.
- Green AE, Fugelsang JA, Kraemer DJM, Shamos NA, Dunbar KN (2006) Frontopolar cortex mediates abstract integration in analogy. *Brain Res* 1096: 125–137.
- Borojerdi B, Phipps M, Kopylev L, Wharton CM, Cohen LG, et al. (2001) Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 56: 526–528.
- Bunge SA, Helskog EH, Wendelken C (2009) Left, but not right, rostral prefrontal cortex meets a stringent test of the relational integration hypothesis. *Neuroimage* 46: 338–342.
- Fine EM, Delis DC, Dean D, Beckman V, Miller BL, et al. (2009) Left frontal lobe contributions to concept formation: a quantitative MRI study of performance on the Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 31: 624–631.
- Christoff K, Keramatian K, Gordon AM, Smith R, Mädlar B (2009) Prefrontal organization of cognitive control according to levels of abstraction. *Brain Res* 1286: 94–105.

34. Badre D (2008) Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 12: 193–200.
35. Broca P (1861) Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bulletin de la Société Anatomique* 6: 330–357.
36. Geschwind N (1970) The organization of language and the brain. *Science* 170: 940–944.
37. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH (2001) D-KEFS. The Psychological Corporation, book p.
38. Démonet JF, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous JL, et al. (1992) The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 115(Pt 6): 1753–1768.
39. Demb JB, Desmond JE, Wagner AD, Vaidya CJ, Glover GH, et al. (1995) Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci* 15: 5870–5878.
40. Spitzer M, Kwong KK, Kennedy W, Rosen BR, Belliveau JW (1995) Category-specific brain activation in fMRI during picture naming. *Neuroreport* 6: 2109–2112.
41. Vandenberghe R, Price C, Wise R, Josephs O, Frackowiak RS (1996) Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature* 383: 254–256.
42. Cappa SF, Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Fazio F (1998) The effects of semantic category and knowledge type on lexical-semantic access: a PET study. *Neuroimage* 8: 350–359.
43. Dalla Barba G, Parlato V, Jobert A, Samson Y, Pappata S (1998) Cortical networks implicated in semantic and episodic memory: common or unique? *Cortex* 34: 547–561.
44. Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Gorno-Tempini M, Cappa SF, et al. (1999) Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia* 37: 293–306.
45. Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, et al. (1999) Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage* 10: 15–35.
46. Friederici AD, Opitz B, von Cramon DY (2000) Segregating semantic and syntactic aspects of processing in the human brain: an fMRI investigation of different word types. *Cereb Cortex* 10: 698–705.
47. Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB (2000) Categorization and category effects in normal object recognition: a PET study. *Neuropsychologia* 38: 1693–1703.
48. Wood JN, Romero SG, Makale M, Grafman J (2003) Category-specific representations of social and nonsocial knowledge in the human prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 15: 236–248.
49. Duncan J, Owen AM (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23: 475–483.
50. Goel V, Dolan RJ (2000) Anatomical segregation of component processes in an inductive inference task. *J Cogn Neurosci* 12: 110–119.
51. Goel V, Dolan RJ (2004) Differential involvement of left prefrontal cortex in inductive and deductive reasoning. *Cognition* 93: B109–B121.
52. Reverberi C, Lavaroni A, Gigli GL, Skrap M, Shallice T (2005) Specific impairments of rule induction in different frontal lobe subgroups. *Neuropsychologia* 43: 460–472.
53. Reverberi C, D'Agostini S, Skrap M, Shallice T (2005) Generation and recognition of abstract rules in different frontal lobe subgroups. *Neuropsychologia* 43: 1924–1937.

Text S1. Conception of stimuli

We built a total of 600 slides (“stimuli”): 576 slides for the experiment and 24 for the training session. Line drawings were collected from normalized batteries of black-and-white line drawings [1], [2] neuropsychological tests such as the British Picture Vocabulary Scale [3] and free-download coloring websites (www.coloriage.tfou.fr, www.hugolescargot.com, www.mescoloriages.com, www.coloriage.info, www.jedessine.com, www.jolicoloriage.free, www.coloriage.gulli.fr). The aspect of the drawings was standardized with the software Adobe Photoshop CS (www.adobe.com). To ensure that conceptual and shape relationships were real and strong, a pre-test was conducted. Twelve volunteers who did not participate in the fMRI experiment (aged 20 to 27 years, French native speakers, right-handed, with normal visual acuity) were asked to perform the experimental paradigm as described in the methods. All subjects were enrolled at the University of Paris VI. There was a debriefing after they had performed the tasks, in which they were questioned about the difficulty, timing and length of the session and task conditions. They were asked to comment on each trial in which they gave the wrong response, and any trial for which they reported an ambiguity in the shape or the semantic link was removed before the next pre-test subject. We ended the pre-tests when the error rate was below 5% for four consecutive participants.

References

1. Sirois M, Kremin H, Cohen H (2006) Picture-naming norms for Canadian French: name agreement, familiarity, visual complexity, and age of acquisition. *Behav Res Methods* 38: 300–306.
2. Snodgrass JG, Vanderwart M (1980) A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn* 6: 174–215.
3. Dunn L, Dunn L, Whetton C, Bruley J (1997) *British Picture Vocabulary Scale, Second Edition (The)*. NFER-Nelson. p.

Text S2. Control of the critical parameters of the experimental procedure

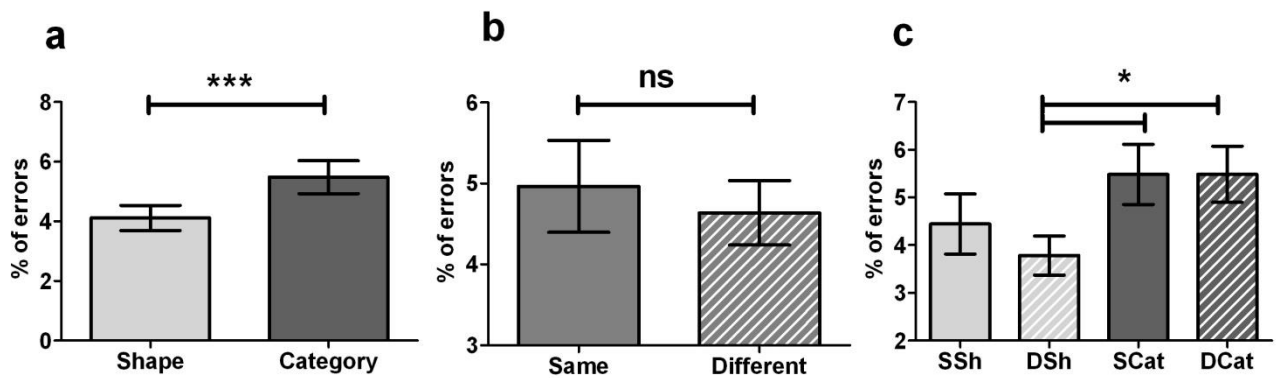
To balance motor activation between the left and the right sides, correct responses were equally distributed between the bottom-left and bottom-right drawings for every condition. To ensure that there was no influence of shape on a category decision and vice versa, matching and non-matching slides were equally distributed for every condition. In order to use every stimulus in every condition and to ensure that each participant saw a given stimulus only once, we divided the stimuli into four sets of 144 slides, and created four versions of the paradigm (cf. Table S1). In each set, we put 36 non-matching slides with a similar-shape drawing on the left (cf. Fig 1A) together with 36 non-matching slides with a similar-shape drawing on the right (cf. Fig 1B), 36 matching slides with a similar-shape drawing on the left (cf. Fig 1 C) and 36 matching slides with a similar-shape drawing on the right (cf Fig 1D). This distribution ensured symmetry between tasks. In each version, stimuli from a specific set were used for a specific condition as represented in the supplementary table. Each version was used 5 times (i.e. for 5 participants). Furthermore, to control for bias due to the order of presentation of the slides and conditions, we randomized these for each participant.

Table S1. Distribution of stimuli in four versions of the paradigm.

SSh: Same Shape, DSh: Different Shape, SCat: Same Category, DCat: Different Category The table shows how stimuli were distributed among four sets. Each set contained an equal number of matching and non-matching stimuli, as well as an equal number of correct answers on the right and on the left, as explained above. Each set was used five times for each condition.

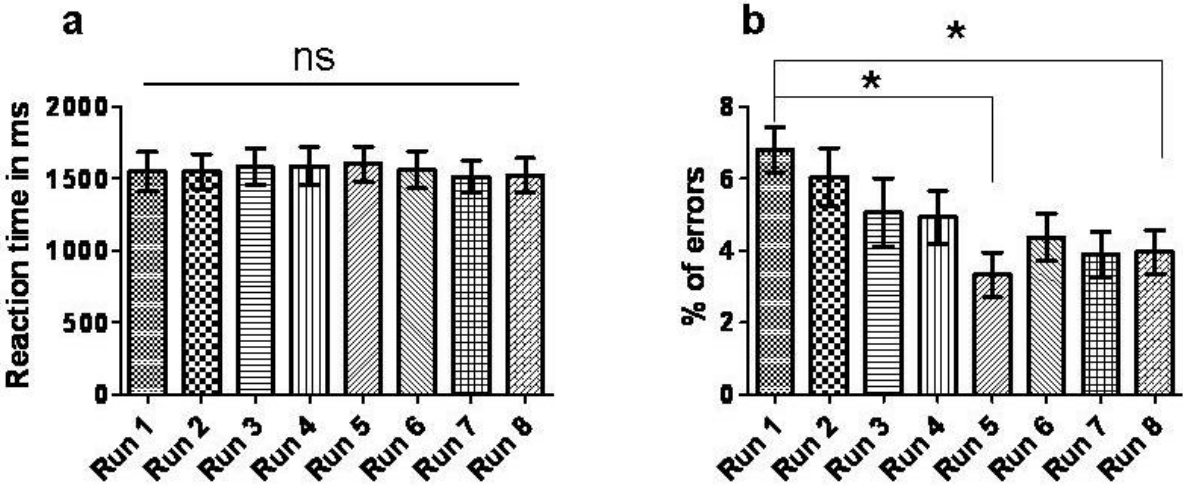
Set of stimuli	Version 1	Version 2	Version 3	Version 4
Set 1 (144 stimuli)	Used in SSh condition	Used in SCat condition	Used in DSh condition	Used in DCat condition
Set 2 (144 stimuli)	Used in SCat Condition	Used in DSh condition	Used in DCat condition	Used in SSh Condition
Set 3 (144 stimuli)	Used in DSh Condition	Used in DCat condition	Used in SSh Condition	Used in SCat condition
Set 4 (144 stimuli)	Used in DCat Condition	Used in SSh condition	Used in SCat condition	Used in DSh condition

Figure S1. Accuracy (fMRI study).



Histograms represent means \pm standard errors of the mean. *: $p < .05$; **: $p < .01$; ***: $p < .001$. **a.** Comparison of mean error rate for *category* (Same Category and Different Category) and *shape* (same shape and different shape) conditions. Paired *t*-tests were used for comparisons. Diagrams show that there were significantly more errors under *category* (mean \pm SD: 5.5 ± 2.7 %) than under *shape* (mean \pm SD: 4.1 ± 2.3 %) conditions ($T[19] = 3.43$, $p < 0.001$). **b.** Mean error rate for *same* and *different* conditions. Paired *t*-tests were used for comparisons, and showed no significant difference between the conditions ($T[19] = 0.84$, $p = 0.4$). **c.** Comparison of the mean error rate across the four conditions. ANOVA and Tukey's post hoc analyses were used for comparisons. SSh: Same Shape, DSh: Different Shape, SCat: Same Category, DCat: Different Category. ANOVA revealed that the effect of “condition” on the error rate was significant ($F[3,19] = 4.243$; $p < 0.009$). Post hoc analyses confirmed a significant difference between the different shape (mean \pm SD: 3.78 ± 1.83 %) and same category or different category conditions (mean \pm SD: 5.48 ± 2.6 %, in both same and different category).

Figure S2. Reaction times and percentage of errors over the eight sessions (fMRI study).



Repeated measures ANOVA were performed to compare error rates across the eight sessions. a. Histograms represent mean reaction times +/- standard errors of the mean during the eight sessions. Repeated measures ANOVA revealed no difference in RT during the experiment. b. Histograms represent the mean error rate +/- standard error of the mean during the eight sessions. ANOVA and post hoc analysis revealed that there were more errors during the first session as compared to session 5 and session 8.

Table S2. Results of the main contrasts of interest with RT as covariate

The table shows all clusters surviving a FWE correction when RT was added to the model as a variate of non-interest. ($p < .05$) *: $p < .05$; **: $p < .01$; ***: $p < .001$.

Contrast	Region	Side	BA	MNI coordinate	z
Category > Shape					
	middle/superior frontal gyrus	L	8/9	-30 26 56	4.78***
	inferior frontal gyrus	L	44	-46 16 30	4.50***
				-52 22 38	
	fusiform gyrus/cerebellum	R	37/18/20	34 -46 -22	4.66***
	fusiform gyrus/cerebellum	L	37/19	-28 -64 -18	4.22***
	fusiform gyrus/cingulate gyrus	L	37/30	-26 -36 -20	4.37***
	angular gyrus/middle occipital gyrus/inferior parietal cortex	L	7/19/39	-32 -70 38	4.55***
	middle temporal gyrus	L	21/22	-54 -46 -2	4.16**
	middle temporal gyrus/angular gyrus	R	39	48 -64 26	3.90**
	inferior/middle occipital gyrus	R	18/19	34 -94 -10	4.96***
	inferior/middle occipital gyrus	L	18/19	-28 -96 10	4.68**
Shape > Category					
	supramarginal gyrus/ inferior and superior parietal cortex	L	2/7/40	-60 -28 42	5.76***
	Superior parietal cortex	R	7	18 -50 54	4.17**
	supramarginal gyrus/ inferior parietal cortex	R	2/40	56 -22 40	5.90***
Same > Different					
	inferior frontal orbital cortex/inferior frontal gyrus	R	45/46/47/11	46 48 0	5.12**
	inferior frontal orbital cortex	L	47	-44 46 -12	4.92*
Different > Same					
	superior parietal cortex/precuneus	R	5/7	12 -64 60	5.36***

1.3. Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que les processus d'*abstraction* et de *détection de similitudes* peuvent être dissociés grâce à un paradigme d'appariement/non appariement tel que le nôtre. Nous avons montré que ces processus reposent sur des régions en partie distinctes au sein du cortex préfrontal latéral : Le CPFVL antérieur (droit et gauche) est activé lors de la détection de similitudes, alors que le CPFDL gauche est activé lors de l'abstraction. Deux aspects de cette étude méritent un complément de discussion. Tout d'abord, si l'on reprend les régions cérébrales discutées en introduction, on constate que toutes les régions cérébrales discutées ont été activées lors des tâches de catégorisation, sauf les RTA.

1.3.1. Implication du lobe temporal et des RTA

Lors du contraste CATEGORIE – FORME, nous avons obtenu des activations des régions temporales bilatérales, impliquant le gyrus fusiforme, et le gyrus temporal moyen, ainsi que des activations bilatérales du gyrus angulaire. Le gyrus temporal moyen et le gyrus angulaire sont habituellement associés au contrôle sémantique, comme cela a été discuté en introduction (Ralph et al. 2017). Le gyrus fusiforme dans sa portion postérieure est impliqué dans le traitement visuel permettant d'identifier les objets (voie du « What ») (Mishkin et al. 1983). On peut être surpris, par contre, de l'absence d'activation des régions temporales antérieures, qui, comme nous l'avons discuté en introduction (Paragraphe 2.2), jouent un rôle de hub ou zone de convergence des représentations sémantiques. Il faut cependant souligner deux éléments permettant d'expliquer cela : 1. Nous n'avons pas scanné la totalité du pôle temporal dans cette étude, car le champs d'acquisition des images d'IRM fonctionnelle était paramétré de manière à obtenir une acquisition optimale du lobe frontal (champ de vue parallèle à la ligne CA/CP). En effet, nos hypothèses étaient essentiellement centrées sur le lobe frontal, car issues de l'observation des patients frontaux. Les coupes natives d'IRM fonctionnelle du premier bloc du premier sujet sont présentées figure 12 à titre d'exemple. On constate sur ces coupes que la portion inféro-antérieure du lobe temporal n'était pas totalement acquise. Pour cela, il aurait fallu utiliser un champs de vue large (Devlin et al. 2000; Visser, Embleton, et al. 2010).

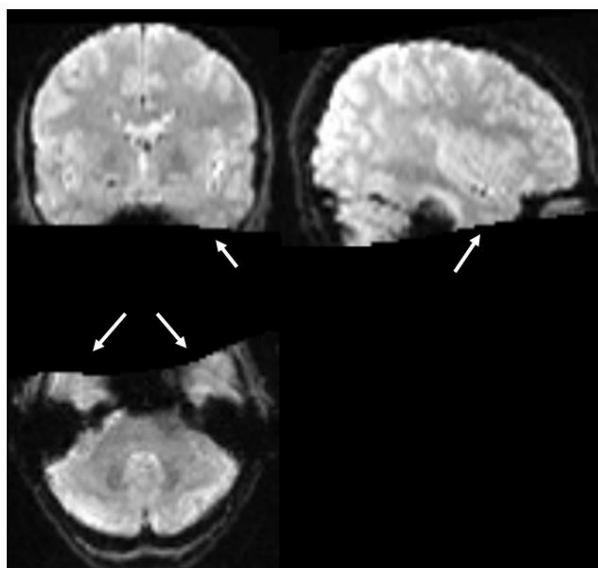


Figure 12. Coupes natives du premier bloc du premier sujet.
 Les flèches blanches montrent les régions non acquises des pôles temporaux.

De plus, c'est une région qu'il est difficile d'analyser en IRM fonctionnelle en raison des artefacts de susceptibilité. Pour éviter ou limiter ces artefacts, il est nécessaire d'utiliser des méthodes d'acquisition limitant les artefacts (spin écho) et des analyses permettant de corriger les artefacts (technique de réversion de gradient)(Visser, Embleton, et al. 2010). Nous n'avons pas utilisé ces méthodes, ce qui peut expliquer que, même dans les régions scannées, nous n'avons pas obtenu de résultats significatifs. L'absence d'activation significative des RTA dans notre étude ne signifie donc pas qu'il n'y avait pas d'implication des RTA dans notre tâche. Il s'agit plus vraisemblablement d'un problème méthodologique n'ayant pas permis d'analyser cette région.

1.3.2. Latéralisation du CPFVL antérieur ?

Le CPFVL antérieur est la partie antérieure du gyrus frontal inférieur, il s'agit de l'aire de Brodmann 47. Cette région est importante pour le contrôle sémantique, comme cela a été discuté en introduction (paragraphe 2.3). Ici, nous montrons un rôle plus spécifique pour la détection du lien. Les activations du CPFVL antérieur mises en évidence lors du contraste MEME – FORME ne peuvent pas être attribuées à la difficulté de la tâche. En effet, la condition MEME n'était pas plus complexe, et ne nécessitait pas plus de contrôle que la condition DIFFERENT, comme en attestent les temps de réaction plus long pour les conditions DIFFERENT et le débriefing des sujets qui ont coté comme plus difficile les tâches DIFFERENT.

Nous montrons également une dissociation droite / gauche, avec une implication plus importante du CPFVL antérieur droit pour la détection de similitudes de formes, alors que le CPFVL antérieur gauche était impliqué pour la détection de similitudes catégorielles et de similitudes de formes (voir figure 5 de l'article). Cela soulève la question d'une latéralisation au sein du CPFVL. Certaines études vont également dans ce sens. Par exemple (Milton et al. 2009) montre l'implication du CPFVL droit pour la classification de dessins en fonction des caractéristiques perceptuelles, alors que d'autres auteurs montrent l'implication du CPFVL gauche pour la catégorisation selon une catégorie sémantique (Gerlach et al. 2000; Koenig et al. 2005; Green, Fugelsang, Kraemer, et al. 2006).

2. Etude avec stimulation magnétique transcranienne (non publiée)

Nous avons souhaité tester cette hypothèse de dissociation droite / gauche à l'aide du même paradigme que celui utilisé en IRMf. Pour cela, nous avons utilisé la stimulation magnétique transcranienne (TMS) à visée inhibitrice appliquée sur la région préfrontale ventrolatérale antérieure. L'objectif était d'évaluer si l'inhibition par la TMS du CPFVL antérieur entraînait une baisse des performances en temps de réponse (TR) et pourcentage de réponses correctes. Notre principale hypothèse était que l'application de TMS inhibitrice sur le CPFVL antérieur droit entraînerait une altération des performances à la condition *Même forme*, alors que l'inhibition du CPFVL antérieur gauche entraînerait une altération des performances à la condition *Même catégorie*. Malheureusement, les résultats de cette étude sont négatifs, et nous ne les présenterons que brièvement. Nous souhaitons tout de même discuter la démarche générale, ainsi que les difficultés techniques que nous avons rencontrées.

2.1. Méthode

Déroulement de l'étude : Chaque sujet a reçu deux séances de TMS inhibitrice, chaque séance étant espacée de plus de trois jours pour éviter les effets persistants. Il y avait une séance de TMS appliquée sur le CPFVL droit, et une séance appliquée sur le CPFVL gauche, l'un étant le contrôle de l'autre. Les participants passaient une version différente du paradigme expérimental, pendant environ 15 minutes, avant et après chaque séance de TMS.

Participants : Vingt sujets sains droitiers ont été inclus pour le pilotage des quatre versions de la tâche. Ils étaient âgés de 22 à 32 ans (moyenne 25,5 ans, 14 femmes). Vingt

autres sujets sains droitiers ont été inclus dans l'étude avec application de TMS. Ils étaient âgés de 22 à 35 ans (moyenne 26 ans, 10 femmes).

Tous les participants étaient des sujets sains en bonne santé, n'ayant pas d'antécédent neurologique ou psychiatrique, et tous avaient une IRM cérébrale normale. Tous les participants ont fourni un consentement et étaient indemnisés pour leur participation.

Déroulement de l'expérience :

- Pilotage : Les 576 stimuli utilisés dans l'étude d'IRM fonctionnelle ont été divisés en quatre versions de 144 stimuli (36 stimuli par condition) de même difficulté avec des TR et pourcentages de bonne réponses identiques dans chaque condition des quatre versions. Pour cela, nous avons utilisé les résultats comportementaux de l'étude d'IRMf. Le pilotage avait pour objectif de s'assurer de l'équivalence des quatre versions du paradigme (TR et pourcentage de bonnes réponses) sur une nouvelle population.

- Protocole avec TMS : Les participants ont passé une version différente du paradigme expérimental avant et après chacune des deux séances de TMS. L'ordre de passation des quatre versions du paradigme était alterné, et l'ordre d'application de la TMS à droite et à gauche était également alterné d'un sujet à l'autre afin d'éviter que les résultats puissent être attribués à l'ordre de passation ou à l'ordre de stimulation.

Cible : Nous avons ciblé le CPFVL à l'aide du système de neuronavigation BRAINSIGHT (Brainsight TMS, Rogue System Montréal, Rogue Research Inc. Canada, version 2.2.13, 2015, www.rogueresearch.com). Nous avons choisi pour cible le centre de masse des clusters du CPFVL antérieur droit et gauche les plus significatifs en IRMf. Il s'agissait des coordonnées 44/38/-8 pour le CPFVL antérieur droit et -41/39/-13 pour le CPFVL antérieur gauche.

Protocole de TMS : Nous avons utilisé un pattern de stimulation inhibitrice dit 'offline' c'est à dire que la stimulation n'est appliquée pendant la passation du paradigme, mais avant ou après. Nous avons choisi un pattern de type 'continuous theta burst stimulation' (cTBS)(Huang et al. 2005). Il s'agit d'une séquence cyclique de trois impulsions rapides, séparées de 20ms (50 Hz), chaque triplet étant espacé par un intervalle de 200 ms. Nous avons appliqué cette stimulation pendant 40 secondes pour chaque séance. Ces paramètres ont donc généré au total 600 impulsions. Cela permet d'avoir des effets inhibiteurs sur le cortex pendant environ 20 minutes après la stimulation. Cette méthode a été choisie car elle est courte en terme de durée de stimulation par rapport à un pattern de stimulation classique inhibiteur à 1Hz (15-20 min de TMS), et par conséquent moins désagréable. Suivant les recommandations

d'application des patterns de TMS « offline », nous avons choisi d'appliquer une intensité de stimulation située entre 80% et 90% du seuil moteur, c'est-à-dire une intensité de 80-90% de l'intensité nécessaire pour déclencher un potentiel évoqué moteur d'au moins 50 μ V au niveau de la main controlatérale à l'hémisphère stimulé dans au moins 50% des essais.

2.2. Résultats

Difficultés rencontrées : Nous avons été confrontés à une difficulté majeure, qui est la présence de nombreux effets secondaires lors de l'application de TMS, liés à la stimulation des muscles du visage, notamment des masséters et des muscles de la paupière. Pour cette raison, nous avons dû baisser l'intensité de stimulation pour le confort des sujets, avec une intensité de stimulation moyenne finale de 52% du seuil moteur au lieu des 80-90% choisis initialement.

Résultats : Les analyses n'ont montré aucune différence de temps de réponse ni aucune différence de pourcentage de réponses correctes avant et après la TMS appliquée sur le CPFVL antérieur droit ou gauche. La figure 13 présente les résultats en termes de temps de réponse. Les pourcentages de bonnes réponses étaient très élevés (moyenne : 97%).

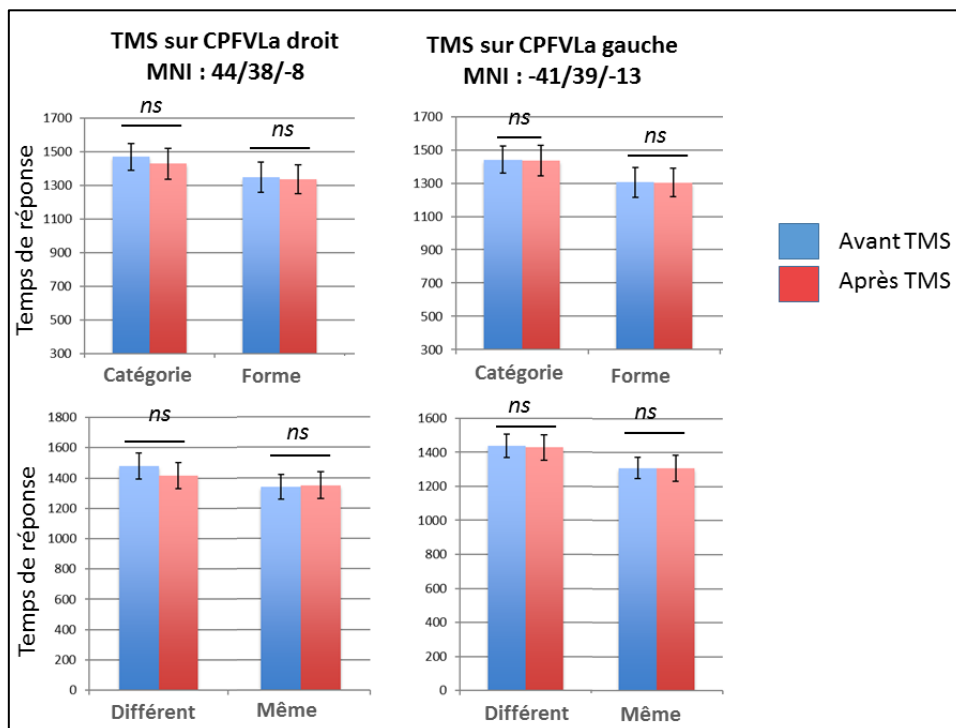


Figure 13. Résultats de l'étude TMS en termes de temps de réponses.

A gauche, résultats en termes de temps de réponse (TR) avant et après application de la TMS sur le cortex préfrontal ventrolatéral antérieur droit. A droite, résultats en termes de TR avant et après application de TMS sur le cortex préfrontal ventrolatéral antérieur gauche.

Abréviations : TMS : Stimulation Magnétique Transcranienne ; CPFVLa : Cortex préfrontal ventrolatéral antérieur ; ns : différence non significative.

2.3. Discussion

La baisse d'intensité liée à l'inconfort de la stimulation est peut-être la cause de l'absence de résultats dans notre étude. De plus, l'utilisation d'un pattern plus récemment décrit et moins classique que la TMS répétitive à 1 hertz est une autre explication possible à l'absence de résultats. Enfin, l'absence de résultat peut aussi être liée au fait que le CPFVL antérieur est une région impliquée pour la détection de similitudes mais non cruciale. En effet, l'IRM fonctionnelle permet de mettre en évidence les régions cérébrales spécifiquement activées lors de la réalisation d'une tâche cognitive. Les activations cérébrales obtenues en IRMf témoignent de l'implication de ces régions cérébrales pendant la tâche, mais cela ne permet pas de déterminer quelles régions sont indispensables (ou cruciales) pour cette tâche.

De plus, en IRMf, les analyses sont réalisées à l'échelle du groupe, et cela ne permet pas de prendre en compte la variabilité des performances interindividuelle. Les résultats comportementaux de l'étude d'IRM fonctionnelle et de l'étude de TMS ont montré une variabilité interindividuelle importante. Pour l'étude d'IRMf, l'écart type était de 258 ms pour la condition *même forme* et 245 ms pour la condition *même catégorie*. A partir de l'écart type et de la moyenne, on peut calculer l'écart type relatif ($ETr = \text{écart type} / \text{moyenne}$), qui reflète, en pourcentage, la variabilité des performances dans une population. Ici, l'ETr était de 18,9% pour la condition *même forme*, et 14,8% pour la condition *même catégorie*. De même, les données normatives des tests de catégorisation habituellement utilisés en clinique montrent une variabilité interindividuelle importante. Pour cette raison, nous avons souhaité évaluer si la variabilité des performances de catégorisation chez les sujets sains est corrélée à la variabilité morphologique cérébrale. Nous souhaitons évaluer d'une part s'il existe une corrélation entre les performances des sujets sains à la détection de similitudes et le volume du CPFVL antérieur, et d'autre part s'il existe une corrélation entre les performances des sujets sains pour les tâches d'abstraction et le volume du CPFDL gauche.

3. Etude VBM

3.1. Introduction

Nous avons montré une variabilité des performances des sujets sains au paradigme d'appariement/non appariement utilisé en IRM fonctionnelle. De plus, les données normatives des tests cliniques évaluant la catégorisation montrent une variabilité interindividuelle chez les sujets sains : Nous avons calculé l'écart type relatif (ETr) de ces tests. Celui-ci reflète la variabilité des performances d'un test. L'ETr était de 4% à 12% au Pyramid et Palm Tree test (PPT) (Howard and Patterson 1992; Rami et al. 2008; Gamboz et al. 2009; Klein and Buchanan 2009; Callahan et al. 2010), de 25% à 45% au test des similitudes de la WAIS (Wechsler 2008; Wisdom et al. 2012; Harrison et al. 2014), de 20% à 40% au test de classement de cartes D-KEFS (Delis et al. 2001; Homack et al. 2005; Mattioli et al. 2014), et de 20% à 60% dans le nombre de catégories trouvées au Wisconsin Card Sorting Test (Caffarra et al. 2004; Shan et al. 2008; Arango-Lasprilla et al. 2015). En ce qui concerne l'anatomie cérébrale, la forme exacte de chaque cerveau humain est unique, ce qui résulte en une variabilité anatomique interindividuelle (Mazziotta et al. 1995; Uylings et al. 2005; Fischl et al. 2008). L'existence d'une corrélation entre cette variabilité anatomique et les performances de catégorisation n'est à ce jour pas connue. Nous avons posé l'hypothèse d'une corrélation entre les performances aux tests de catégorisation et la variabilité anatomique dans les régions cérébrales clés pour la catégorisation (Cf. introduction paragraphe 2.4), notamment le CPFVL, le CPFDL, et les RTA. Pour tester cette hypothèse, nous avons fait une étude de morphométrie basée sur le voxel en adaptant le paradigme conçu pour l'étude d'IRM fonctionnelle pour une utilisation hors IRM. L'objectif était d'évaluer si les performances pour la détection de similitudes (conditions MEME), la détection de différences (conditions DIFFERENT), le traitement des formes (conditions FORME) et le traitement des catégories (conditions CATEGORIE) étaient corrélées au volume de certaines régions cérébrales.

En raison de nos résultats d'IRMf, nos hypothèses étaient avant tout la mise en évidence d'une corrélation entre le volume du CPFVL antérieur et les performances en détection de similitudes, avec une asymétrie droite/gauche : le volume du CPFVL droit étant corrélé aux performances pour la condition *même forme*, et le volume du CPFVL gauche aux performances pour la condition *même catégorie*. Nous attendions également une corrélation entre le volume du CPFDL gauche et les performances pour l'abstraction.

3.2. Article 3

Soumis au journal *Journal of Cognitive Neuroscience* le 26 octobre 2016 (JOCN-2016-0491),
Retour des reviewers le 8 mai 2017, article en cours de révision.

Title: Anterior temporal lobe morphometry predicts categorization ability

B. GARCIN^{*1,2}, M. URBANSKI^{1,3,4}, M. THIEBAUT DE SCHOTTEN^{1,4,5}, R. LEVY^{1,2}, E. VOLLE^{1,4}

Affiliations:

¹ Frontlab, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), UPMC UMRS 1127, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Paris, France

² Neurology department, Salpêtrière Hospital AP-HP, Paris, France

³ Service de Médecine et Réadaptation, Hôpitaux de Saint-Maurice, Saint-Maurice, France

⁴ Brain Connectivity and Behaviour Group, ICM, Paris France.

⁵ Centre de NeuroImagerie de Recherche CENIR, ICM, Paris, France

Corresponding author:

* Béatrice GARCIN:

Address: Frontlab team, Brain and Spine Institute (ICM), Hôpital Pitié Salpêtrière, 47 boulevard de l'hôpital, Paris, France.

Telephone: +33 (0) 1 57 27 41 60; Fax: +33 (0) 1 57 27 47 94

E-mail address: beagarcin@msn.com

Highlights

- Anterior temporal lobe morphometry correlates with categorization performances
- Semantic is associated with a more rostral temporal region than shape categorization
- Semantic categorization performances are associated with right temporal connections

Abstract

Categorization is the mental operation by which the brain classifies objects and events. It is classically assessed using semantic and non-semantic matching or sorting tasks. These tasks show a high variability in performance across healthy controls and the cerebral bases supporting this variability remain unknown. In this study we performed a voxel-based morphometry study to explore the relationships between semantic and shape categorization tasks and brain morphometric differences in 50 controls. Significant correlations emerged for both tasks performance and the volume of the grey matter in the right anterior middle and inferior temporal gyri. Semantic categorization tasks were associated with more rostral temporal regions than shape categorization tasks. A significant relationship was also shown between white matter volume in the right temporal lobe and the performance at the semantic tasks. Tractography revealed that this white matter region involved several projection and association fibers, including the arcuate fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus, uncinate fasciculus, and inferior longitudinal fasciculus. These results suggest that categorization abilities are supported by the anterior portion of the right temporal lobe and its interaction with other areas.

Key words: categorization, semantic, interindividual variability, structural anatomy, voxel-based morphometry.

1. Introduction

Categorization of an entity gives access to a category that provides knowledge for understanding and interacting with it appropriately (Barsalou, 1991). Without categorization that allows data reduction and conceptual generalization, we would be faced with an unmanageable amount of unstructured information (Luo et al., 2005). The ability to categorize information has an impact in virtually all domains of cognition and behavior, from learning (children learn new concepts by categorizing items that look similar or have similar properties) to survival (to recognize an animal as dangerous, primates need to categorize it as similar to a previously encountered dangerous animal).

The evaluation of categorization abilities relies on various tests, including semantic and visual categorization tests. Semantic categorization abilities are usually assessed by matching tests based on taxonomic or thematic categorization, such as the Pyramid and Palm Tree Test (PPT) (Howard and Patterson, 1992), and by the production of the relevant abstract category as in the similarities subtest of the Wechsler Intelligence Adult Scale (WAIS) (Wechsler, 2008). Categorization abilities can also be assessed by sorting tests such as the Delis–Kaplan Executive Function (D-KEFS) sorting test (Delis et al., 2001) and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Milner, 1963), that use semantic and/or visuoperceptual material. All of these tests but the WAIS are designed to screen and detect deficits in patients. However, normative studies focused on these tests show inter-individual variability in healthy subjects' performances with a relative standard deviation (i.e. $rSD = \text{standard deviation}/\text{mean}$) of 4%–12% in the PPT (Callahan et al., 2010; Gamboz et al., 2009; Howard and Patterson, 1992; Klein and Buchanan, 2009; Rami et al., 2008), an rSD of 25%–45% in the similarities subtest of the WAIS (Harrison et al., 2014; Wechsler, 2008; Wisdom et al., 2012), an rSD of 20%–40% in the D-KEFS sorting test (Delis et al., 2001; Homack et al., 2005; Mattioli et al., 2014), and an rSD of 20%–60% in the number of categories found in the WCST (Arango-Lasprilla et al., 2015; Caffarra et al., 2004; Shan et al., 2008). Whether this

inter-individual variability in categorization tasks is related to the variability in the brain structure remains unknown.

Functional neuroimaging studies in healthy subjects, as well as electrophysiological studies in primates, have shown the involvement of various brain regions in categorization tasks. For instance, the ventrolateral prefrontal cortex (PFC) (Grossman et al., 2002; Koenig et al., 2005; Milton et al., 2009; Vogels et al., 2002), the lateral and/or inferior temporal cortices (Gerlach et al., 2000; Pernet et al., 2005; Sigala and Logothetis, 2002), or both frontal and temporal cortices (Adams and Janata, 2002; Devlin et al., 2002; Pernet et al., 2004; Pilgrim et al., 2002; Reber et al., 2002; Sass et al., 2009; Tyler et al., 2001; Visser et al., 2012) are involved during semantic and visuo-perceptual categorization tasks. All these studies examined the regions activated during categorization, without assessing the relationship between brain structural variability and categorization abilities.

Regarding brain structure, the exact shape of every human brain is unique, resulting in inter-individual anatomical variability (Fischl et al., 2008; Mazziotta et al., 1995; Uylings et al., 2005), but whether inter-individual variability can affect or predict individual categorization performance is unknown. We hypothesized that structural variations in the regions classically observed in functional imaging (the lateral prefrontal cortex and the lateral and inferior temporal cortices) may be related to subjects' performance in categorization. To address this question, we performed a voxel-based morphometry (VBM) study in healthy subjects using a sorting test adapted from the Pyramid and Palm Tree Test (PPT) (Howard and Patterson, 1992) that allowed us to assess separately semantic and visuo-perceptual categorization in matching and non-matching conditions.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Fifty right-handed native French speakers (25 females; age 22–71 years, mean = 47±14.3 years) participated in the study. A large age range was chosen to represent the diversity of the general population. All participants were healthy adults with no history of neurological or psychiatric disorders and no abnormalities were revealed on their structural MRI. Participants had an average of 15.4±3.0 years of education (range, 10–26). They had no cognitive impairment as assessed with the Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975) and the Frontal Assessment Battery (Dubois et al., 2000). They all underwent a French verbal semantic matching test adapted from the word-written version of the PPT (Merck et al., 2011) and showed no impairment. The experiment was approved by the local ethics committee. All participants provided written informed consent and were paid for their participation.

2.2. Experimental stimuli, tasks, and procedure

We used a short version of the categorization paradigm described in a previous functional imaging study (Garcin et al., 2012). The principle of this task is similar to that of the Pyramid and Palm Tree Test (PPT), a semantic matching task designed to search for semantic deficits in patients. Compared to the PPT, the categorization paradigm was designed to assess both semantic and visuo-perceptual categorization, with two distinct sorting conditions: matching and non-matching conditions. The paradigm used a factorial design with two dimensions (i.e., *Shape and Category*) assessing semantic (*Category*) and Visuo-perceptual (*Shape*) categorization, and two conditions (i.e., *Same and Different*) assessing matching (*Same*) and non-matching (*Different*) sorting.

2.3.1. Stimuli:

Stimuli consisted of triads of black-and-white drawings of real-life objects that were displayed on a computer screen. One drawing at the top of the screen was framed; the two other drawings were located at the bottom left and right sides of the screen (Figure 1). For each trial, there was a semantic link between the framed drawing and one of the two bottom ones, as well as a

similarity of shape between the framed drawing and one of the two bottom ones (for more information, see the legend of Figure 1). Of the 576 stimuli used in our previous fMRI study (Garcin et al., 2012), 160 stimuli were selected to create a shorter version of the paradigm. Stimuli belonged to 107 different categories, among which 60% were taxonomic (e.g., fruits or insects, $n = 64$), and 40% were thematic (e.g., rugby or transportation, $n = 43$). Among all drawings, 60% were non-living objects and 40% were living objects. Some objects were easy to handle (e.g., tools, fruit), and others were not (e.g., buildings, wild animals).

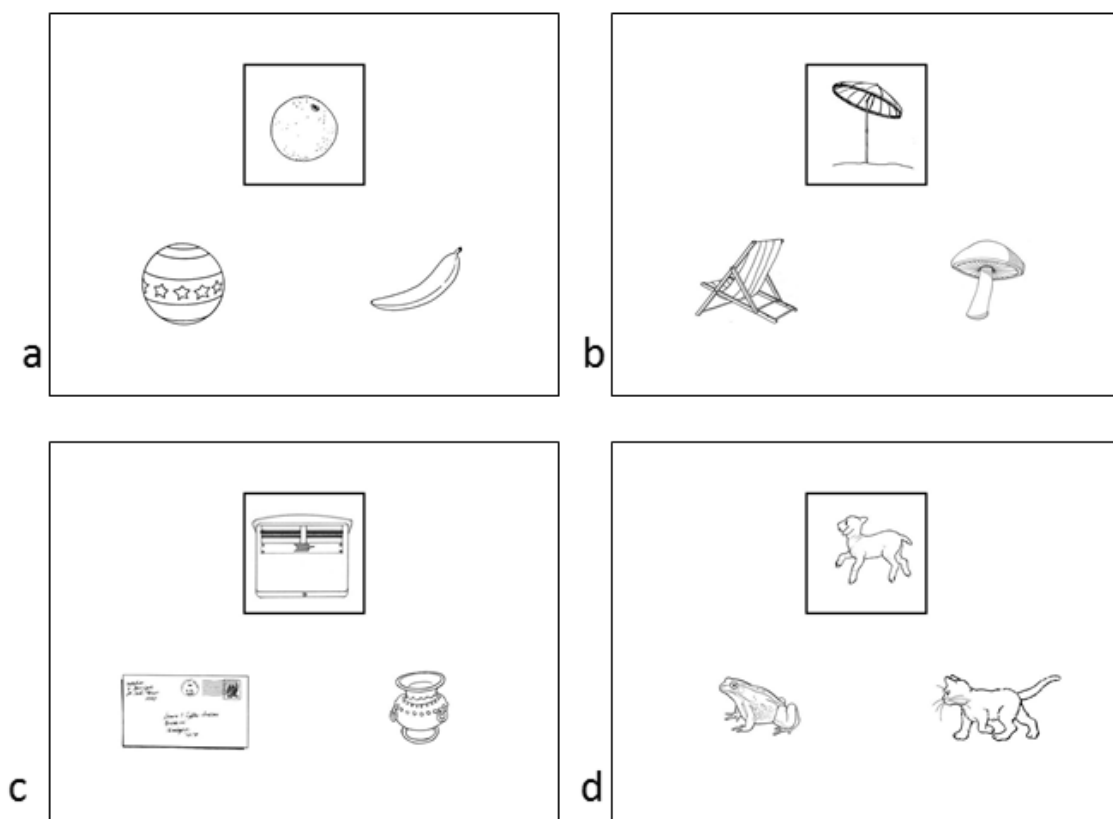


Fig. 1
Samples of stimuli

The framed drawing was compared with the two bottom ones according to four possible instructions: *Same Shape*, *Same Category*, *Different Shape*, and *Different Category*. There was systematically an abstract and/or a shape relationship between the framed drawing and at least one of the two others. In half of the stimuli, one drawing had a similar shape, whereas the other one belonged to the same category as the framed drawing, such as in stimuli a and b. In stimulus

a, the bottom right drawing belonged to the same category as the framed drawing (“fruits”), and the bottom left drawing was of the same shape (“round”). In stimulus b, the bottom right drawing was of the same shape as the framed drawing, and the bottom left belonged to the same category. In the other half, the drawing with the most similar shape belonged to the same category as the framed one, such as in stimuli c and d. Some categories (60%) were taxonomic, such as in stimuli 1 (“fruits”) and d (“mammals”), while others (40%) were thematic, such as in stimuli b and c (“contextual and functional link”).

2.2.2. Experimental task

The 160 stimuli were divided into four sets of 40 stimuli each. Each set was assigned to one of the four following tasks: the *same shape* task, *same category* task, *different shape* task, and *different category* task. In the *same shape* task, participants had to choose the drawing that had the most similar shape to that of the framed drawing. In the *same category* task, participants had to choose the drawing that belonged to the same category as the framed drawing. In the *different shape* task, participants were asked to choose the drawing that had the most different shape from that of the framed drawing. In the *different category* task, participants had to choose the drawing that did not belong to the same category as the framed drawing. Correct items were equally distributed between the bottom-left and bottom-right drawings for each task. In each task, one bottom drawing had both the same shape and the same category as the framed drawing in half of the trials, whereas one bottom drawing had a similar shape and the other one belonged to the same category in the other half of the trials. This step ensured that shape had no effect on category decision and vice versa. The number of categories and their nature (taxonomic/thematic, living/non-living) were equally distributed in the four tasks.

2.2.3. Experimental procedure

Stimulus presentation was programmed on a PC using meyeParadigm 1.17 software (www.eye-brain.com). The order of the tasks and the order of trials within each task were randomized

between subjects, and each task was performed in a block of 40 trials. Training was performed before the beginning of the test. The instruction was given orally before each block, and it was reminded on the screen during 5 s at the beginning of each block. Participants had a maximum time of 10 s to answer to each stimulus, and a reminder of the instruction appeared during 1.5 s between each trial. Subjects had to press the E key to choose the left drawing and O key for the right drawing. Participants were asked to answer as fast and as accurate as possible. The total duration of the procedure was between 20 and 25 min. A quick debriefing was performed after each block.

2.3. Behavioral analysis

Accuracy and response times (RTs) were measured, and statistical analyses were conducted using SPSS software (<http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/>). Repeated measures two-way ANOVA analyses were performed to compare participants' performance (RTs and accuracy) according to two factors: dimension (*Category/Shape*) and condition (*Same/Different*). We also ran Pearson correlation analyses between age and experimental scores, as well as between education and experimental scores. We compared the performance of men and women using an independent samples *t*-test.

2.4 VBM study: Image acquisition and analysis

2.4.1 Structural T1-weighted images

All participants underwent the same high-resolution T1-weighted structural MRI scans acquired on a Siemens 3 Tesla VERIO TIM system equipped with a 32-channel head coil. An axial 3D MPRAGE dataset covering the whole head was acquired for each participant as follows: 176 slices, voxel resolution = 1 mm × 1 mm × 1 mm, TE = 2.98 ms, TR = 2300 ms, flip angle = 9°.

2.4.2 VBM pre-processing.

3D T1-weighted sequences were processed and analyzed with SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) running on Matlab (Mathworks Inc., USA; www.mathworks.com/matlabcentral). We used the VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) to perform MRI data pre-processing (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/BVM8-Manual.pdf>). First, we spatially normalized the T1 images to the MNI152 Dartel template using high-dimensional Dartel normalization (Ashburner, 2007). SPM8's new version of the unified segmentation method (new segment) (Ashburner and Friston, 2005) was used to segment T1 images into gray matter (GM), white matter (WM), and cerebrospinal fluid. Default estimation parameters were used to compute normalized images with an isotropic voxel size of 1.5 mm^3 . Normalized images were modulated to compensate for regional volume changes caused by normalization. The “normalized non-linear modulation only” option was used, allowing us to analyze relative differences in regional GM volume corrected for individual brain size. The quality was evaluated by displaying one slice for each image module and searching for visual abnormalities and by checking sample homogeneity using the covariance between individual images. The images with low covariance (-2 standard deviations, $n = 4$) were visually examined, and none of them had to be excluded. In addition, all normalized 3D images were visually inspected and compared with the template using frontal anatomical landmarks by an expert neurologist (B.G.). Modulated and normalized GM images were then smoothed using a Gaussian kernel of 8 mm^3 full width at half maximum to enable interindividual comparisons and parametric statistics. The resulting GM images were used for statistical analyses.

2.4.3 VBM whole-brain statistical analysis

To investigate the relationship between VBM regional gray matter (GM) structural variability and different aspects of categorization, we ran multiple regression analyses in SPM8 between GM volume and behavioral scores. RTs were used for the analyses because of a ceiling effect in accuracy. Two main models were tested. In the first model, the averaged scores in the

Category dimension (*same category* and *different category* tasks) and the averaged scores in the Shape dimension (*same shape* and *different shape* tasks) were entered separately as covariates in the regression model. In the second model, the averaged scores in the Same conditions (*same category* and *same shape* tasks) and the averaged scores in the Different conditions (*different category* and *different shape* tasks) were entered separately as covariates in the regression model. Data were also normalized and corrected for individual total GM volume by entering their global values as covariates in the linear model. Global values of total GM volume were extracted and calculated from the `get_totals` scripts (available on http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m). For each regression analysis, we investigated significant results at $p < 0.05$ using a familywise error (FWE) correction at the cluster level with a minimal cluster size of 100 voxels. Non-stationary smoothness of the data was taken into account for cluster extent thresholding. Results at $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons at the voxel level, with a minimal cluster size of 100 voxels, are reported in the supplementary material 2 for information purposes.

To investigate the relationship between VBM regional white matter (WM) density and different aspects of categorization, we ran multiple regression analyses in SPM8 between WM volume and behavioral scores. We used the same models and covariates as for the GM VBM analyses. Data were also normalized and corrected for individual total WM volume by entering their values as covariates in the linear model. For each regression analysis, we investigated significant results at $p < 0.05$ using FWE correction at the cluster level with a minimal cluster size of 100 voxels. Non-stationary smoothness of the data was taken into account for cluster extent thresholding. Results at $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons at the voxel level, with a minimal cluster size of 100 voxels are reported in the supplementary material.

2.5 Connectivity study: image acquisition, preprocessing, and analysis

The functions of brain regions depend on their connectivity with other brain regions. Therefore, anatomical connectivity of the VBM results was investigated in a connectivity study using diffusion images. We explored the connections terminating in and emerging from the brain regions identified in the WM VBM in 44 out of the 50 participants (22 females; age 22–71 years, mean = 46.5±14.5 years).

2.5.1 Diffusion image acquisition

A total of 70 near-axial slices were acquired during the same MRI session as T1 images. We used an acquisition sequence fully optimized for tractography of DWI that provided isotropic (2 mm × 2 mm × 2 mm) resolution and coverage of the whole head. The acquisition was peripherally gated to the cardiac cycle with an echo time (TE) of 85 ms. We used a repetition time (TR) equivalent to 24 RR. At each slice location, six images were acquired with no diffusion gradient applied. Sixty diffusion-weighted images were acquired in which gradient directions were uniformly distributed in space. Diffusion weighting was equal to a b-value of 1500 s/mm².

2.5.2 Diffusion imaging pre-processing.

One supplementary image with no diffusion gradient applied but with reversed phase-encode blips was collected. This step provided us with a pair of images with no diffusion gradient applied and distortions going in opposite directions. From these pairs, the susceptibility-induced off-resonance field was estimated using a method similar to that described in (Andersson et al., 2003) and corrected on the whole diffusion-weighted dataset using the tool TOPUP as implemented in FSL (Smith et al., 2004). Finally, at each slice, diffusion-weighted data were simultaneously registered and corrected for subject motion and geometrical distortion, adjusting the gradient accordingly (ExploreDTI <http://www.exploredti.com>) (Leemans and Jones, 2009).

2.5.3 Spherical deconvolution tractography reconstruction:

Spherical deconvolution was chosen to estimate multiple orientations in voxels containing

different populations of crossing fibers (Anderson, 2005; Tournier et al., 2004). The damped version of the Richardson–Lucy algorithm for spherical deconvolution (Dell’acqua et al., 2010) was calculated using an in-house developed software. Algorithm parameters were chosen as previously described (Dell’acqua et al., 2012).

Whole-brain tractography was performed by selecting every brain voxel with at least one fiber orientation as a seed voxel. From these voxels and for each fiber, orientation streamlines were propagated using Euler integration with a step size of 1 mm. When entering a region with crossing WM bundles, the algorithm followed the orientation vector of the least curvature (Schmahmann et al., 2007). Streamlines were halted when a voxel without fiber orientation was reached or when the curvature between two steps exceeded a threshold of 60°. Spherical deconvolution, fiber orientation vector estimation, and tractography were performed using in-house software developed with Matlab 7.8 (<http://www.mathworks.com>).

2.5.4 Tractography dissections

The significant results of WM VBM analysis were used as regions of interest (ROIs) for tract dissections. We dissected the tracts connecting the observed ROIs associated with *Category* (i.e., *same category + different category*) performances.

In short, each participant’s convergence speed maps (Dell’acqua et al., 2012) were registered to the MNI152 template using Advanced Normalization Tools (Klein et al., 2009). Inverse deformation was then applied to the ROIs to bring them within the native space of each participant. Binary individual visitation maps were created for the connections emerging from or terminating in the observed ROI by assigning each voxel a value of 1 or 0, depending on whether the voxel was intersected by the streamlines of the tract. Binary visitation maps of each of the dissected tracts were normalized to the MNI space using the same affine and diffeomorphic deformations as calculated above. We created percentage overlap maps by adding the normalized visitation maps from each subject at each point in the MNI space.

Therefore, the overlap of the visitation maps varies according to inter-subject variability. We inspected tracts reproducible in more than 50% of the participants using a method described previously in (Thiebaut de Schotten et al., 2011). Tracts resulting from this analysis were visually inspected and identified using an atlas of human brain connections (Rojkova et al., 2015; Thiebaut de Schotten et al., 2011).

3 Results

3.1. Behavioral Results

3.1.1. Accuracy (Figure 2a)

The mean error rate was low (mean: 3.2%, all conditions included). Repeated measures two-way ANOVAs revealed no effect of dimension (i.e., *Category* vs. *Shape*; $F(1,49) = 0.98$, $p = 0.32$) or condition (i.e., *Same* vs. *Different*; $F(1,49) = 0.47$, $p = 0.49$). Only RTs were considered in the following VBM analyses because of a clear ceiling effect in accuracy.

3.1.2. RTs (Figure 2b)

Repeated measures two-way ANOVA revealed a significant effect of dimension ($F(1,49) = 18.7$, $p < 0.001$, *Shape* mean = 1902 ms, *Category* mean = 2140 ms) and a significant effect of condition ($F(1,49) = 12.7$, $p = 0.001$, *Same* mean = 1965 ms, *Different* mean = 2077 ms). No significant interaction was found between dimension and condition ($F(1, 49) = 0.39$, $p = 0.53$).

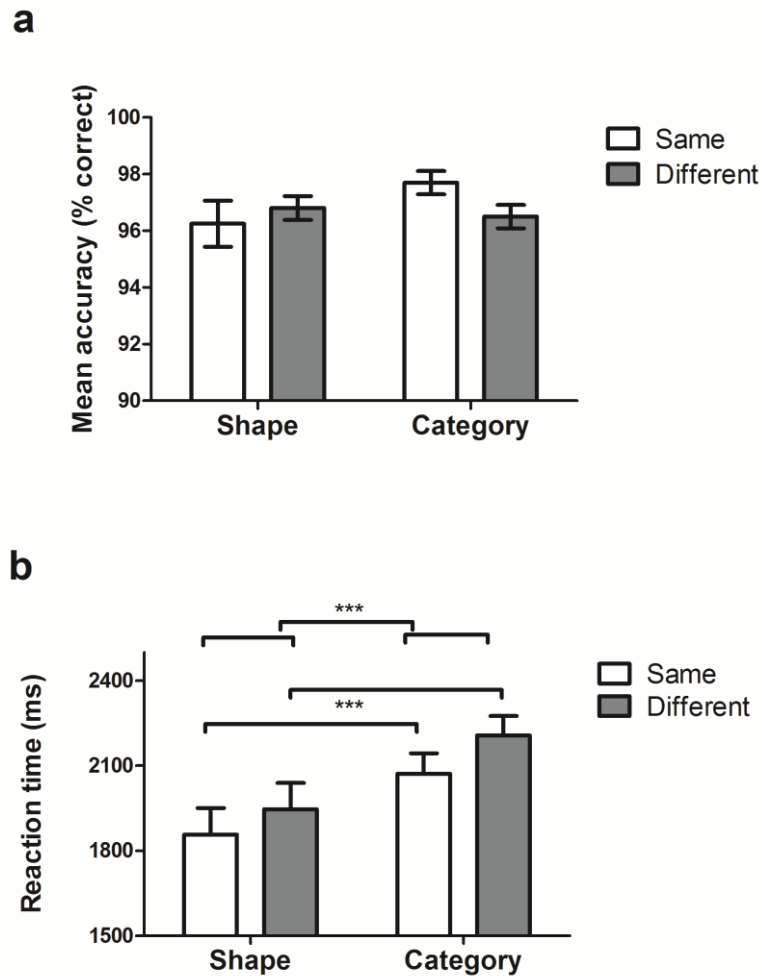


Fig. 2
Behavioral data

Histograms represent means \pm standard errors of the mean. ***: $p \leq 0.001$.

a. Accuracy in *Shape*, *Category*, *Same*, and *Different* tasks. Repeated measures two-way ANOVAs revealed no effect of dimension (i.e., *Category* vs. *Shape*) or condition (i.e., *Same* vs. *Different*).

b. RTs for *Shape*, *Category*, *Same*, and *Different* tasks. Repeated measures two-way ANOVA revealed a significant effect of dimension (*Shape* vs. *Category* tasks, $p < 0.001$) and a significant effect of condition (*Same* vs. *Different* tasks, $p = 0.001$). No significant interaction was found between dimension and condition.

3.2. GM correlations with RT in the *Shape* and *Category* dimensions (Table 1, Figure 3)

Voxel-wise multiple regression analyses of RT for each task dimension (*Shape* and *Category*) were conducted within GM with age, gender, and education as covariates of non-interest.

At a FWE-corrected threshold, RTs in the *Shape* and *Category* dimensions were both negatively correlated with GM volume in the right temporal lobe. RTs in the *Category* dimension were correlated with the right temporal pole, middle temporal gyrus, and inferior temporal gyrus (BA 20/21/38). RTs in the *Shape* dimension were correlated with the right middle temporal and inferior temporal gyri (BA 20/21). As Figure 3 shows, RTs in the *Category* dimension were correlated with a region in the ATL that was more rostral than the region correlated with RTs in the *Shape* dimension. No significant positive correlation was observed. At $p < 0.001$ uncorrected threshold, additional clusters were identified that are described in the supplementary material.

To illustrate this finding, we examined the functional profile of *Shape-related* (the right posterior ATL region; *r_post_ATL*, in green on Figure 3) and *Category-related* (the right anterior ATL region; *r_ant_ATL*, in red on Figure 3) regions, and GM measures were extracted from each individual pre-processed structural images using FSL software, and averaged across voxels within each of these 2 clusters, excluding the region of overlap between the two clusters. We ran multiple regressions between each region (*r_ant_ATL* and *r_post_ATL*) and *Category* and *Shape* RTs. GM volume in each region was entered as the dependent variable in regression models, and performance in both *Shape* and *Category* tasks were entered as independent variables, together with age, gender, education and total GM volume. *r_ant_ATL* volume ($F_{6,43}=8.1$; $p<0.000$) was significantly predicted by *Category* RT (beta: -0.673, $p=0.001$) but not by *Shape* RT (beta: -0.02; $p=0.927$), nor by age, gender, education or total GM volume. *r_post_ATL* volume ($F_{6,43}=4.813$; $p=0.001$) was predicted by *Shape* RT (beta: -0.598; $p=0.016$) but not by *Category* RT (beta:-0.072; $p=0.74$), nor by age, gender, education, or total GM volume. The plots are provided in Figure 3.

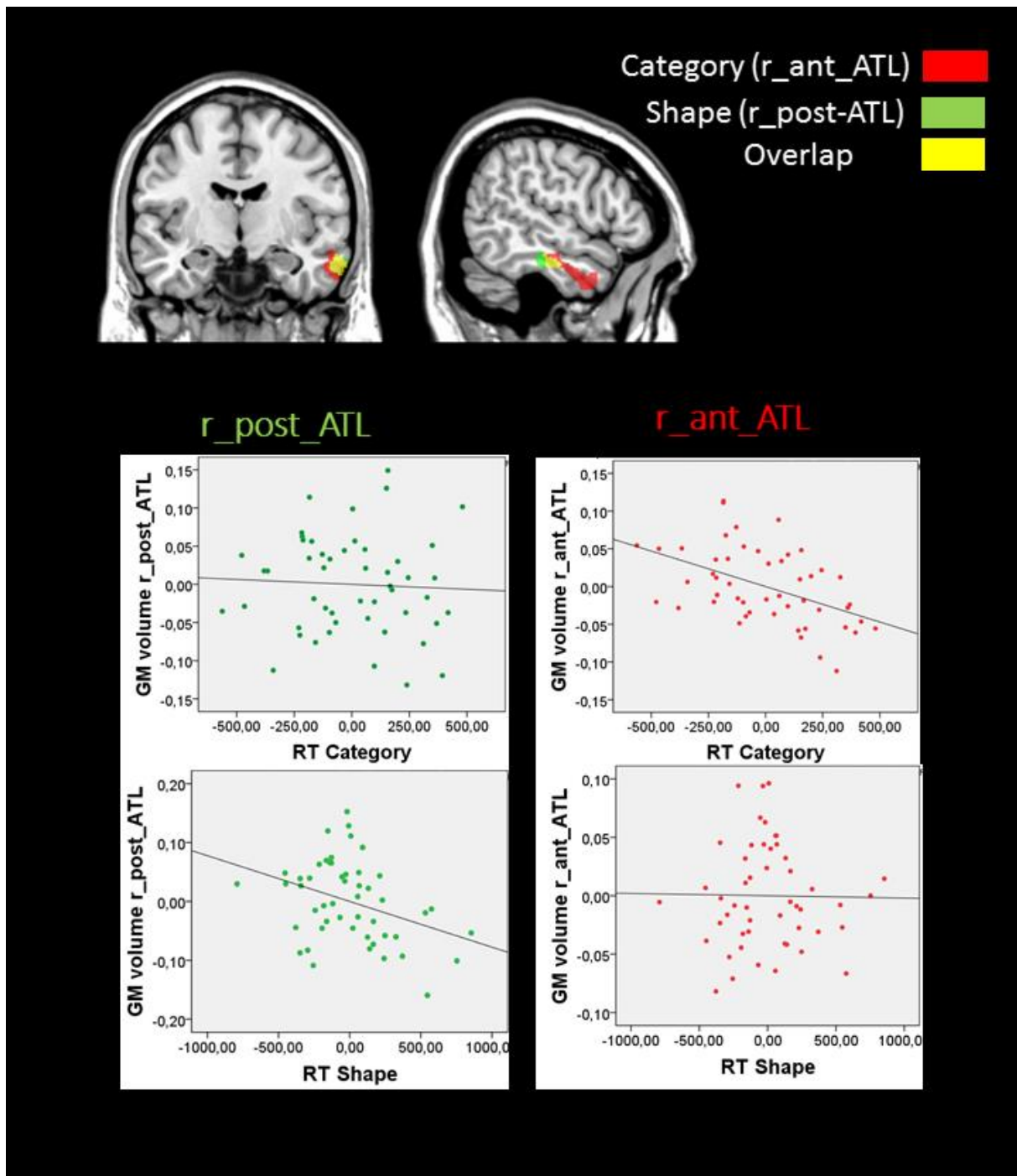


Fig. 3
Results from the whole-brain GM VBM analysis according to dimension. $p < 0.05$ after FWE correction.

Significant regions associated with changes in GM volume related to performance in terms of RT are superimposed on a coronal (left) and sagittal (right) view. The whole-brain analyses identified a right anterior temporal region (r_ant_ATL) (in red), in which GM volume was negatively correlated with RT in the Category dimensions (*same and different category* tasks) and a most posterior ATL region (r_post_ATL) (in green) in which GM volume was negatively

correlated with RT in the Shape (*same and different shape* tasks) dimensions. Shared regions are shown in yellow. Plots between performances and GM measures within these 2 regions are displayed: X axes represent the residual RT in each experimental dimension, and Y-axes the residual of the mean GM volume within each region. This analysis showed that the r_{ant_ATL} is significantly associated with *Category* but not *Shape*, while the r_{post_ATL} is significantly associated with *Shape* but not *Category*.

3.3. GM correlations with RTs in the Same and Different conditions (Table 1, Supplementary Figure 1)

At an FWE-corrected threshold, RT in the *Same* condition was negatively correlated with GM volume in the right temporal pole, middle temporal gyrus, and inferior temporal gyrus, whereas RT in the *Different* condition was negatively correlated with the right middle and inferior temporal gyri. There was a large overlap of both clusters (*Same* and *Different*) in the temporal lobe (Supplementary Figure 1). No positive correlation was found with RT in the *Same* and *Different* conditions.

At $p < 0.001$ uncorrected threshold, additional negative correlations were found with RT in the *Same* and *Different* conditions as described in the supplementary material.

Table 1.
VBM–whole brain analysis: negative GM correlations with RT in Shape, Category, Same, and Different tasks at $p < 0.05$ after FWE correction at the cluster level.

	brain region	Side	BA	MNI coordinate (maxima)	T value	cluster size	cluster-level p(FWE)
Shape	middle and inferior temporal gyrus	R	20/21	56 -19 -20	4.74	679	0.044
Category	Temporal pole, middle and inferior temporal gyrus	R	20/21/38	57 -2 -27	4.97	1558	0.003
Same	temporal pole, middle and inferior temporal gyrus	R	20/21	57 -13 -20	5.00	1352	0.004
Different	middle and inferior temporal gyrus	R	20/21	57 -16 -21	4.41	1308	0.009

3.4. WM correlations with RT in Shape, Category, Same, and Different tasks

At an FWE-corrected threshold, RT in the *Category* dimension was negatively correlated with WM volume in the right temporal lobe (Table 2). This WM region was strictly adjacent to the GM cluster that was correlated negatively with RT in the *Category* dimension (Figure 4a). To determine what fibers were passing through this region, we explored the anatomical connectivity of the WM-VBM region using tractography-based analyses. No negative correlation was observed with RT in the *Shape* dimension, as well as the *Same* and *Different* conditions. No significant positive correlation was observed.

At $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, additional negative correlation was found as described in the supplementary material and Table 2.

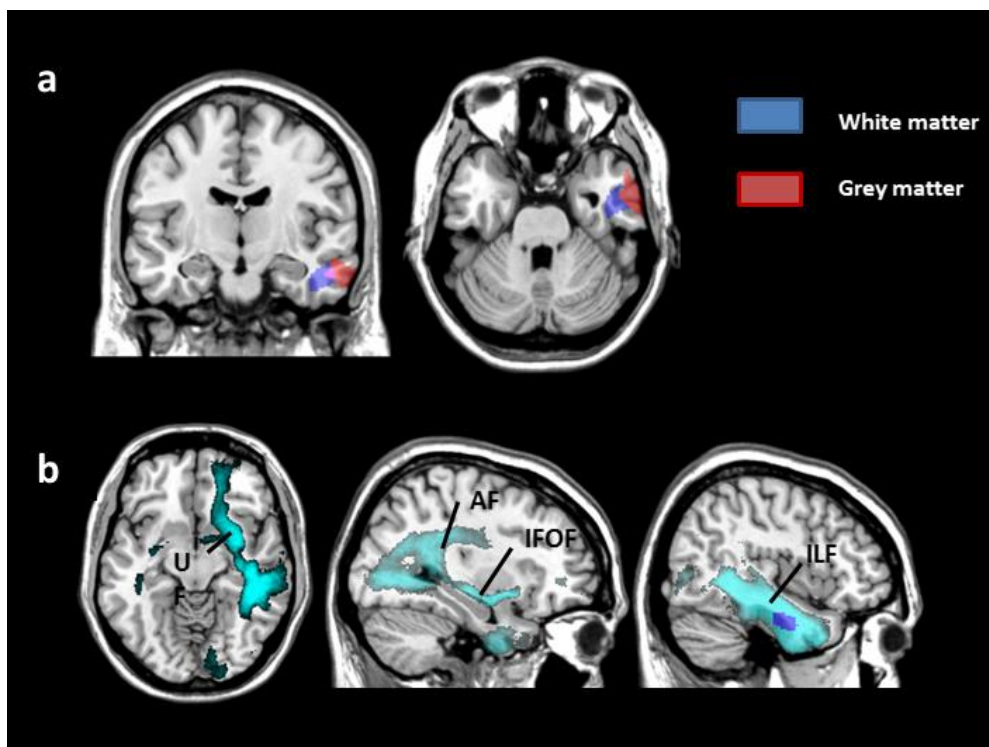


Fig. 4

Results from whole-brain WM analysis. $p < 0.05$ after FWE correction.

a. Significant regions associated with changes in GM volume (red) and WM volume (blue) related to performance in Category tasks are superimposed on a coronal (left) and sagittal (right) view.

b. The connectome (light blue) represents fibers connecting the right temporal WM region (dark blue) associated with category performance. It includes projection fibers from the right arcuate fasciculus (AF, long segment), inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), uncinate fasciculus (UF), and inferior longitudinal fasciculus (ILF). The axial view is displayed on the left, and the sagittal views are on the right.

Table 2.

WM correlations with RT in Category at $p < 0.05$ after FWE correction at the cluster level. Same, Different and Shape conditions were not significant.

<i>Negative correlation</i>	brain region	side	MNI coordinate	T-value (peak)	cluster size	cluster-level p(FWE)
Category	Temporal lobe	R	48 -9 -27	4.92	689	0.023

3.5. Connectivity patterns of the WM-VBM region (Figure 4b)

The connectome representing fibers connecting the right temporal WM region associated with category performance included projection fibers from the right arcuate fasciculus (AF, long segment), inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), uncinate fasciculus (UF), inferior longitudinal fasciculus (ILF), and commissural fibers encompassing the anterior commissure and corpus callosum (splenium).

4. Discussion

In this study we performed a voxel-based morphometry study to explore the relationship between semantic and shape categorization tasks and morphometric differences in the brain. Three findings emerge from our work. Firstly, our results revealed a significant correlation between subjects' performance in terms of RT in all conditions and dimensions, and the volume of the right anterior middle and inferior temporal gyri encompassing the ATL. Secondly, the semantic (*Category*) dimension was associated with a more rostral temporal region than the visuo-perceptual (*Shape*) dimension. Finally, WM and connectivity analyses showed a correlation between semantic categorization abilities and WM volume in the right temporal

lobe, suggesting the role of the right temporal lobe connections in categorization. Tractography analysis showed that these connections may run through the AF, IFOF, UF, and ILF.

4.1. The right anterior middle and inferior temporal gyri and categorization tasks.

Interindividual variability in RTs in categorization tasks was related to the GM volume in the right lateral temporal regions. Subjects who were faster to categorize drawings had higher GM volume in the right anterior middle and inferior temporal gyri. To our knowledge, this study is the first to show a correlation between categorization abilities and regional GM volume in healthy participants. This result suggests the role of the lateral and inferior parts of the right ATL in categorization. Previous functional imaging data inconsistently showed the involvement of the ATL during perceptual or semantic categorization tasks. Some authors showed an activation of the ATL (Binney et al., 2010; Devlin et al., 2000; Visser et al., 2010a, 2012), whereas others found an activation of the lateral and/or inferior temporal cortex that was posterior to the ATL (Adams and Janata, 2002; Garcin et al., 2012; Gerlach et al., 2000; Pernet et al., 2005, 2004; Reber et al., 2002). The discrepancy of these results may be explained by several factors. First, in fMRI, the observed recruitment of the ATL, a region that functions as a supramodal hub in semantic representation, is highly dependent on the contrasting control task that may (Gerlach et al., 2000; Sass et al., 2009) or may not include (Garcin et al., 2012; Pilgrim et al., 2002) a semantic treatment. Second, imaging temporal lobes during classical functional imaging requires a large field of view to ensure whole-brain coverage (Visser et al., 2010b). Finally, evidence of ATL activation is difficult to capture from functional imaging because of susceptibility artifacts caused by variations in magnetic field strength at the interface between brain, bone, and air-filled sinuses; such variations will produce signal loss and distortion (Gorno-Tempini et al., 2002; Visser et al., 2010a). Differences between some of the functional imaging studies and our results may have additional explanations. First, in previous functional imaging studies, the authors examined the regions that were similarly activated

across subjects during categorization; they did not explore whether regional activity depends on individual capacities. Second, the correlations found in the present study were based on RTs that, in categorization matching tasks, might be correlated with different regions in the temporal lobe than accuracy.

Previous functional imaging data showed the involvement of both the right and left lateral and inferior temporal cortices (Adams and Janata, 2002; Garcin et al., 2012; Pernet et al., 2004) and both right and left ATL (Binney et al., 2010; Devlin et al., 2000; Visser et al., 2010a) in categorization tasks. The right lateralization of our findings based on a categorization paradigm using drawings raised the question of a possible hemispheric specialization according to the nature of the stimuli. The possible specialization of the left and right ATLs for verbal versus pictorial semantic representations is currently under debate in the field (Gainotti, 2015, 2012; Visser et al., 2010b). In semantic dementia, left ATL atrophy is correlated with performance in verbal tasks, whereas right ATL atrophy is correlated with performance in pictorial tasks (Acres et al., 2009; Butler et al., 2009). Additional anatomic or functional imaging studies of patients with semantic dementia (Butler et al., 2009; Mion et al., 2010; Snowden et al., 2012) and healthy subjects (Thierry et al., 2003; Tsukiura et al., 2006), as well as a recent review on this topic (Gainotti, 2015), suggested a verbal/non-verbal dissociation in the ATL. On the contrary, (Pobric et al., 2010) showed that inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation over the right or left temporal pole induces a similar verbal and pictorial (non-verbal) deficit in semantic categorization tasks. A recent meta-analysis on the role of ATL in semantic processing performed by the same group did not find support for lateralization within the ATL but demonstrated that visual object processing often recruits ventral ATL structures, while linguistic and auditory processing recruits lateral ATL structures (Visser et al., 2010b). Additional studies will be necessary to determine whether there is an actual hemispheric

specialization according to the nature of the stimuli and whether verbal categorization performances are correlated with morphometry of the left ATL.

Overall, our results complete previous functional imaging findings by demonstrating the relationship between the ability to categorize and the structure of the anterior temporal cortex.

4.2. Specialization within the anterior temporal cortex.

We showed a rostrocaudal specialization within the temporal lobe: performance in the semantic (*Category*) tasks was associated with more anterior regions of the middle and inferior right temporal gyri than performance in the perceptual (*Shape*) tasks (Figure 3). These results are in agreement with previous imaging data, suggesting that the posteroventral temporal cortex may encode perceptual categorization, such as based on shape or color, sometimes referred to as “presemantic” (Whatmough et al., 2002), whereas more anterior areas encode semantic categories (Chan et al., 2011; Devlin et al., 2005; Peelen and Caramazza, 2012). However, the shape-related area in our study is more anterior than posteroventral temporal cortex that is usually associated with perceptual categorization. Some authors have proposed that modality specific information is processed in relatively specialized parts of the posterior temporal lobe, whereas the anterior regions are more modality invariant (Visser et al., 2012) or process more abstract/conceptual associations (Bonner and Price, 2013). Our findings are consistent with these views, by showing a rostrocaudal specialization within the right lateral temporal cortex for processing the *Category* and *Shape* dimensions. Whether this specialization relies on a difference in abstraction between these dimensions, or on the semantic nature of the category task, remains to be tested. Alternatively, the domain-dependent specialization of the anterior versus posterior region of the temporolateral region may support verbal versus non-verbal representations, as participants reported a subvocal verbalization of the semantic category in the *Category* dimension but not in the *Shape* dimension.

4.3. Involvement of frontotemporal connections

VBM of the WM and connectivity analyses showed a correlation between RTs in semantic categorization (*Category* dimension) and WM volume in the right temporal lobe. The WM VBM region was adjacent to the GM VBM right temporal region that was correlated with the performance in the *Category* dimension (Figure 4a). The WM VBM region included projection fibers from the right IFOF, UF, long segment of the AF, and ILF. The ILF is associated with object and face recognition, and it is part of the ventral stream (Ortibus et al., 2012; Tavor et al., 2014). Its involvement in our tasks was expected, as subjects had to identify objects to categorize them. According to previous work (Duffau et al., 2005), the IFOF and UF are important pathways for relaying information in semantic memory in the dominant hemisphere. This finding is concordant with a recent morphometry study that found a correlation between the left IFOF and UF and semantic memory performance in healthy subjects (de Zubicaray et al., 2011). Although right-sided, the implication of the IFOF and UF is relevant in the *Category* dimension that relies on the semantic knowledge of the objects to categorize.

IFOF, UF, and AF connect the ATL with the frontal lobe. More specifically, the IFOF and UF connect the ATL with medial and lateral orbitofrontal PFC, whereas the AF connects the ATL with the ventrolateral PFC (Binney et al., 2012; Rojkova et al., 2015; Thiebaut de Schotten et al., 2011). Frontal lobes are most likely involved in categorization tasks, notably in the executive control necessary for categorization. Increasing evidence supported the role of frontal lobes in categorization: patients with frontal lobe lesions show categorization difficulties (Dubois et al., 2000; Fine et al., 2009; Garcin et al., 2012; Lagarde et al., 2015; Pribram and Luria, 1973; Stuss et al., 1983). Functional imaging studies also indicated a role of the lateral PFC for categorization (Adams and Janata, 2002; Devlin et al., 2002; Garcin et al., 2012; Grossman et al., 2002; Koenig et al., 2005; Milton et al., 2009; Pernet et al., 2004; Pilgrim et al., 2002; Reber et al., 2002; Sass et al., 2009; Tyler et al., 2001; Visser et al., 2012; Vogels et al., 2002), and electrophysiological recording in primates demonstrated a specific role of the

PFC in categorization (Freedman et al., 2003). In agreement with these data, our results of GM volume relationships at an uncorrected threshold showed a positive correlation between RTs in the *Shape* dimension and the right IFG (BA 47), and between RTs in the *Category* dimension and the left inferior and middle frontal gyri (BA 45/46) (see supplementary material). Overall, the correlation of subjects' performances in the *Category* tasks with a temporal WM region and with the tracts that connect the temporal lobes with the frontal lobe, combined with the correlation of frontal GM volume with categorization tasks, suggest a fundamental role of the PFC in these tasks.

5. Limitations:

We could not exclude that variable processing speed may have influenced our results, because our findings were based on RTs and not accuracy. A previous study performed on 367 healthy subjects found a correlation between processing speed as assessed by the part A of the Trail Making Test (Reitan, 1955) and GM volume in the right occipital lobe but no correlation with the temporal GM volume (Ruscheweyh et al., 2013). Studies performed on healthy adults revealed a correlation between processing speed and global WM volume, but no correlation was found with regional WM volume (Magistro et al., 2015; Penke et al., 2010). Finally, our results are concordant with previous studies showing that surgical unilateral resection of the ATL in patients with epilepsy (Lambon Ralph et al., 2012) or inhibition of the ATL induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy subjects (Pobric et al., 2010) can increase RTs in semantic assessment tasks. For these reasons, our correlations were unlikely solely caused by processing speed itself.

Additionally, the physiological significance of GM volume correlation remains unclear. For instance, performances were negatively correlated with GM volume of the PFC. Correlations between cognition and GM volume, notably in the PFC, do not always respond to the assertion “bigger is better”; some studies have reported a positive correlation (Yuan and Raz, 2014) and

others have found a negative correlation (Aichelburg et al., 2016; Goh et al., 2011; Salat et al., 2002; Smolker et al., 2015). The physiological link between cognitive performances and GM volume is not fully understood and may depend on brain maturation and on the synaptic pruning that leads to cortex thinning (Dumontheil et al., 2008; Shaw et al., 2006), as well as on environmental factors, such as training and cognitive stimulation.

5. Conclusion:

Our results showed the role of the right ATL in categorization abilities in healthy subjects. This study suggested a rostrocaudal specialization in the temporolateral cortex according to the nature of the category. Semantic category judgment was associated with more anterior regions than visuo-perceptual category judgment. To our knowledge, this study is the first on the cerebral basis of interindividual variability of categorization abilities. The results add to the current knowledge of the cerebral basis of categorization.

Acknowledgments

This work was supported by the ‘Fondation pour la Recherche Médicale’ (FRM), [grant numbers FDM20150632801 and DEQ20150331725]. Additional support comes from the ‘Agence Nationale de la Recherche’, [grants numbers ANR-09-RPDOC-004-01 and ANR-13-JSV4-0001-01]. The research leading to these results received funding from the program ‘Investissements d’avenir’ ANR-10-IAIHU-06.

References

- Acres, K., Taylor, K.I., Moss, H.E., Stamatakis, E.A., Tyler, L.K., 2009. Complementary hemispheric asymmetries in object naming and recognition: a voxel-based correlational study. *Neuropsychologia* 47, 1836–1843. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.024
- Adams, R.B., Janata, P., 2002. A comparison of neural circuits underlying auditory and visual object categorization. *NeuroImage* 16, 361–77. doi:10.1006/nimg.2002.1088
- Aichelburg, C., Urbanski, M., Thiebaut de Schotten, M., Humbert, F., Levy, R., Volle, E., 2016. Morphometry of Left Frontal and Temporal Poles Predicts Analogical Reasoning Abilities. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 26, 915–932. doi:10.1093/cercor/bhu254

- Anderson, A.W., 2005. Measurement of fiber orientation distributions using high angular resolution diffusion imaging. *Magn. Reson. Med.* 54, 1194–1206. doi:10.1002/mrm.20667
- Andersson, J.L.R., Skare, S., Ashburner, J., 2003. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 20, 870–888. doi:10.1016/S1053-8119(03)00336-7
- Arango-Lasprilla, J.C., Rivera, D., Longoni, M., Saracho, C.P., Garza, M.T., Aliaga, A., Rodríguez, W., Rodríguez-Agudelo, Y., Rábago, B., Sutter, M., Schebela, S., Luna, M., Ocampo-Barba, N., Galarza-Del-Angel, J., Bringas, M.L., Esenarro, L., Martínez, C., García-Egan, P., Perrin, P.B., 2015. Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST): Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation* 37, 563–590. doi:10.3233/NRE-151280
- Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38, 95–113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage* 26, 839–851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Barsalou, L.W., 1991. Deriving Categories to Achieve Goals, in: *Psychology of Learning and Motivation*. Elsevier, pp. 1–64.
- Binney, R.J., Embleton, K.V., Jefferies, E., Parker, G.J.M., Ralph, M.A.L., 2010. The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cereb. Cortex N. Y. N* 20, 2728–2738. doi:10.1093/cercor/bhq019
- Binney, R.J., Parker, G.J.M., Lambon Ralph, M.A., 2012. Convergent connectivity and graded specialization in the rostral human temporal lobe as revealed by diffusion-weighted imaging probabilistic tractography. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1998–2014. doi:10.1162/jocn_a_00263
- Bonner, M.F., Price, A.R., 2013. Where is the anterior temporal lobe and what does it do? *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 4213–4215. doi:10.1523/JNEUROSCI.0041-13.2013
- Butler, C.R., Brambati, S.M., Miller, B.L., Gorno-Tempini, M.-L., 2009. The neural correlates of verbal and nonverbal semantic processing deficits in neurodegenerative disease. *Cogn. Behav. Neurol. Off. J. Soc. Behav. Cogn. Neurol.* 22, 73–80. doi:10.1097/WNN.0b013e318197925d
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., Venneri, A., 2004. Modified Card Sorting Test: normative data. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 26, 246–250. doi:10.1076/jcen.26.2.246.28087
- Callahan, B.L., Macoir, J., Hudon, C., Bier, N., Chouinard, N., Cossette-Harvey, M., Daigle, N., Fradette, C., Gagnon, L., Potvin, O., 2010. Normative data for the pyramids and palm trees test in the Quebec-French population. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 25, 212–217. doi:10.1093/arclin/acq013
- Chan, A.M., Baker, J.M., Eskandar, E., Schomer, D., Ulbert, I., Marinkovic, K., Cash, S.S., Halgren, E., 2011. First-pass selectivity for semantic categories in human anteroventral temporal lobe. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 18119–18129. doi:10.1523/JNEUROSCI.3122-11.2011
- de Zubicaray, G.I., Rose, S.E., McMahon, K.L., 2011. The structure and connectivity of semantic memory in the healthy older adult brain. *NeuroImage* 54, 1488–1494. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.058
- Delis, D.C., Kaplan, E., Kramer, J.H., 2001. D-KEFS. The Psychological Corporation.

- Dell'acqua, F., Scifo, P., Rizzo, G., Catani, M., Simmons, A., Scotti, G., Fazio, F., 2010. A modified damped Richardson-Lucy algorithm to reduce isotropic background effects in spherical deconvolution. *NeuroImage* 49, 1446–1458. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.033
- Dell'acqua, F., Simmons, A., Williams, S.C.R., Catani, M., 2012. Can spherical deconvolution provide more information than fiber orientations? Hindrance modulated orientational anisotropy, a true-tract specific index to characterize white matter diffusion. *Hum. Brain Mapp.* doi:10.1002/hbm.22080
- Devlin, J.T., Rushworth, M.F.S., Matthews, P.M., 2005. Category-related activation for written words in the posterior fusiform is task specific. *Neuropsychologia* 43, 69–74. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.013
- Devlin, J.T., Russell, R.P., Davis, M.H., Price, C.J., Moss, H.E., Fadili, M.J., Tyler, L.K., 2002. Is there an anatomical basis for category-specificity? *Semantic memory studies in PET and fMRI.* *Neuropsychologia* 40, 54–75.
- Devlin, J.T., Russell, R.P., Davis, M.H., Price, C.J., Wilson, J., Moss, H.E., Matthews, P.M., Tyler, L.K., 2000. Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *NeuroImage* 11, 589–600. doi:10.1006/nimg.2000.0595
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B., 2000. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55, 1621–1626.
- Duffau, H., Gatignol, P., Mandonnet, E., Peruzzi, P., Tzourio-Mazoyer, N., Capelle, L., 2005. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain J. Neurol.* 128, 797–810. doi:10.1093/brain/awh423
- Dumontheil, I., Burgess, P.W., Blakemore, S.-J., 2008. Development of rostral prefrontal cortex and cognitive and behavioural disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 50, 168–181. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.02026.x
- Fine, E.M., Delis, D.C., Dean, D., Beckman, V., Miller, B.L., Rosen, H.J., Kramer, J.H., 2009. Left frontal lobe contributions to concept formation: a quantitative MRI study of performance on the Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31, 624–631. doi:10.1080/13803390802419017
- Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B.T.T., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K., 2008. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 18, 1973–1980. doi:10.1093/cercor/bhm225
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Freedman, D.J., Riesenhuber, M., Poggio, T., Miller, E.K., 2003. A comparison of primate prefrontal and inferior temporal cortices during visual categorization. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 5235–46.
- Gainotti, G., 2015. Is the difference between right and left ATLs due to the distinction between general and social cognition or between verbal and non-verbal representations? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 51, 296–312. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.02.004
- Gainotti, G., 2012. The format of conceptual representations disrupted in semantic dementia: a position paper. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 48, 521–529. doi:10.1016/j.cortex.2011.06.019
- Gamboz, N., Coluccia, E., Iavarone, A., Brandimonte, M.A., 2009. Normative data for the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Italian population. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 30, 453–458. doi:10.1007/s10072-009-0130-y

- Garcin, B., Volle, E., Dubois, B., Lévy, R., 2012. Similar or different? The role of the ventrolateral prefrontal cortex in similarity detection. *PloS One*.
- Gerlach, C., Law, I., Gade, A., Paulson, O.B., 2000. Categorization and category effects in normal object recognition: a PET study. *Neuropsychologia* 38, 1693–703.
- Goh, S., Bansal, R., Xu, D., Hao, X., Liu, J., Peterson, B.S., 2011. Neuroanatomical correlates of intellectual ability across the life span. *Dev. Cogn. Neurosci.* 1, 305–312. doi:10.1016/j.dcn.2011.03.001
- Gorno-Tempini, M.L., Hutton, C., Josephs, O., Deichmann, R., Price, C., Turner, R., 2002. Echo time dependence of BOLD contrast and susceptibility artifacts. *NeuroImage* 15, 136–142. doi:10.1006/nimg.2001.0967
- Grossman, M., Smith, E.E., Koenig, P., Glosser, G., DeVita, C., Moore, P., McMillan, C., 2002. The neural basis for categorization in semantic memory. *NeuroImage* 17, 1549–1561.
- Harrison, A.G., Armstrong, I.T., Harrison, L.E., Lange, R.T., Iverson, G.L., 2014. Comparing Canadian and American normative scores on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 29, 737–746. doi:10.1093/arclin/acu048
- Homack, S., Lee, D., Riccio, C.A., 2005. Test review: Delis-Kaplan executive function system. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 27, 599–609. doi:10.1080/13803390490918444
- Howard, D., Patterson, K., 1992. Pyramids and palm trees: A test of semantic access from pictures and words.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B.A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.-C., Christensen, G.E., Collins, D.L., Gee, J., Hellier, P., Song, J.H., Jenkinson, M., Lepage, C., Rueckert, D., Thompson, P., Vercauteren, T., Woods, R.P., Mann, J.J., Parsey, R.V., 2009. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage* 46, 786–802. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.037
- Klein, L.A., Buchanan, J.A., 2009. Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31, 803–808. doi:10.1080/13803390802508926
- Koenig, P., Smith, E.E., Glosser, G., DeVita, C., Moore, P., McMillan, C., Gee, J., Grossman, M., 2005. The neural basis for novel semantic categorization. *NeuroImage* 24, 369–383. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.045
- Lagarde, J., Valabrègue, R., Corvol, J.-C., Garcin, B., Volle, E., Le Ber, I., Vidailhet, M., Dubois, B., Levy, R., 2015. Why do patients with neurodegenerative frontal syndrome fail to answer: “In what way are an orange and a banana alike?” *Brain J. Neurol.* 138, 456–471. doi:10.1093/brain/awu359
- Lambon Ralph, M.A., Ehsan, S., Baker, G.A., Rogers, T.T., 2012. Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain J. Neurol.* 135, 242–258. doi:10.1093/brain/awr325
- Leemans, A., Jones, D.K., 2009. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn. Reson. Med.* 61, 1336–1349. doi:10.1002/mrm.21890
- Luo, H., Husain, F.T., Horwitz, B., Poeppel, D., 2005. Discrimination and categorization of speech and non-speech sounds in an MEG delayed-match-to-sample study. *NeuroImage* 28, 59–71. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.040
- Magistro, D., Takeuchi, H., Nejad, K.K., Taki, Y., Sekiguchi, A., Nouchi, R., Kotozaki, Y., Nakagawa, S., Miyauchi, C.M., Iizuka, K., Yokoyama, R., Shinada, T., Yamamoto, Y., Hanawa, S., Araki, T., Hashizume, H., Sassa, Y., Kawashima, R., 2015. The Relationship between Processing Speed and Regional White Matter Volume in Healthy Young People. *PloS One* 10, e0136386. doi:10.1371/journal.pone.0136386
- Mattioli, F., Stampatori, C., Bellomi, F., Scarpazza, C., Galli, P., Guarneri, C., Corso, B., Montomoli, C., Niccolai, C., Goretti, B., Amato, M.P., Riboni, E., Tomasina, C.D., Falautano, M., Capra, R., 2014. Assessing executive function with the D-KEFS sorting

- test: normative data for a sample of the Italian adult population. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 35, 1895–1902. doi:10.1007/s10072-014-1857-7
- Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., 1995. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *NeuroImage* 2, 89–101.
- Merck, C., Charnallet, A., Auriacombe, S., Belliard, S., Hahn-Barma, V., Kremin, H., Lemesle, B., Mahieux, F., Moreaud, O., Palisson, D.P., Roussel, M., Sellal, F., Siegwart, H., 2011. La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO): validation et données normatives. *Rev. Neuropsychol.* 3, 235–255. doi:10.3917/rne.034.0235
- Milner, B., 1963. Effect of Different Brain Lesions on Card Sorting. *Arch. Neurol.* 100–110.
- Milton, F., Wills, A.J., Hodgson, T.L., 2009. The neural basis of overall similarity and single-dimension sorting. *NeuroImage* 46, 319–326. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.043
- Mion, M., Patterson, K., Acosta-Cabronero, J., Pengas, G., Izquierdo-Garcia, D., Hong, Y.T., Fryer, T.D., Williams, G.B., Hodges, J.R., Nestor, P.J., 2010. What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain J. Neurol.* 133, 3256–3268. doi:10.1093/brain/awq272
- Ortibus, E., Verhoeven, J., Sunaert, S., Casteels, I., de Cock, P., Lagae, L., 2012. Integrity of the inferior longitudinal fasciculus and impaired object recognition in children: a diffusion tensor imaging study. *Dev. Med. Child Neurol.* 54, 38–43. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04147.x
- Peelen, M.V., Caramazza, A., 2012. Conceptual Object Representations in Human Anterior Temporal Cortex. *J. Neurosci.* 32, 15728–15736. doi:10.1523/JNEUROSCI.1953-12.2012
- Penke, L., Muñoz Maniega, S., Murray, C., Gow, A.J., Hernández, M.C.V., Clayden, J.D., Starr, J.M., Wardlaw, J.M., Bastin, M.E., Deary, I.J., 2010. A general factor of brain white matter integrity predicts information processing speed in healthy older people. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 7569–7574. doi:10.1523/JNEUROSCI.1553-10.2010
- Pernet, C., Celsis, P., Démonet, J.-F., 2005. Selective response to letter categorization within the left fusiform gyrus. *NeuroImage* 28, 738–44. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.06.046
- Pernet, C., Franceries, X., Basan, S., Cassol, E., Démonet, J.F., Celsis, P., 2004. Anatomy and time course of discrimination and categorization processes in vision: an fMRI study. *NeuroImage* 22, 1563–77. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.044
- Pilgrim, L.K., Fadili, J., Fletcher, P., Tyler, L.K., 2002. Overcoming confounds of stimulus blocking: an event-related fMRI design of semantic processing. *NeuroImage* 16, 713–723.
- Pobric, G., Jefferies, E., Ralph, M.A.L., 2010. Amodal semantic representations depend on both anterior temporal lobes: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 48, 1336–1342. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.036
- Pribram, K.H., Luria, A.R., 1973. Psychophysiology of the Frontal Lobes. Academic P.
- Rami, L., Serradell, M., Bosch, B., Caprile, C., Sekler, A., Villar, A., Canal, R., Molinuevo, J.L., 2008. Normative data for the Boston Naming Test and the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Spanish population. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 30, 1–6. doi:10.1080/13803390701743954
- Reber, P.J., Wong, E.C., Buxton, R.B., 2002. Comparing the brain areas supporting nondeclarative categorization and recognition memory. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 14, 245–57.

- Reitan, R.M., 1955. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J. Consult. Psychol.* 19, 393–394.
- Rojkova, K., Volle, E., Urbanski, M., Humbert, F., Dell’Acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., 2015. Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education: a spherical deconvolution tractography study. *Brain Struct. Funct.* doi:10.1007/s00429-015-1001-3
- Ruscheweyh, R., Deppe, M., Lohmann, H., Wersching, H., Korsukewitz, C., Duning, T., Bluhm, S., Stehling, C., Keller, S.S., Knecht, S., 2013. Executive performance is related to regional gray matter volume in healthy older individuals. *Hum. Brain Mapp.* 34, 3333–3346. doi:10.1002/hbm.22146
- Salat, D.H., Kaye, J.A., Janowsky, J.S., 2002. Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 12, 494–505.
- Sass, K., Sachs, O., Krach, S., Kircher, T., 2009. Taxonomic and thematic categories: Neural correlates of categorization in an auditory-to-visual priming task using fMRI. *Brain Res.* 1270, 78–87. doi:10.1016/j.brainres.2009.03.013
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., Wang, R., Dai, G., D’Arceuil, H.E., de Crespigny, A.J., Wedeen, V.J., 2007. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain J. Neurol.* 130, 630–653. doi:10.1093/brain/awl359
- Shan, I.-K., Chen, Y.-S., Lee, Y.-C., Su, T.-P., 2008. Adult normative data of the Wisconsin Card Sorting Test in Taiwan. *J. Chin. Med. Assoc. JCMA* 71, 517–522. doi:10.1016/S1726-4901(08)70160-6
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J., Giedd, J., 2006. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 440, 676–679. doi:10.1038/nature04513
- Sigala, N., Logothetis, N.K., 2002. Visual categorization shapes feature selectivity in the primate temporal cortex. *Nature* 415, 318–20. doi:10.1038/415318a
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R.K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 23 Suppl 1, S208-219. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Smolker, H.R., Depue, B.E., Reineberg, A.E., Orr, J.M., Banich, M.T., 2015. Individual differences in regional prefrontal gray matter morphometry and fractional anisotropy are associated with different constructs of executive function. *Brain Struct. Funct.* 220, 1291–1306. doi:10.1007/s00429-014-0723-y
- Snowden, J.S., Thompson, J.C., Neary, D., 2012. Famous people knowledge and the right and left temporal lobes. *Behav. Neurol.* 25, 35–44. doi:10.3233/BEN-2012-0347
- Stuss, D.T., Benson, D.F., Kaplan, E.F., Weir, W.S., Naeser, M.A., Lieberman, I., Ferrill, D., 1983. The involvement of orbitofrontal cerebrum in cognitive tasks. *Neuropsychologia* 21, 235–248.
- Tavor, I., Yablonski, M., Mezer, A., Rom, S., Assaf, Y., Yovel, G., 2014. Separate parts of occipito-temporal white matter fibers are associated with recognition of faces and places. *NeuroImage* 86, 123–130. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.085
- Thiebaut de Schotten, M., Ffytche, D.H., Bizzi, A., Dell’Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., Murray, R., Williams, S.C., Murphy, D.G.M., Catani, M., 2011. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage* 54, 49–59. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.055

- Thierry, G., Giraud, A.L., Price, C., 2003. Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. *Neuron* 38, 499–506.
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D.G., Connelly, A., 2004. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage* 23, 1176–1185. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.037
- Tsukiura, T., Mochizuki-Kawai, H., Fujii, T., 2006. Dissociable roles of the bilateral anterior temporal lobe in face-name associations: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 30, 617–626. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.09.043
- Tyler, L.K., Russell, R., Fadili, J., Moss, H.E., 2001. The neural representation of nouns and verbs: PET studies. *Brain J. Neurol.* 124, 1619–34.
- Uylings, H.B.M., Rajkowska, G., Sanz-Arigita, E., Amunts, K., Zilles, K., 2005. Consequences of large interindividual variability for human brain atlases: converging macroscopical imaging and microscopical neuroanatomy. *Anat. Embryol. (Berl.)* 210, 423–431. doi:10.1007/s00429-005-0042-4
- Visser, M., Embleton, K.V., Jefferies, E., Parker, G.J., Ralph, M.A.L., 2010a. The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: novel evidence from distortion-corrected fMRI. *Neuropsychologia* 48, 1689–1696. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.016
- Visser, M., Jefferies, E., Embleton, K.V., Lambon Ralph, M.A., 2012. Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1766–1778. doi:10.1162/jocn_a_00244
- Visser, M., Jefferies, E., Lambon Ralph, M.A., 2010b. Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 1083–1094. doi:10.1162/jocn.2009.21309
- Vogels, R., Sary, G., Dupont, P., Orban, G.A., 2002. Human brain regions involved in visual categorization. *NeuroImage* 16, 401–14. doi:10.1006/nimg.2002.1109
- Wechsler, D., 2008. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS - IV) Administration and Scoring Manual., Pearson. ed. San Antonio.
- Whatmough, C., Chertkow, H., Murtha, S., Hanratty, K., 2002. Dissociable brain regions process object meaning and object structure during picture naming. *Neuropsychologia* 40, 174–186.
- Wisdom, N.M., Mignogna, J., Collins, R.L., 2012. Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 27, 389–397. doi:10.1093/arclin/acs041
- Yuan, P., Raz, N., 2014. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 42, 180–192. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.02.005

SUPPLEMENTARY MATERIAL

1. Supplementary results:

1.1. *Supplementary table 1.* VBM whole-Brain Analysis: GM correlations with RT in *Shape* and *Category* dimensions, and *Same*, and *Different* conditions: additional clusters at $p < 0.001$ uncorrected.

<i>positive correlation</i>	brain region	side	BA	MNI coordinate	T value (peak)	cluster size	cluster-level p(FWE)
Shape	inferior frontal gyrus	R	47	41 33 1	4.15	117	ns
Category	precuneus	R	5/7	15 -51 51	4.87	167	ns
	Precentral gyrus	R	6	54 5 40	4.27	110	ns
	Inferior and middle frontal gyrus	L	45/46	- 39 42 13	4.05	118	ns
Same	-	-	-	-	-	-	-
Different	-	-	-	-	-	-	-
<i>negative correlation</i>							
Shape	middle and inferior temporal gyrus	R	20/21	56 -19 -20	4.74	679	0.044
	Temporal pole, middle and inferior temporal gyrus	R	20/21/38	57 -2 -27	4.97	1558	0.001
Category	parahippocampal gyrus	R	35/36	23 -19 -29	4.41	214	ns
	Hippocampus, parahippocampal gyrus and amygdala	L	28/35/36	-18 -3 -24	3.67	290	ns
	temporal pole, middle and inferior temporal gyrus	R	20/21	57 -13 -20	5.00	1352	0.002
Same	parahippocampal gyrus	R	30/36	23 -19 -29	4.33	194	ns
	middle temporal gyrus	L	21/22	-63 -24 -3	4.06	150	ns
	Hippocampus, parahippocampal gyrus and amygdala	L	28/35/36	-21 -1 -27	3.80	364	ns
Different	middle and inferior temporal gyrus	R	20/21	57 -16 -21	4.97	1308	0.003
	parahippocampal gyrus	R	30/36	21 -19 -29	4.04	114	ns

1.2. *Whole brain analyses at lower threshold:* additional clusters as compared to FWE-corrected results described in the article.

1.2.1. GM correlation with reaction time (RT) in Shape and Category dimensions (supplementary Table 1)

At $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum size 100 voxels, additional *positive correlations* were found with RTs in *Category* dimension within the right precuneus (BA 5/7), right precentral gyrus (BA 6) and left inferior and middle frontal gyri (BA 45/46). Additional positive correlations were found with RTs in *Shape* dimension within the left inferior frontal gyrus (BA47). Additional *negative correlations* were found between RTs in *Category* dimension with the left hippocampus, left amygdala and bilateral parahippocampal gyri (table 1).

1.2.2. GM correlation with reaction time (RT) in *Same* and *Different* conditions
(supplementary Table 1)

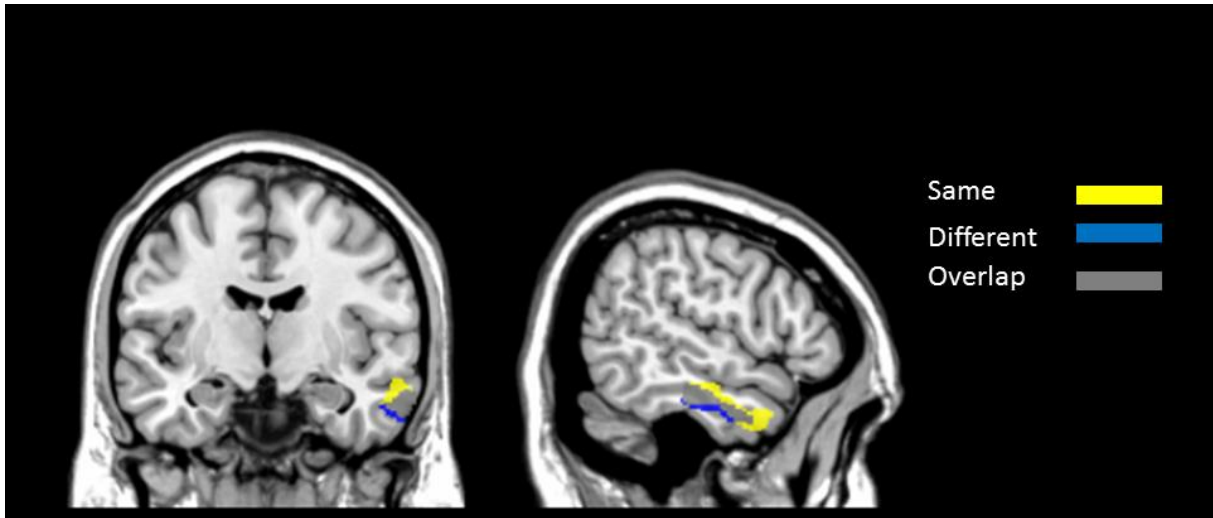
At $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size 100 voxels, *No positive correlation* was found with RTs in *Same* and *Different* tasks. Additional *negative correlation* were found between RTs in *Same* condition and the right parahippocampal gyrus, left parahippocampal and middle temporal gyri, left hippocampus, and amygdala, while RTs in *Different* tasks correlated negatively with the right parahippocampal gyrus.

1.2.3. WM correlation with RT in *Shape*, *Category*, *Same* and *Different* tasks (Table 4)

At $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, minimum cluster size 100 voxels, *no positive correlation* was found with RTs in *Category* or *Shape* dimensions and *Same* or *Different* conditions.

Additional *negative correlation* was found with RTs in *Same* tasks and WM volume in the right temporal lobe. Additional *negative correlation* was found with RTs in *Different* tasks and WM volume in the right temporal lobe and the left frontal lobe.

2. Supplementary figure 1. Results from the whole-brain GM VBM analysis according to condition. $P < 0.05$ after FWE correction.



Significant regions associated with changes in GM volume related to performance in terms of RT are superimposed on a coronal (left) and sagittal (right) view.

GM volume was negatively correlated with RT in *Same* (yellow) and *Different* (blue) conditions. Shared regions are shown in gray.

3.3. Discussion et résultats complémentaires non publiés

Trois résultats principaux se dégagent de cette étude : Tout d'abord nous montrons une corrélation significative entre les performances des sujets en termes de temps de réponse (TR) dans toutes les conditions (même forme, même catégorie, forme différente et catégorie différente) et le volume de la portion antérieure du gyrus temporal moyen et inférieur droit. De plus, les conditions CATEGORIE (même catégorie et catégorie différente) étaient associées à une portion plus antérieure du lobe temporal latéral que les conditions FORME (même forme et forme différente). Enfin, la morphométrie de la substance blanche a montré une corrélation entre les capacités de catégorisation sémantique et un volume de substance blanche situé au sein du lobe temporal droit. Cela suggère un rôle des connexions du lobe temporal droit dans la catégorisation. Les études de tractographie ont montré que le faisceau arqué, le faisceau fronto-occipital inférieur, le faisceau unciné et le faisceau longitudinal inférieur passent par ce volume de substance blanche.

Nous souhaitons discuter deux aspects complémentaires de l'article : Tout d'abord, nous discuterons la latéralisation des résultats temporeux à droite et certains résultats complémentaires (non publiés) suggérant une latéralisation liée au mode de présentation (picturale) des stimuli. Ensuite, nous discuterons l'absence de résultats significatifs dans le lobe frontal.

3.3.1. Latéralisation des RTA pour la catégorisation sémantique

La latéralisation à droite des résultats de VBM obtenus à l'aide d'un matériel imagé (dessins) nous a fait poser la question d'une possible spécialisation hémisphérique des RTA, liée à la nature des stimuli. Selon cette hypothèse, une présentation verbale des stimuli aurait révélé des corrélations avec le volume de la RTA gauche. Pour tester cela, nous avons réalisé une analyse supplémentaire, pour rechercher une corrélation entre le volume de substance grise et les performances à une tâche verbale d'appariement sémantique, basée sur la présentation visuelle de mots. En effet, dans le cadre de cette étude, un test d'appariement sémantique verbal (Merck et al. 2011) était proposée à tous les participants pour vérifier l'absence de troubles sémantiques. Cette tâche est très proche de la condition *même catégorie* de notre paradigme, et nous l'avons donc appelée *même catégorie verbale*. Elle est constituée de 42 stimuli, les 2 premiers étant des essais d'entraînement. Sur les 50 participants inclus, 38 ont été chronométrés pendant la passation de cette tâche verbale (22 femmes; âge 22–71 ans, moyenne = 50±14 ans). Nous

avons donc réalisé une sous-analyse sur ces 38 sujets, en faisant des analyses de régression entre le volume de substance grise et les performances en TR à la condition *même catégorie verbale* et à la condition *même catégorie (imagée)* (Cf. Figure 14a).

Après correction pour comparaison multiple de type Family-Wise Error (FWE), les TR pour la condition *même catégorie (imagée)* corrélaient négativement avec la RTA droite (tableau 3). Ce cluster comprenait le pôle temporal droit, le gyrus temporal moyen et le gyrus temporal inférieur. Nous avons appelé ce cluster *temporal_droit*. Il n’y avait pas de corrélation significative avec des temps de réponse à la condition *même catégorie verbale* à ce seuil.

Corrélation positive	Région cérébrale	coté	BA	Coordonnées MNI	T-value	Taille du Cluster	p au cluster (FWE)
Même catégorie (imagé)	-	-	-		-	-	-
Même catégorie verbal	-	-	-		-	-	-
Corrélation négative							
Même catégorie (imagé)	Pole temporal, gyrus temporal moyen et inférieur	D	20/21/38	66 -6 -26 / 60 8 -29	5,54	1339	0.002
Même catégorie verbal	-	-	-		-	-	-

Tableau 3. Corrélations entre le volume de substance grise (tout le cerveau) et les temps de réponses aux conditions *même catégorie verbale* et *imagée*.

Abréviations: BA : Aire de Brodmann, MNI : référentiel du Montreal Neurological Institute. D : Droit.

Nous avons ensuite fait des analyses par régions d’intérêt (small volume correction analyses ou SVC) pour comparer les corrélats cérébraux de la tâche verbale et imagée. Nous avons réalisé les analyses SVC dans deux régions d’intérêt : le cluster obtenu précédemment (*temporal_droit*) et son symétrique dans le lobe temporal gauche (*temporal_gauche*). Pour obtenir le cluster gauche, nous avons retourné le cluster *temporal_droit* avec le logiciel MRICRON (www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron). Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$ après correction pour comparaison multiple de type FWE. Les TR à la tâche imagée corrélaient significativement avec le volume de substance grise dans les deux clusters droit et gauche. Les TR dans la tâche verbale corrélaient significativement avec le volume de substance grise dans le cluster *temporal_gauche*, mais pas dans le cluster *temporal_droit* (Tableau 4, Figure 14b).

Régions d'intérêt	condition	Coordonnées MNI	p au cluster (FWE)	T value	Taille du cluster
Temporal_gauche	Même cat imagé	-63 -4 -23	0,026	3,74	40
Temporal_droit	Même cat imagé	66 -6 -26	0,000	5,54	1339
Temporal_gauche	Même cat verbal	-56 0 -35	0,023	3,88	63
Temporal_droit	Même cat verbal	-	-	-	-

Tableau 4. Corrélations entre volume de substance grise et TR dans les tâches même catégorie imagée et verbale (analyses après correction pour petit volume (SVC))

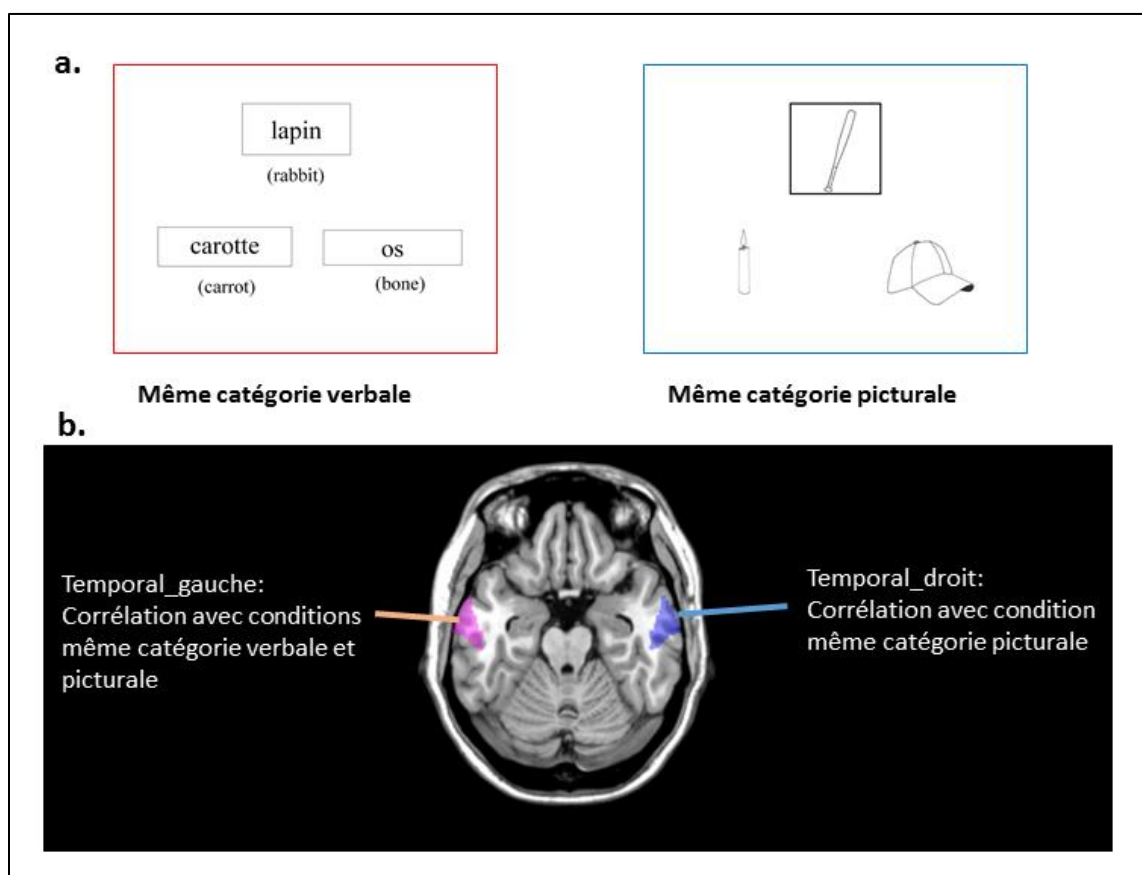


Figure 14. Latéralisation fonctionnelle au sein des régions temporales antérieures.

14a. Exemples de stimuli des tâches *même catégorie verbale* et *picturale*. 14b. Corrélations obtenues lors de l'analyse par région d'intérêt.

Abréviations : **Temporal_droit** : région d'intérêt temporelle droite. **Temporal_gauche** : région d'intérêt temporelle gauche, obtenue par retournement de la région temporelle droite.

Ainsi, cette sous-analyse montre une latéralisation partielle en fonction du type de présentation des stimuli : les performances pour la condition imagée étaient corrélées avec les deux RTA droite et gauche, alors que les performances pour la condition verbale étaient corrélées

uniquement avec la RTA gauche. Ce résultat suggère que la RTA droite est plus impliquée lorsque les stimuli sont des dessins que lorsque les stimuli sont des mots. La possible latéralisation des RTA pour les représentations sémantiques verbales versus picturales est actuellement source de débats dans la littérature (introduction paragraphe 2.2.3.4) (Gainotti, 2012; Visser et al., 2010b). Nos données suggèrent l'existence d'une latéralisation partielle des RTA selon la nature des stimuli qui doivent être traités sémantiquement. Ainsi la RTA gauche était impliquée dans la catégorisation sémantique pour les 2 modalités (picturale et verbale) et serait donc transmodale, alors que la RTA droite serait plus impliquée pour la catégorisation visuelle que verbale. Ces résultats sont cependant à considérer avec précaution. En effet, l'analyse au niveau du cerveau entier ne montrait pas de corrélations avec la tâche verbale, et il a fallu faire des analyses par régions d'intérêt pour obtenir des résultats significatifs. De plus, les deux tâches (verbale et visuelle) n'étaient pas totalement comparables en terme d'instructions, de présentation des stimuli, et de nature de catégorisation. En effet, la tâche même catégorie imagée évaluait surtout la catégorisation taxonomique (60% de catégories taxonomiques pour 40% thématiques), alors que la tâche verbale évaluait surtout la catégorisation thématique (12,5% taxonomiques, 87,5% thématiques). Pour ces raisons, les résultats de cette sous-analyse n'ont pas été présentés dans l'article.

3.3.2 Absence de résultats significatifs dans le CPF

Contrairement à nos attentes, nous n'avons pas obtenu de corrélations positives entre les performances des sujets et le volume du CPF latéral. Il existait des corrélations négatives entre la rapidité des sujets et le volume du gyrus frontal inférieur droit pour les conditions forme (même forme et forme différente). Il y avait aussi une corrélation négative entre la rapidité des sujets et le volume du gyrus frontal inférieur gauche pour les conditions catégories (même catégorie et catégorie différente). Cependant, ces résultats ne franchissaient pas la significativité. Plusieurs explications peuvent être proposées pour rendre compte de cette absence de résultats.

Tout d'abord, le lien entre le volume cérébral et les performances cognitives n'est complètement élucidé à ce jour. Certaines études bien connues ont montré un lien entre l'entraînement et/ou les performances cognitives et le volume de certaines régions cérébrales. Par exemple, Maguire a montré une corrélation entre le volume de l'hippocampe postérieur droit et les capacités de navigation dans Londres des chauffeurs de taxi (Maguire et al. 2000; Woollett and Maguire 2011). Des différences volumétriques ont également été montrées entre

musiciens et non-musiciens (Gaser and Schlaug 2003), ou entre jongleurs et non-jongleurs (Gerber et al. 2014). La signification physiologique des corrélations avec le volume de substance grise reste cependant à éclaircir. Les corrélations entre la cognition et le volume de substance grise (SG), notamment dans le CPF, ne répondent pas toujours à l’assertion « le plus gros est le meilleur ». Certaines études ont mis en évidence des corrélations positives entre le volume de SG du CPF et les fonctions frontales (Yuan and Raz 2014), mais d’autres ont trouvé des corrélations négatives (Salat et al. 2002; Goh et al. 2011; Smolker et al. 2015; Aichelburg et al. 2016). Dans notre étude, les corrélations avec le volume de SG du CPF étaient peu significatives et négatives. Globalement, le lien physiologique entre les performances cognitives et le volume de SG dans le CPF n’est pas parfaitement compris et peut dépendre de la maturation cérébrale et de l’élagage synaptique (en anglais : synaptic pruning), qui permet l’amincissement cortical (Shaw et al. 2006; Dumontheil et al. 2008), ainsi que de facteurs environnementaux tels que l’entraînement et la stimulation cognitive.

De plus, l’absence de corrélations positives entre les performances des sujets et le CPF peut également être liée au fait que nos analyses étaient en rapport avec le TR. Nous n’avons pas pu réaliser de corrélations entre les performances en termes de pourcentage de bonnes réponses et la volumétrie cérébrale, en raison d’un plafonnement des performances des sujets, avec une variabilité trop faible pour ce type d’analyses. Le paradigme était en effet facile, car conçu pour avoir un maximum de bonne réponses en IRMf. Il est possible que les temps de réponse reflètent des aspects plus automatiques du traitement de la forme et de la catégorie sémantique que le pourcentage de bonnes réponses.

Suite à ces résultats, nous nous sommes interrogés sur l’implication du CPF latéral dans les processus automatiques de catégorisation et sur les bases cérébrales des processus de catégorisation automatique. En effet, lorsque nous visualisons la photo du chat présentée en introduction, nous identifions sans effort et de manière extrêmement rapide qu’il s’agit d’un chat. De nombreux auteurs ont montré que lors de l’analyse de scènes visuelles il y a des processus de catégorisation très rapides. Par exemple, suite à la présentation d’un stimulus pendant 20 ms, les sujets peuvent détecter la présence d’un animal avec exactitude dans 94% des cas, et cela s’accompagne d’un potentiel évoqué cognitif survenant moins de 150 ms après l’apparition du stimulus (Thorpe et al. 1996). On parle de catégorisation ultra-rapide. Plusieurs études montrent que les participants sont plus rapides pour identifier la catégorie que pour identifier la nature plus précise d’un objet (Rosch et al. 1976; Grill-Spector and Kanwisher 2005).

Des données récentes suggèrent que la catégorisation visuelle ultra-rapide se fait avant tout à un niveau supra-ordonné. Ainsi, les participants pourront dire qu'ils ont vu un animal avant d'identifier qu'il s'agit d'un chien ou d'un golden retriever (Macé et al. 2009; Praß et al. 2013). Ces processus de catégorisation sont très rapides, et peu « contrôlés ». Il s'agit de processus automatiques. Ces processus sont indispensables dans le monde animal, par exemple afin de permettre la survie face à un prédateur.

La question que nous nous sommes posée est : « Est-ce que ces processus très rapides impliquent également le CPF, ou ne reposent-ils que sur les régions postérieures du cerveau? »

Pour évaluer cette question, nous avons mis au point un paradigme de catégorisation automatique, basé sur le principe du double amorçage sémantique.

PARTIE 3 : Bases neurales des processus automatiques

1. Introduction

Nous catégorisons tout ce que nous percevons en permanence et de façon automatique, ce qui nous permet de donner un sens à notre environnement. Les questions posées dans cette dernière partie étaient : « est-ce que ces processus ultra-rapides et automatiques impliquent également le CPF ? » ou en d'autres termes : « Quelles sont les bases cérébrales des processus de catégorisation automatique (ou implicites), et quels en sont les corrélats neurophysiologiques ? » L'objectif de cette dernière étude était avant tout de mettre au point les outils nécessaires pour l'évaluation des bases cérébrales de la catégorisation automatique. Nous avons proposé d'évaluer la catégorisation implicite à l'aide d'un paradigme de double amorçage sémantique. Nous allons présenter dans cette partie la mise au point du paradigme expérimental de double amorçage sémantique (paradigme intitulé *Implicat*) ainsi les résultats de l'étude de pilotage de ce paradigme.

Le principe de l'amorçage sémantique est basé sur la présentation préalable d'un stimulus (l'amorce) pour influencer le traitement d'un autre stimulus (la cible). Ainsi, si la cible est précédée d'une amorce qui lui est sémantiquement reliée, le traitement de ce mot cible (identification, ou catégorisation de celui-ci) sera plus rapide que si le mot présenté juste avant n'a aucun rapport avec lui. Par exemple, un participant traitera plus rapidement le mot *animal* s'il est précédé du mot *chat*, que s'il est précédé du mot *étagère*. C'est ce qu'on appelle l'effet d'amorçage sémantique (Meyer and Schvaneveldt 1971; Neely 1977). Cet effet d'amorçage est lié, pour certains auteurs, à une activation sémantique automatique des concepts associés aux mots traités (Collins and Loftus 1975). L'effet d'amorçage est donc la différence entre le TR à la condition où l'amorce n'est pas reliée à la cible (condition U de « unrelated ») et le TR à la condition où l'amorce est reliée à la cible (condition R de « related »). Il s'agit donc de $TR(U) - TR(R)$. On peut aussi calculer un pourcentage d'amorçage selon la formule suivante : $Pourcentage\ d'amorçage = (TR(U) - TR(R)) / TR(U)$.

L'utilisation de l'amorçage sémantique pour l'étude de la catégorisation a déjà été proposée dans le passé (Green, Fugelsang, and Dunbar 2006; Sass et al. 2009). Par exemple, Green

et collaborateurs ont utilisé une tâche d'amorçage sémantique pour montrer l'influence de l'activation d'une catégorie sur les capacités de raisonnement analogique (Green, Fugelsang, and Dunbar 2006). Le dessin expérimental était le suivant : ils présentaient 4 mots aux participants, qui devaient décider si deux paires de mots suivaient une relation analogique. Les sujets effectuaient ensuite une tâche d'inhibition basée sur l'effet stroop, et avaient des TR plus longs pour les mots désignant les catégories de mots présentés auparavant. Nous avons proposé d'utiliser un protocole d'amorçage différent, basé sur le double amorçage sémantique, avec présentation de deux amorces avant présentation de la cible. Quelques auteurs ont étudié l'effet d'un double amorçage sémantique: ils ont fait précéder la cible de deux mots reliés sémantiquement par un lien taxonomique ou thématique (Balota and Paul 1996; Lavigne et al. 2011). Ces auteurs ont proposé un dessin expérimental comportant 4 conditions :

- Condition 1 : les deux amorces sont reliées sémantiquement au mot cible. Il s'agit de la condition RR, de « related » - « related » (par exemple : banane – orange => fruit),
- Condition 2 : seule la deuxième amorce est liée à la cible : il s'agit de la condition UR, de « unrelated » - « related » (par exemple : fenêtre – banane => fruit)
- Condition 3 : seule la première amorce est liée à la cible : il s'agit de la condition RU (par exemple : pomme – bouteille => fruit),
- Condition 4 : aucune des deux amorces n'est liée à la cible : il s'agit de la condition UU (par exemple : bateau – chanson => fruit).

L'effet du double amorçage peut être calculé par la formule suivante :

$$\text{Effet amorçage (RR)} = TR (RR) - TR (UU)$$

Dans les études de double amorçage sémantique, les auteurs ont montré un effet d'amorçage plus important lorsque deux amorces reliées précèdent la cible (condition RR), que lorsqu'une seule amorce reliée précède la cible (conditions UR ou RU). Le dessin expérimental classique décrit ci-dessus permet d'évaluer si l'effet des deux amorces s'additionne (effet additif), se potentialise (effet sur-additif) ou au contraire est plus faible que la somme des effets des 2 amorces (effet sous-additif).

Pour calculer l'additivité, on utilise les formules suivantes, basées sur l'effet d'amorçage :

Effet additif : *effet d'amorçage (RR) = effet amorçage (RU) + effet amorçage (UR)*

Effet sur-additif : *effet amorçage (RR) > effet amorçage (RU) + effet amorçage (UR)*

Effet sous-additif : *effet amorçage (RR) < effet amorçage (RU) + effet amorçage (UR)*

Ces trois patterns (additif, sous-additif et sur-additif) ont été rapportés dans la littérature (Balota and Paul 1996; Chwilla and Kolk 2003; Angwin et al. 2005). Une métaanalyse des 26 études de double amorçage publiées à ce jour a montré que l'obtention d'un effet sur-additif, additif ou sous-additif dépend du délai entre la présentation des amorces et de la cible, appelé SOA (Stimulus Onset Asynchrony), de la force d'association entre les amorces, et de la force d'association entre amorces et cible.

Nous avons proposé que l'effet de double amorçage puisse être un modèle d'évaluation des processus de catégorisation non-contrôlés, ou catégorisation implicite. Ainsi, l'existence d'un effet d'amorçage plus important pour la condition RR que pour la condition RU ou UR serait le signe d'une pré-activation non contrôlée de la catégorie reliant les deux amorces. Des travaux récents suggèrent que nous avons tendance à classer les objets selon des relations thématiques plutôt que taxonomique (Lawson et al. 2017). Pour cette raison, nous avons souhaité tester ces deux aspects de la catégorisation.

2. Objectifs

Nous avons mis au point un paradigme de double amorçage sémantique puis réalisé une étude pilote afin d'évaluer notre paradigme expérimental. L'objectif principal du pilotage était de vérifier la présence d'un effet d'amorçage sémantique chez les sujets sains avec un effet d'amorçage plus importante lors de la présence de deux amorces reliées (condition RR) à la cible comparativement aux conditions où une seule de deux amorces est sémantiquement liée à la cible (conditions RU et UR). L'objectif secondaire était de comparer les effets d'amorçage induits par les relations thématiques aux effets d'amorçage induits par les relations taxonomiques.

3. Matériel et méthode

3.1. Participants

Seize sujets sains ont été inclus dans l'étude pilote. Tous les participants étaient droitiers (vérification grâce au questionnaire de latéralité (Oldfield 1971)), âgés de 20 à 23 ans et ayant un score de MMSE supérieur ou égal à 28/30. Le comité local de protection des personnes (CPP-Paris 5) a approuvé le protocole, et tous les participants ont signé un consentement éclairé.

3.2. Paradigme d'amorçage sémantique

Nous avons mis au point un paradigme ayant pour objectif d'évaluer la catégorisation automatique, et que nous avons intitulé *Implicat*. Ce paradigme était composé de deux parties : Il y avait une tâche de double amorçage sémantique (tâche *implicite*), qui avait pour objectif d'évaluer la catégorisation automatique. Il y avait également une tâche de catégorisation contrôlée (tâche *explicite*) utilisant les mêmes paires de mots.

3.2.1. Présentation générale du paradigme *Implicat*

Partie implicite : Dans cette tâche, des mots étaient présentés successivement sur un écran. A chaque essai un mot cible était présenté, précédé de deux amorces. Certaines cibles étaient des mots (2/3), d'autres des non-mots (1/3), c'est à dire des mots n'appartenant pas à la langue française, mais prononçables selon les règles phonologiques françaises. Les participants devaient appuyer sur une touche lorsque la réponse était un mot, et sur une autre touche lorsque la réponse était un non-mot. Il s'agit de ce que l'on appelle une tâche de décision lexicale. Le temps de réponse du sujet était enregistré pour chaque cible. Nous avons proposé deux types de relations distinctes entre amorce et cible :

- Une relation basée sur la catégorie taxonomique (ex : chat-cheval => animal) où la cible est la catégorie qui regroupe les deux concepts,
- Une relation basée sur la catégorie thématique (ex : type banane-cage => singe) où la cible est l'association que l'on fait entre les deux amorces, que ce soit par un lien contextuel ou fonctionnel.

Partie explicite : nous avons mis au point une tâche de catégorisation contrôlée (*explicite*) utilisant les mêmes mots, et le même dessin expérimental, afin de pouvoir comparer, chez les mêmes sujets, la catégorisation automatique et la catégorisation contrôlée. Cette tâche avait pour objectif d'évaluer deux aspects de la catégorisation contrôlée: la *génération* de la catégorie et la *sélection* de la catégorie.

3.2.2. Déroulement du paradigme

Partie 1 : tâche implicite d'amorçage sémantique (durée 1 heure) Cf. Figure 15.

Pour chaque essai, il y avait tout d'abord une croix de fixation qui apparaissait pendant une durée variable entre 300 et 500 ms, puis la première amorce pendant 300 ms, une nouvelle croix de fixation pendant 100 ms, la deuxième amorce pendant 300 ms et la cible qui apparaissait pendant 2 secondes, pendant lesquelles le participant devait répondre. Chaque essai était espacé d'un repos durant 1,8 à 2 secondes.

Il y avait quatre sessions de 15 minutes chacune : deux sessions constituées de triplets de mots avec liens taxonomiques et deux sessions avec triplets ayant des liens thématiques. Pour chaque type de lien, les deux sessions étaient constituées des mêmes triplets de mots, mais l'ordre des deux amorces était inversé dans l'une des sessions.

L'ordre des sessions était modifié pour chaque sujet, (alternances des ordres suivants : 1/2/3/4 ; 2/3/4/1 ; 3/4/1/2 ; 4/1/2/3), afin d'éviter que l'ordre des sessions puisse rendre compte de différences de résultats. De même, les touches de la souris correspondant à la réponse « mot » et « non-mot » étaient interverties pour la moitié des sujets, pour s'assurer que la touche utilisée ne puisse pas rendre compte des résultats.

Une session était constituée de 156 triplets de mots : 104 triplets dont la cible était un mot (2 tiers) et 52 triplets dont la cible était un non-mot (1 tiers).

Les 104 triplets dont la cible était un mot se répartissaient ainsi :

- 26 triplets avec deux amorces reliées au mot cible: RR-cible (mot),
- 26 UR-cible (mot),
- 26 RU-cible (mot),
- 26 UU-cible (mot).

A cela s'ajoutaient 52 triplets dont la cible était un non-mot : 13 triplets avec deux amorces de même catégorie, et 39 triplets avec deux amorces qui n'étaient pas de la même catégorie. Il y avait donc un tiers de cible "non-mots" par session.

Les mêmes amorces et cibles étaient utilisées dans les quatre conditions « mot » (RR, UR, RU, UU) et dans les 2 conditions « non-mot », mais leur ordre était modifié afin de remplir les critères de lien avec la cible. Ainsi chaque cible était répétée quatre fois par session, et chaque amorce était répétée six fois par session. Cela permettait d'assurer que les différences de temps de réponse n'étaient pas liées à une différence de fréquence lexicale, de longueur de mot ou de niveau d'abstraction des mots choisis. Les non-mots étaient tous différents, et appariés aux cibles.

Pour éviter l'influence de l'ordre de présentation des mots, l'apparition des différentes cibles a été randomisée de manière pseudo-aléatoire avec le logiciel Mix. A l'aide de ce logiciel, nous

nous sommes assurés qu'une même cible ne réapparaissait qu'au bout d'un intervalle de neuf essais minimum, afin d'éviter que l'effet de répétition n'ait une influence trop importante sur les temps de réponse.

La consigne donnée aux sujets était la suivante:

“Vous allez voir apparaître des mots au centre de l'écran, certains en police normale, d'autres en gras. Il va falloir bien regarder le centre de l'écran pendant toute la session, et ne faire attention qu'aux mots en gras. Chaque fois qu'un mot en gras apparaît (tous les 3 mots), vous allez devoir cliquer sur la touche gauche de la souris (ou droite) si c'est un mot, et sur la touche droite (ou gauche) si c'est un non-mot (c'est à dire un mot qui n'existe pas en français). Il y aura 4 sessions de 15 minutes, et le but est de répondre le plus correctement et le plus rapidement possible. »

Un court entraînement de six essais était réalisé avant de débiter, afin de vérifier la compréhension et la bonne réalisation de la tâche. Cet entraînement pouvait être répété plusieurs fois si besoin.

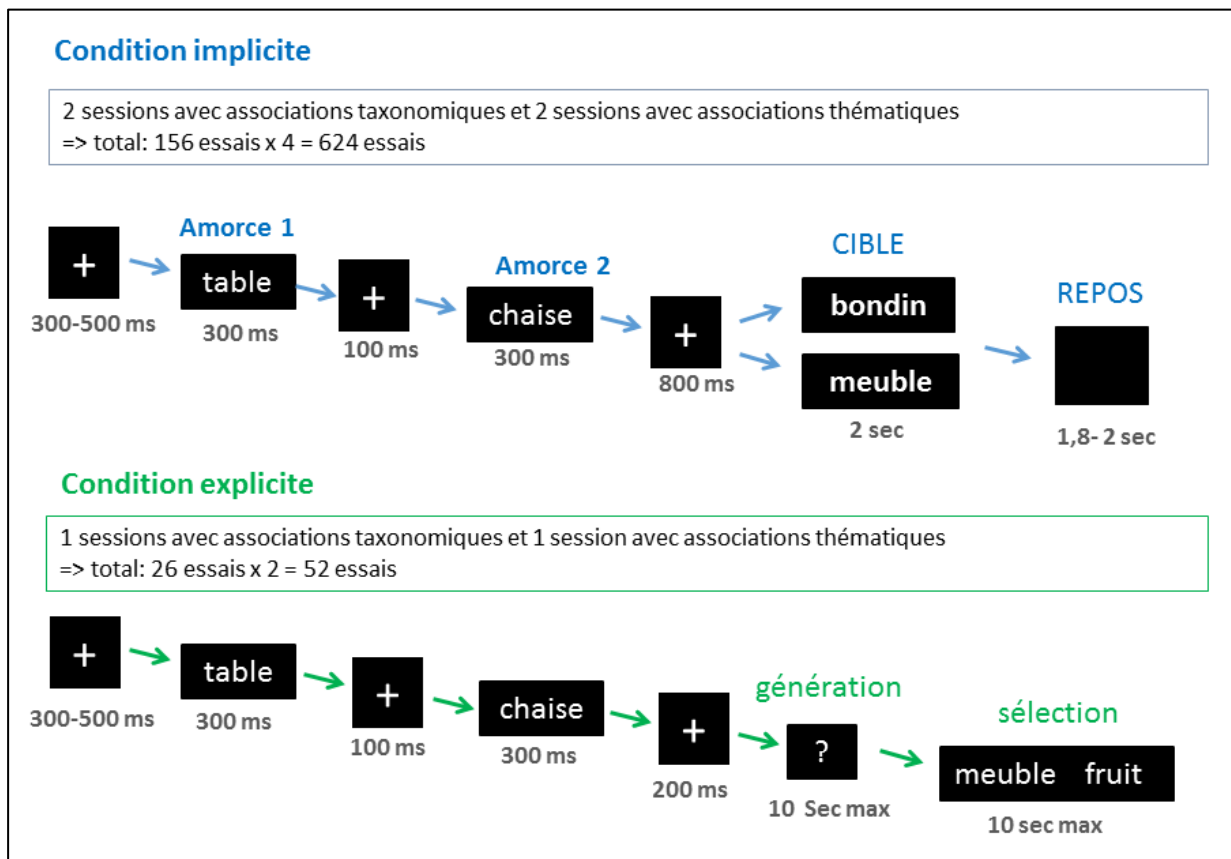


Figure 15. Dessin expérimental du paradigme Implicat.

Partie 2 : tâche explicite de catégorisation contrôlée (durée 15 minutes) Cf. Figure 15.

Les associations de mots utilisées dans la tâche *Implicite* (triplets RR-cible) ont été réutilisées pour évaluer la capacité de catégorisation explicite des sujets.

Dans cette tâche, les deux amorces apparaissaient successivement sur l'écran, avec la même durée d'affichage que dans la tâche implicite (300 ms) puis le sujet devait dire oralement quel était, selon lui, le lien entre les deux mots. Il avait 10 secondes pour répondre. Cela avait pour objectif de tester la *génération* de la catégorie. Ensuite, deux propositions de réponses s'affichaient à l'écran : la bonne réponse et un mot en lien avec une seule des deux amorces. Cela avait pour objectif de tester la *sélection* de la bonne catégorie, avec un distracteur. La tâche était séparée en deux sessions, une où l'on présentait les associations taxonomiques, et l'autre où l'on présentait les associations thématiques. L'ordre des sessions était alterné selon les sujets. Les deux premiers essais de chaque session étaient des entraînements et n'étaient pas analysés.

La consigne donnée pour la partie explicite était la suivante :

Consigne pour la partie taxonomique : « Vous allez voir apparaître deux mots au centre de l'écran, et vous allez devoir me dire quel est le lien entre ces deux mots. Par exemple, le lien entre les mots « cercle » et « cube » est ? (*forme*). Ensuite, deux propositions de réponse apparaîtront à l'écran, et vous devrez appuyer sur la touche gauche de la souris si la réponse de gauche est la bonne, ou sur celle de droite si la réponse de droite est la bonne, que vous ayez répondu correctement la première fois ou non. »

Consigne pour la partie thématique : « Vous allez voir apparaître deux mots au centre de l'écran, et vous allez devoir me dire quel est le lien entre ces deux mots. Par exemple, le lien entre les mots feuille et tabac est ? (*cigarette*). Ensuite, deux propositions de réponse apparaîtront à l'écran, et vous devrez appuyer sur la touche gauche de la souris si la réponse de gauche est la bonne, ou sur celle de droite si la réponse de droite est la bonne, que vous ayez répondu correctement la première fois ou non. »

3.3. Déroulement du protocole

La durée de passation totale était de 2h, le protocole était organisé ainsi :

- remplissage d'un questionnaire de latéralité
- passation de la tâche *Implicat* partie implicite, avec 5 minutes de pause entre chaque session
- questionnaire MMS

- tâche *Implicat*, partie explicite

3.4. Conception du paradigme

3.4.1. Choix des amorces et des cibles :

Les associations taxonomiques et thématiques ont été mises au point à partir de plusieurs normes d'associations sémantiques. Ces normes sont constituées en demandant à des participants d'écrire le premier mot qu'ils associent automatiquement à un mot donné : Ces normes comportent les mots donnés par les sujets et le nombre de fois où ces mots ont été donnés, ce qui permet de calculer des forces d'association sémantique (en pourcentage de réponses données). Trois dictionnaires ont été utilisés: le dictionnaire des associations verbales pour les mots concrets et les mots abstraits (Ferrand and Alario 1998; Ferrand 2001) et un dictionnaire accessible en ligne via <http://dictaverf.nsu.ru/dict> (Debrenne 2010).

A partir de ces références, des triplets de mots (2 amorces + 1 cible) ont été créés. Chaque amorce seule était peu associée à la cible (moins de 15%), pour éviter que l'effet d'amorçage soit boosté de manière importante par les associations verbales au-delà de la relation sémantique en elle-même (Tyler and Moss 2001). Nous avons également sélectionné les amorces afin que leur catégorisation aboutisse à la cible dans plus de 50% des cas. La vérification de ce dernier point a été faite lors d'un pilotage sur 11 sujets sains auxquels on a présenté les amorces en leur demandant : « quel est le point commun le plus évident entre les deux mots ». Cela avait pour objectif de favoriser l'additivité de l'amorçage sémantique et de pouvoir évaluer les capacités de catégorisation explicite à l'aide des mêmes paires de mots.

Nous avons choisi des noms communs ou adjectifs (pas de verbes) concrets, pas trop longs, et ayant une fréquence lexicale assez élevée (fréquence du lemme > 1 par million d'occurrences dans la base de données livre de Lexique) (New et al. 2004). Les triplets RR-cible des sessions taxonomiques et thématiques sont proposés dans le tableau 5.

3.4.2. Non-mots :

Les non-mots ont été créés à partir des mots cibles avec le logiciel wuggy® (accessible en ligne via le lien : <http://crr.ugent.be/programs-data/wuggy>). Cela nous a permis de créer des mots n'existant pas en français, mais ayant les mêmes caractéristiques que les cibles en terme de nombre de syllabes, nombre de lettres et fréquence des lettres, tout en étant prononçables en français (Keuleers and Brysbaert 2010).

3. Programmation :

Les deux parties du paradigme (implicite et explicite) ont été programmées avec le logiciel Matlab (outil psychtoolbox).

TAXONOMIQUE			THEMATIQUE		
amorce 1	amorce 2	cible	amorce 1	amorce 2	cible
plomb	cuivre	métal	émotion	larme	tristesse
bière	café	boisson	tête	pied	corps
riz	maïs	céréale	fil	bouton	couture
botte	sandale	chaussure	stylo	feuille	écriture
ballon	puzzle	jeu	jupe	sein	femme
bras	jambe	membre	cochon	poule	ferme
fauteuil	lit	meuble	froid	moufle	hiver
scie	pelle	outil	jardin	cheminée	maison
tulipe	cactus	plante	ancre	voilier	bateau
couteau	cuillère	couvert	noir	lune	nuit
rouge	vert	couleur	menottes	évasion	prison
tarte	sorbet	dessert	zèbre	plaine	savane
haine	amitié	sentiment	échelle	camion	pompier
chemise	robe	vêtement	valise	plage	vacances
cheval	grenouille	animal	souffle	sang	vie
hache	arc	arme	gibier	pistolet	chasse
bague	collier	bijou	moteur	aile	avion
feu	terre	élément	guerre	troupe	armée
poire	raisin	fruit	magie	balai	sorcière
abeille	fourmi	insecte	robe	blanc	mariée
poivron	carotte	légume	jour	astre	soleil
janvier	avril	mois	chauve	roux	cheveu
hibou	pigeon	oiseau	banane	cage	singe
hiver	printemps	saison	langue	sourire	bouche
vue	goût	sens	musique	oiseau	chant
ski	football	sport	enfant	cahier	école

Tableau 5. Amorces et cibles utilisées pour la tâche Implicat.

3.5. Analyses

3.5.1. Données analysées

Données comportementales de la tâche Implicite :

Nous avons analysé le pourcentage de bonnes réponses et le TR moyen dans chaque condition. Avec le TR moyen, nous avons pu calculer le pourcentage d'amorçage, selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'amorçage} = ((TR (UU) \text{ moyen} - TR (RR, UR, \text{ ou } RU) \text{ moyen}) / TR (UU) \text{ moyen}) * 100$$

Les TR moyens ont été comparé entre chaque condition (UU, UR, RU, et RR) de manière globale (4 sessions réunies) puis au sein des sessions taxonomiques et thématiques. Nous avons vérifié que tous les TR étaient supérieurs à 200 ms (délai minimum de traitement de l'information). Les réponses fournies plus de 2 secondes après l'apparition du mot cible n'ont pas été enregistrées et ont été considérées comme fausses. Seules les bonnes réponses ont été analysées pour calculer les moyennes des TR et les pourcentages d'amorçage.

Données comportementales de la tâche explicite:

Nous avons analysé le pourcentage de bonnes réponses de chaque sujet pour chaque session. Les réponses acceptées étaient le mot exact attendu, les synonymes du mot attendu, ou bien un autre mot associé aux deux amorces (cela était vérifié à l'aides des normes d'associations sémantiques). Les réponses considérées comme fausses étaient : les réponses supra-ordinales (exemple : hiboux-pigeons : « animal »), les réponses trop concrètes (ex : hiboux-pigeons : « ailes »), inexactes (ex : hiboux-pigeons : « mammifères »), ou liées à une seule amorce seulement (ex : hiboux-pigeons : « nuit »).

3.5.2. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS v24 <https://www.ibm.com/analytics/us/en/technology/spss/>. Pour la tâche *implicite*, la distribution des moyennes des TR des sujets pour chaque condition (RR, UR, RU, UU) ne suivait pas une loi normale (test de Shapiro-Wilk significatifs). Pour cette raison, et en raison du faible effectif, nous avons réalisé des tests non paramétriques. Ainsi, les moyennes de TR ont été comparées entre les conditions à l'aide d'ANOVA non paramétriques pour mesures répétées (tests de Friedman). Des tests de Wilcoxon avec correction de Bonferroni ont été utilisés pour les analyses post-hoc (division du seuil $p=0,05$ par le nombre de comparaisons multiples). Les comparaisons de moyennes ont été réalisées avec des tests de Wilcoxon et les recherches de corrélations avec des tests non paramétriques de Kendall et Spearman.

4. Résultats

4.1. Résultats condition *Implicite*

Comparaison des TR entre les 4 conditions, toutes sessions confondues (Cf. Figure 16)

Il y avait une différence significative de TR entre les quatre conditions (test de Friedman : $\chi^2=31,2$, $p<0,000$). Les analyses post-hoc (tests Wilcoxon avec correction de Bonferroni) ont montré une différence significative entre la condition UU et toutes les autres (UR, RU, et RR, $p<0,008$). Il y avait également une différence significative entre les conditions RR et RU, et entre les conditions RR et UR ($p<0,002$). Seule la différence entre les conditions UR et RU n'était pas significative.

La comparaison du pourcentage d'amorçage obtenu pour RR avec la somme des pourcentages d'amorçage de RU et UR ne montrait pas de différence significative (moyenne RR : 6,2%, moyenne RU+UR : 5,16% ; test Wilcoxon, $p=0,57$). Il y avait donc un effet additif mais pas d'effet suradditif significatif.

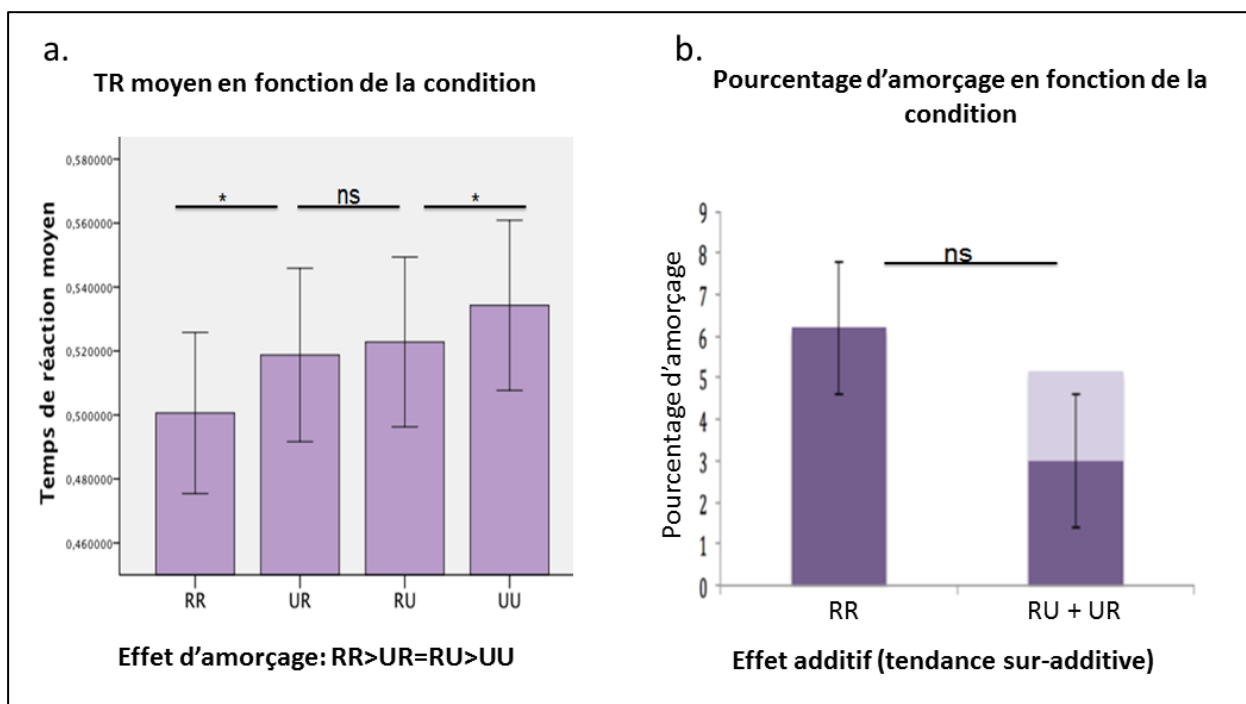


Figure 16. Comparaison des TR entre les 4 conditions de la tâche implicite, toutes sessions confondues.

a. TR en fonction de la condition (en secondes). Un test de Friedman suivi de tests de Wilcoxon a été réalisé pour comparaison entre les conditions. **b. Analyse de l'additivité.** Le pourcentage d'amorçage a été calculé à l'aide de la formule suivante : $\% \text{ amorçage} = (\text{TR}(\text{RR, RU ou UR}) - \text{TR}(\text{UU})) / \text{TR}(\text{UU})$. La comparaison entre les pourcentages d'amorçage a été réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon.

Abréviations : **TR** : temps de réponse, **RR** : condition avec 2 amorces reliées à la cible, **UR** : seule la 2^{ème} amorce est liée à la cible, **RU** : seule la première amorce est liée à la cible, **UU** : aucune des amorces n'est liée à la cible. **ns** : non-significatif. * : $p < 0,05$ après correction pour comparaison multiple.

Comparaison des TR entre les 4 conditions, au sein des sessions taxonomiques et thématiques (Cf. Figure 17)

Dans les sessions taxonomiques, il y avait une différence significative entre les TR des 4 conditions (test de Friedmann : $\text{Chi}^2=18,4$, $p < 0,000$). Les analyses post-hoc (tests Wilcoxon avec correction de Bonferroni) ont montré une différence significative entre la condition UU et les conditions UR et RR ($p < 0,006$), ainsi qu'entre les conditions RR et les conditions RU et UR ($p < 0,002$).

Dans les sessions thématiques, il y avait une différence significative entre les TR des 4 conditions (test de Friedmann : $\text{Chi}^2=17,6$; $p=0,001$). Les analyses post-hoc ont montré une différence significative entre la condition UU et les conditions RR, RU et UR ($p < 0,006$).

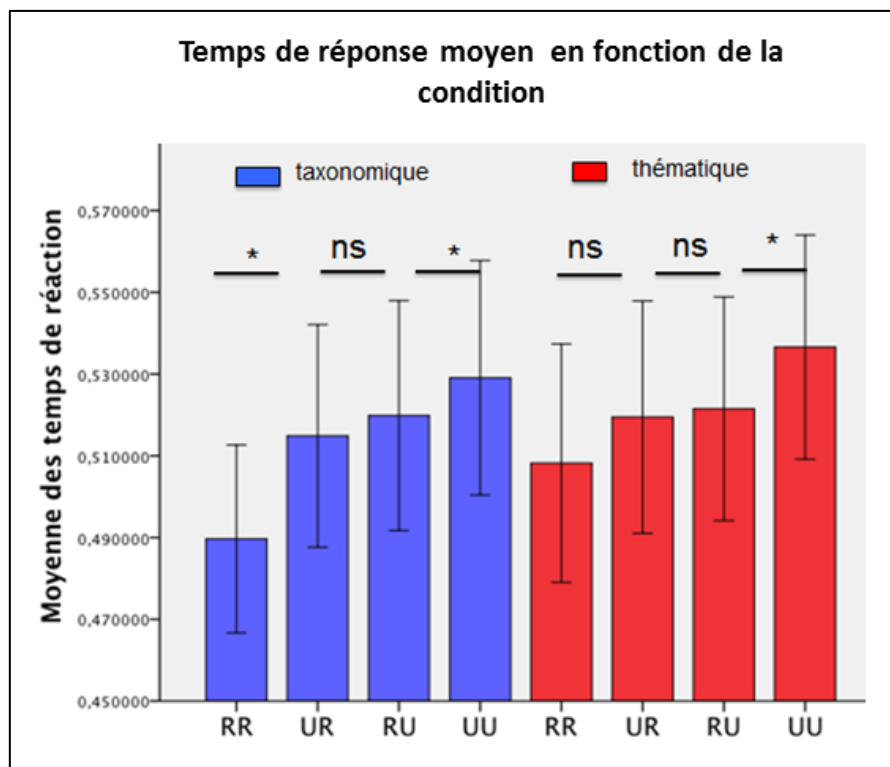


Figure 17. Comparaison des temps de réponses entre les conditions pour les sessions taxonomiques et thématiques de la tâche implicite.

Comparaison des pourcentages de bonnes réponses (toutes sessions confondues):

Le pourcentage moyen de bonnes réponses était de 99,3%. Il n'y avait aucune différence significative entre les conditions en terme de pourcentage de bonnes réponses (Friedman : $\chi^2=2,49$, $p=0,48$).

4.2. Résultats condition *Explicite*

4.2.1. Génération de la catégorie : Le taux moyen de bonnes réponses dans la condition explicite était de 88,3%, Il y avait une différence significative de performances entre les sessions taxonomiques (92,3%) et les sessions thématiques (84,4%) (test de Wilcoxon ; $p=0,029$) Cf. Figure 18.

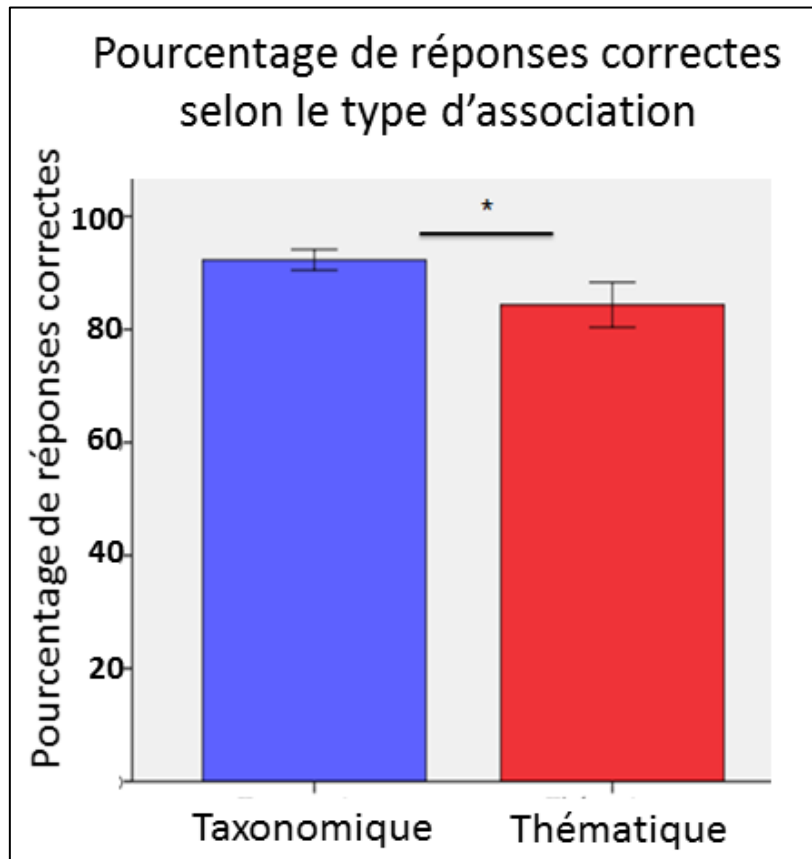


Figure 18. Comparaison des pourcentages de bonnes réponses au sein des deux sessions de la tâche explicite.

4.2.2. Sélection de la catégorie : Le taux moyen de bonnes réponses était de 98,45% pour la partie sélection de la condition explicite. Ce taux était de 98,7% pour la sélection de la catégorie à la session taxonomique et de 98,2% pour la session thématique (différence non significative entre les sessions taxonomique et thématique).

5. Discussion et Perspectives

Le pilotage du paradigme *Implicat* dans sa partie *implicite* a montré un effet d'amorçage sémantique, avec un amorçage plus important lorsque les deux amorces sont sémantiquement liées à la cible (condition RR), que lorsqu'une seule amorce est liée à la cible (condition RU ou UR). Il existait un effet additif, mais non suradditif du double amorçage, c'est-à-dire que l'effet d'amorçage de RR est égal la somme des effets d'amorçage de RU + UR. Les deux types d'associations, taxonomiques et thématiques, permettaient d'induire un effet de double amorçage sémantique. Enfin, les participants avaient de bonnes performances à la tâche explicite, avec un taux de réussite proche de 90%.

Tout d'abord, le pilotage a montré que notre tâche permettait de rechercher un effet de double amorçage. Cela suggère que le paradigme est adapté pour évaluer les processus de catégorisation automatique. Suite à ces résultats, nous avons débuté une étude utilisant le même paradigme, avec enregistrement de l'électroencéphalogramme (EEG) chez les sujets sains. L'objectif de cette deuxième étude est de définir les corrélats électrophysiologiques de la catégorisation automatique (évaluée par le double amorçage) chez les sujets sains. Les sujets passent le paradigme *Implicat* pendant un enregistrement EEG à l'aide du dispositif Brainmap 64 électrodes. Lors de l'analyse de l'EEG, nous analyserons les potentiels évoqués cognitifs. Il s'agit d'une variation de voltage en rapport avec un stimulus. Nous nous intéresserons aux potentiels évoqués en rapport avec l'apparition de la cible. Nous analyserons plus particulièrement l'onde N400, qui a été décrite pour la première fois par Kutas (Kutas and Hillyard 1980). C'est une onde négative enregistrée au vertex entre 200 et 500 ms après la présentation d'un stimulus. Elle reflète la « difficulté » à accéder au sens d'un mot dans un contexte donné. Un même mot (par exemple « marché ») survenant dans un contexte adéquat (par exemple « je vais aller faire des courses au marché ») évoquera ainsi une N400 de plus faible amplitude que dans une phrase qui n'a aucun rapport (par exemple « je vais aller me baigner au marché »). Ce phénomène serait l'équivalent en potentiels évoqués, de la diminution du temps de réponse dans les expériences d'amorçage sémantique. Sa présence et son amplitude seront donc utilisées comme le reflet inverse de la détection automatique des relations catégorielles. Ainsi, nous attendons une amplitude de l'onde N400 inversement proportionnelle à l'importance de l'amorçage sémantique, avec le gradient suivant d'amplitude de la N400 : UU>RU>UR>RR. Nous étudierons également l'amplitude de l'onde P600, un marqueur de violations syntaxiques et grammaticales qui serait associé au traitement contrôlé des mots.

Evolution du projet / perspective

A ce jour, 24 participants ont été inclus dans cette étude EEG. Les résultats préliminaires comportementaux (non présentés dans cette thèse) confirment la présence de l'amorçage et l'effet additif du double amorçage chez ces 24 sujets sains.

Le paradigme *Implicat* permettra, dans un deuxième temps, d'évaluer les capacités de catégorisation automatique chez les patients ayant des lésions du CPF. L'objectif de l'étude chez le patient fronto-lésé est d'évaluer chez les mêmes patients la catégorisation explicite et la catégorisation automatique. Cela nous permettra d'évaluer si la catégorisation automatique implique le CPF de la même manière que la catégorisation explicite. Pour cela, nous proposerons le paradigme *Implicat* à des patients ayant des lésions neurodégénératives frontales afin d'évaluer l'impact des lésions frontales sur les capacités de catégorisation automatique. Nous allons débiter prochainement une étude dans laquelle nous inclurons des patients souffrant de démence fronto-temporale et des sujets sains appariés aux patients pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Dans cette étude, les participants passeront le paradigme *Implicat* (sans enregistrement EEG). Cela nous permettra d'évaluer la faisabilité de ce test chez les patients et sujets âgés. Nous rechercherons l'existence d'un effet de double amorçage sémantique et nous analyserons les performances des sujets en termes de pourcentages de réponses correctes à la tâche explicite.

Si le CPF n'est pas crucial pour la catégorisation automatique, nous observerons chez les patients frontaux une atteinte de la catégorisation explicite alors que la catégorisation automatique est préservée. Cela se manifestera par une atteinte des performances à la tâche explicite, alors que l'effet de double amorçage sémantique (pour les conditions RR) est préservé, et supérieur à l'effet d'amorçage simple (conditions RU et UR). L'hypothèse alternative sera également évaluée : si le CPF est indispensable aux processus automatiques, cela se manifestera par une diminution ou une disparition de l'effet d'amorçage chez les patients frontaux.

Résumé des résultats principaux de la thèse

Partie 1. Difficultés de catégorisation des patients frontaux

Dans cette première partie, nous avons mis au point un test de similitude original intitulé *SimiCat*, conçu pour l'utilisation chez le patient. A l'aide de ce test, nous avons montré que les patients ayant des lésions frontales liées à une pathologie neurodégénérative (DFT ou PSP) présentent des troubles de la catégorisation contrôlée. Plus précisément, ces patients font deux types d'erreurs : des erreurs de *différenciation* et des erreurs de type *similitude concrète*. Nous avons montré que les erreurs de type *différenciation*, étaient spécifiques des patients frontaux, et n'étaient jamais observées dans les autres groupes (patients ayant une Maladie d'Alzheimer (MA) ou contrôles)). Les *similitudes concrètes* n'étaient pas spécifiques d'une pathologie, et étaient également observées chez les patients ayant une MA, et dans une moindre mesure, chez les sujets sains.

Enfin, nous avons montré que le test SimiCat est un outil ayant une forte valeur diagnostique dans les pathologies neurodégénératives frontales, et nous avons proposé une version courte de ce test, utilisable au lit du patient.

Partie 2. Bases cérébrales de la catégorisation

Dans cette deuxième partie, nous avons mis au point un paradigme d'appariement / non appariement afin d'évaluer, chez le sujet sain, les bases cérébrales de deux processus distincts et nécessaires pour la catégorisation : L'abstraction et la détection de similitudes.

En IRM fonctionnelle : nous avons montré que des régions distinctes du cortex préfrontal sont impliquées pour ces deux processus. Le CPF dorsolatéral gauche est activé lors de l'abstraction, le CPF ventrolatéral est activé de manière bilatérale lors de la détection de similitudes, avec une asymétrie droite/gauche : Le CPFVL droit étant plus activé pour la détection de similitudes de formes.

A l'aide de la morphométrie basée sur le voxel (VBM), nous avons montré une corrélation entre le volume de substance grise de la portion antérieure du gyrus temporal moyen et inférieur droit et les temps de réponse de sujets sains dans les différentes conditions du paradigme d'appariement / non appariement : plus le volume était important, plus les sujets étaient rapides. De plus, les conditions CATEGORIE (plus abstraites) étaient associées à une

portion plus antérieure du lobe temporal latéral que les conditions FORME (plus concrètes). La morphométrie de la substance blanche a montré une corrélation entre les capacités de catégorisation sémantique et un volume de substance blanche situé au sein du lobe temporal droit, dans lequel passent le faisceau arqué, le faisceau fronto-occipital inférieur, le faisceau unciné et le faisceau longitudinal inférieur.

Partie 3. Bases neurales des processus automatiques

Enfin, dans cette troisième partie, nous avons mis au point et validé une tâche de double amorçage sémantique permettant d'évaluer les processus de catégorisation automatique ou implicites. Cette tâche sera utilisée lors d'un enregistrement EEG afin d'évaluer les corrélats neurophysiologiques de la catégorisation automatique. Elle sera également utilisée chez les patients afin d'évaluer si les lésions frontales impactent la catégorisation implicite.

Discussion Générale

1. Cortex Préfrontal et catégorisation

Nous avons discuté en introduction de l'importance du cortex préfrontal pour les processus contrôlés, et avons émis l'hypothèse d'un rôle spécifique du CPF ventrolatéral et du CPF dorsolatéral pour la catégorisation.

Nos résultats chez le patient et en IRM fonctionnelle confirment l'implication du CPF pour la catégorisation. L'analyse des réponses fournies par les patients frontaux a permis de mettre en évidence deux types d'erreurs : *la différenciation et la similitude concrète*. Nous avons posé l'hypothèse que ces deux types d'erreurs reposent sur des processus distincts : *la détection de similitude* (dont l'altération entraîne une réponse de type différenciation) et *l'abstraction* (dont l'atteinte entraîne une réponse de type similitude concrète). Ensuite, nous avons montré en IRM fonctionnelle que ces deux processus impliquent des régions distinctes du CPF : l'abstraction implique le CPFDL gauche, et la détection de similitude implique le CPFVL de manière bilatérale.

1.1. Bases cérébrales de l'abstraction

La passation d'une tâche de similitude chez des patients ayant une pathologie neurodégénérative a montré qu'ils fournissaient plus de similitudes concrètes que les contrôles. Il n'y avait pas de différence significative entre le pourcentage de similitudes concrètes fournies par les patients ayant une pathologie frontale (PSP et DFT) et le pourcentage de similitudes concrètes fournies par les patients ayant une pathologie touchant des régions plus postérieures (MA). Ce type de réponse n'était donc pas spécifique de la pathologie neurodégénérative. Lorsqu'il fournit une réponse concrète, le patient n'accède pas à la catégorie taxonomique, plus abstraite. Nous avons donc posé l'hypothèse qu'il s'agit avant tout d'un défaut d'abstraction (ou conceptualisation). Le terme d'abstraction est utilisé indifféremment par différents auteurs pour désigner des processus différents, tels que l'intégration de plusieurs relations, la compréhension de mots abstraits (« fidélité », « concept »), ou encore l'application de règles complexes (Badre 2008; Christoff et al. 2009; Krawczyk et al. 2011). Ici, nous désignons par le terme « *abstraction* » le ou les processus cognitifs mis en jeu pour placer les objets ou

éléments dans un cadre conceptuel. On peut parler également de conceptualisation. Il s'agit donc de s'abstraire des caractéristiques physiques spécifiques des items.

Pour évaluer les bases cérébrales de l'abstraction, nous avons mis au point un paradigme expérimental conçu selon un dessin factoriel pour une utilisation en IRM fonctionnelle chez le sujet sain. Ce paradigme comportait quatre conditions, dont deux conditions CATEGORIE (*même catégorie et catégorie différente*) et deux conditions FORME (*même forme et forme différente*). En IRM fonctionnelle, nous avons soustrait aux activations des conditions CATEGORIE les activations des conditions FORME. Ce contraste (CATEGORIE-FORME) permettait d'analyser les régions cérébrales permettant l'accès à la catégorie abstraite, ou plus généralement l'*Abstraction*. Ce contraste a mis en évidence un large cluster d'activation dans le CPFDL gauche impliquant également la partie postérieure du CPFVL gauche. Ce cluster se situe dans les aires de Brodman 6, 8, 9, 10, 44, et 45. L'ensemble de ces résultats suggère que l'abstraction (ou conceptualisation) est un processus nécessaire pour la catégorisation, et qu'il implique le CPF lateral gauche.

D'autres travaux vont dans ce sens et mettent en évidence une implication du CPFDL gauche dans l'abstraction. Dans une étude de morphométrie basée sur le volume, les performances de conceptualisation au test de classement de carte de Delis et Kaplan ont été corrélées au volume du cortex préfrontal gauche chez les patients souffrant de pathologie neurodegenerative (Fine et al. 2009). Plus récemment, une étude de notre équipe a montré une corrélation entre les difficultés d'abstraction de patients souffrant de pathologie neurodégénératives et le CPFDL gauche au niveau de l'aire Brodman 9 (Lagarde et al. 2015).

Des processus plus élémentaires sont probablement nécessaires pour l'abstraction. Par exemple, dans la tâche de similitudes (SimiCat) et dans notre paradigme d'IRMf, les participants devaient trouver un grand nombre de catégories différentes. Il est probable que cela ait nécessité l'implication de régions du langage (Par exemple la portion postérieure du CPFVL ou région de Broca). En effet, lors du débriefing après acquisition en IRMf, les participants rapportaient avoir verbalisé mentalement la catégorie reliant les items. De plus, certains modes de raisonnement étaient nécessaires pour générer des hypothèses (génération d'hypothèse) et généraliser la catégorie à partir des items proposés (raisonnement inductif). On peut donc penser que des processus tels que le raisonnement inductif, et la génération d'hypothèses étaient nécessaires pour l'abstraction, afin de « trouver » la catégorie reliant ou non les items proposés.

Ces deux dernières opérations cognitives sont habituellement associées au CPFDL (Goel and Dolan 2000, 2004; Reverberi, D'Agostini, et al. 2005; Reverberi, Lavaroni, et al. 2005).

Globalement nos résultats suggèrent que le CPFDL gauche est particulièrement important pour l'abstraction. Ainsi, nous pouvons poser l'hypothèse que les réponses de type similitudes concrètes sont en rapport avec un déficit d'abstraction, et liées à une atteinte du CPFDL gauche. Les erreurs de type similitudes concrètes étaient observées dans les trois groupes de patients (PSP, DFT et MA), et une atteinte du CPFDL est décrite dans chacune de ces pathologies (Brenneis et al. 2004; Lagarde et al. 2013; Blennerhassett et al. 2014; Wong et al. 2014, 2016). L'étape suivante sera donc d'évaluer à l'aide d'une étude de corrélation anatomo-clinique si les erreurs de type similitudes concrètes sont corrélées à une atrophie ou à une lésion du CPFDL gauche.

1.2. Bases cérébrales de la détection de similitudes

1.2.1. Le cortex préfrontal ventrolatéral et rostro-latéral

Nous avons montré, à l'aide d'un test de similitudes intitulé *SimiCat*, que les erreurs de type *différenciation* étaient uniquement fournies par les patients ayant une pathologie neurodégénérative frontale (PSP ou DFT). Les patients ayant une MA et les contrôles sains ne fournissaient pas ce type de réponses. Les réponses de type différenciation témoignent d'un défaut de détection de similitude, qui peut être associé à plusieurs autres dysfonctionnements cognitifs, touchant la compréhension et le maintien de la règle de catégorisation, l'inhibition de représentations mentales et l'inhibition d'associations sémantiques. La comparaison de patients ayant une MA à des patients ayant une DFT avec un syndrome dysexécutif de même sévérité a montré que seuls les patients ayant une DFT font ce type d'erreurs. Cela suggère que les erreurs de type différenciation ne sont pas liées au seul syndrome dysexécutif, mais sont un comportement spécifique des patients ayant une DFT ou une PSP, qui est lié aux lésions cérébrales spécifiques de ces deux maladies. Le CPFVL est habituellement associé au contrôle sémantique (Thompson-Schill 2003), il est impliqué pour l'inhibition (Hampshire et al. 2010) et le maintien de règles (Bunge 2004; Bengtsson et al. 2009), et est atteint dans ces deux pathologies (Lagarde et al. 2013). De plus, il a été montré récemment que la portion antérieure du CPFVL, ainsi que le pôle frontal, et le pôle temporal sont significativement plus atrophiés dans la DFT que dans les formes frontales de MA de sévérité comparable (Wong et al. 2016).

En IRM fonctionnelle, nous avons testé l'hypothèse de l'implication du CPFVL pour la détection de similitudes. Nous avons soustrait aux activations des conditions MEME (*où le sujet doit appairer les items*), les activations des conditions DIFFERENT (*où le sujet doit trouver l'item différent*). Ce contraste (MEME - DIFFERENT) permettait d'analyser les régions cérébrales impliquées dans la détection de similitudes. Ce contraste a mis en évidence une activation bilatérale du CPFVL antérieur, impliquant essentiellement l'aire de Brodman 47. Il s'agit de la portion antérieure du gyrus frontal inférieur. Il est intéressant d'analyser les fonctions de cette région en rapport avec le reste du CPFVL, c'est-à-dire l'aire de Brodman 44/45 en arrière et le pôle frontal rostrolatéral en avant.

La partie plus postérieure du CPFVL est classiquement associée au contrôle sémantique (Thompson-Schill 2003; Jefferies 2013; Ralph et al. 2017), c'est-à-dire à la *récupération* et la *sélection* d'informations en mémoire sémantique. A partir de ses propres études et de celles de Thompson Schill, Badre propose que la portion antérieure du CPFVL (BA 47) est impliquée dans la récupération de l'information sémantique (Thompson-Schill et al. 1997; Badre et al. 2005). La partie postérieure (BA44/45) serait impliquée dans la sélection de l'information sémantique, car elle est plus activée lorsqu'il y a plus de compétiteurs. Les paradigmes utilisés par Badre et Thompson-Schill sont basés sur l'appariement sémantique et donc proches de notre paradigme. Badre étudie la *récupération sémantique* en contrastant la force d'association entre la cible et la réponse correcte. Ainsi, dans la condition à « forte demande de récupération sémantique », la force d'association entre la cible et la réponse correcte est moins importante. Les exemples proposés par Badre sont représentés figure 19 :

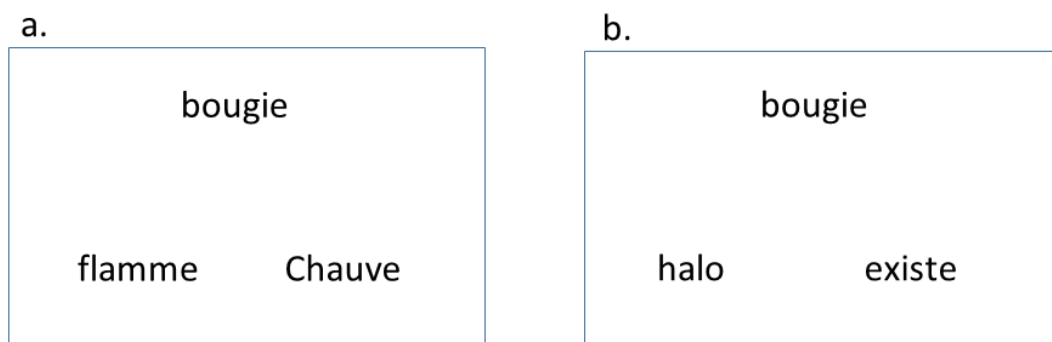


Figure 19. Exemples de stimuli pour évaluer la récupération sémantique.

Adapté de (Badre et al. 2005). 19a. Stimuli nécessitant une faible récupération sémantique (la réponse attendue est flamme et est fortement associée à la cible, bougie). 19b. Stimuli nécessitant une forte récupération sémantique (la réponse attendue est halo et est faiblement associée à la cible, bougie)

La force d'association étant plus faible entre bougie et halo, on peut également considérer que, plus que l'effort de récupération sémantique (qui est d'après nous d'avantage lié à la fréquence lexicale des mots), c'est l'effort de détection du lien qui est augmenté dans cette condition. Nous proposons que la région ventrolatérale antérieure (BA 47) est avant tout impliquée dans la détection de liens de similitude, alors que le CPFVL postérieur (BA44/45) est impliqué dans la récupération et la sélection de l'information sémantique.

En avant du CPFVL antérieur, se trouve le pôle frontal, ou aire de Brodman 10. Les fonctions de cette région phylogéniquement récente sont encore peu connues (Dumontheil et al. 2008). Ainsi, le bilan neuropsychologique des patients ayant des lésions dans cette région est le plus souvent normal, mais ils présentent pourtant une désorganisation du comportement dans les situations les plus complexes (Burgess et al. 2007). La portion latérale du pôle frontal, située juste en avant de l'aire de Brodman 47, est impliquée dans le raisonnement analogique (Volle et al. 2010; Aichelburg et al. 2016; Hobeika et al. 2016; Urbanski et al. 2016). Le raisonnement par analogie peut être défini comme la capacité à détecter des similitudes relationnelles entre des objets ou des situations différentes. Par exemple, dans l'affirmation analogique suivante : « *l'électron est à l'atome ce que la terre est au soleil* », il y a une similitude de relation entre l'électron et l'atome d'une part, et la terre et le soleil d'autre part: dans les deux cas, l'un tourne autour de l'autre. Dans une méta-analyse de 27 études d'imagerie fonctionnelle évaluant les bases cérébrales de l'analogie, nous avons montré le recrutement du CPF rostrolatéral gauche, quelle que soit la nature des tâches et du matériel utilisé (Hobeika et al. 2016). Une étude de notre équipe a également montré que le volume de cette région était corrélé aux capacités individuelles de raisonnement par analogie chez les sujets sains (Aichelburg et al. 2016). Enfin, nous avons montré, par une étude de corrélation lésion-déficit, qu'une lésion du CPF rostrolatéral gauche était corrélée aux performances aux tâches d'analogies (Urbanski et al. 2016). Cf. Figure 20.

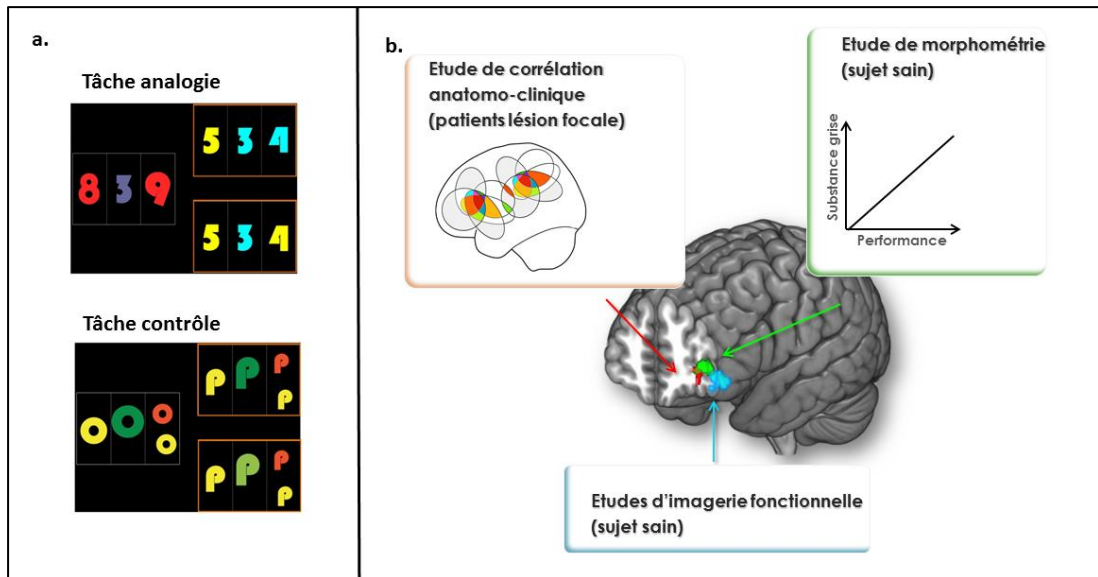


Figure 20. Tâche d'analogie et corrélats anatomiques.

a. Tâche d'analogie et tâche contrôle. Dans cette tâche d'analogie le sujet doit appairer des items, et choisir parmi les 2 items de droite, surlignés en orange, celui qui présente une analogie avec celui de gauche surligné en gris. Dans ce cas il faut choisir celui du bas car comme dans l'item de gauche il existe une symétrie de la couleur des lettres. La tâche contrôle est similaire en termes de stimuli présentés et de réponse, mais le sujet doit appairer les items qui partagent un point commun visuel, concret et non relationnel et abstrait comme dans la tâche analogie. Dans cet exemple, le point commun est la couleur, et on choisit celui du haut car les stimuli sont de la même couleur que ceux de gauche. **b. Convergence des études d'IRM fonctionnelle** (en bleu, selon la méta-analyse de Hobeika et al., 2016) **et de morphométrie** (en vert, selon l'étude de Aichelburg et al., 2016) **chez les sujets sains et d'une étude lésionnelle** (en rouge, selon l'étude de Urbanski et al., 2016) **montrant le rôle crucial du CPF rostralatéral gauche dans le raisonnement par analogies.**

Le CPF rostralatéral est également activé dans les tâches de créativité. En neurosciences, la créativité est définie comme la capacité à produire quelque chose qui soit à la fois original (nouveau) et approprié à un contexte (adapté) (Dietrich 2004; Sternberg 2006). Une méta-analyse récente regroupant 44 expériences d'imagerie fonctionnelle différentes a montré l'implication du pôle frontal pour la créativité quelle que soit l'approche utilisée (Gonen-Yaacovi et al. 2013). En pratique, plusieurs approches sont utilisées pour étudier la créativité, parmi lesquelles une approche est particulièrement pertinente pour cette discussion: il s'agit de l'approche par combinaison associative. Cette approche, initiée par Mednick (Mednick 1962) repose sur l'hypothèse selon laquelle la créativité naît de combinaisons ou de liens nouveaux entre des éléments différents. Plus les éléments sont éloignés, plus les processus mis en jeu pour les relier ou les combiner sont créatifs. Il s'agit donc d'évaluer la capacité à détecter des liens distants. Une étude de notre équipe a montré que la variabilité structurelle dans la partie rostralatérale du CPF corrélait avec la performance des sujets sains aux tâches de

combinaisons associatives lorsque la solution est moins associée aux mots présentés, donc lorsque les liens à détecter sont plus distants (Bendetowicz et al. 2017) Cf. Figure 21. Plus récemment, nous avons réalisé une étude de corrélation anatomo-clinique chez des patients ayant des lésions frontales focales. Dans cette étude, nous avons montré qu'il existe une corrélation entre les performances pour la combinaison des éléments plus distants et l'intégrité de cette même région rostrolatérale gauche, indiquant que l'intégrité du pôle frontal serait *nécessaire* à la combinaison créative (Bendetowicz et al. n.d.).

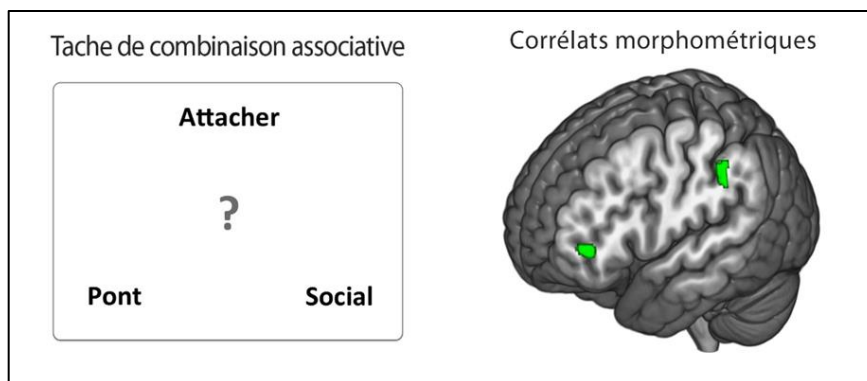


Figure 21. Corrélat morphométrique de la tâche de combinaison associative.

Figure adaptée de (Volle 2017). A gauche, un exemple de stimulus de la tâche de combinaison associative. Dans cette tâche, trois mots non reliés sont présentés au participant, qui doit trouver un quatrième mot ayant un lien avec chacun des trois mots affichés. La réponse attendue ici est le mot « lien ». A droite, résultats de l'étude de morphométrie (Bendetowicz et al. 2017) ayant montré deux régions dont la structure était corrélée à la performance à la tâche de combinaison associative chez les sujets sains : le CPF rostrolatéral gauche et le cortex inféro-pariétal gauche (en vert).

Ainsi, la région BA47 est impliquée pour la détection du lien, les régions en arrière (BA44/45) sont impliquées dans la sélection et/ou récupération en mémoire sémantique, et les régions situées en avant (BA10) sont impliquées dans la création de liens nouveaux ou la recherche de liens relationnels complexes. Nous proposons un modèle d'organisation du CPFVL selon un gradient de complexité relationnelle postéro-antérieur.

D'autres auteurs ont proposé une organisation postéro-antérieure du CPFVL. Ainsi, Christoff a proposé un gradient d'abstraction au sein du CPFVL, selon un trajet arqué, et en rapport avec le niveau d'abstraction des mots traités (Christoff et al. 2009) (Cf. Figure 22a). Krawczyk propose une organisation hiérarchique du CPFVL selon un trajet arqué assez comparable à celui défini par Christoff, mais en fonction du niveau de complexité relationnelle (Figure 22b) (Krawczyk et al. 2011; Krawczyk 2012). Nous proposons un schéma un peu différent, au sein du CPFVL seul (figure 22c). Ainsi, les régions postérieures (BA44 et 45)

seraient impliquées dans la sélection de l'information, la région antérieure (BA 47) dans la détection de lien, et la région rostrolatérale dans l'intégration relationnelle (analogie et combinaisons associatives). On peut ainsi parler d'un gradient de complexité d'intégration relationnelle au sein du CPFVL.

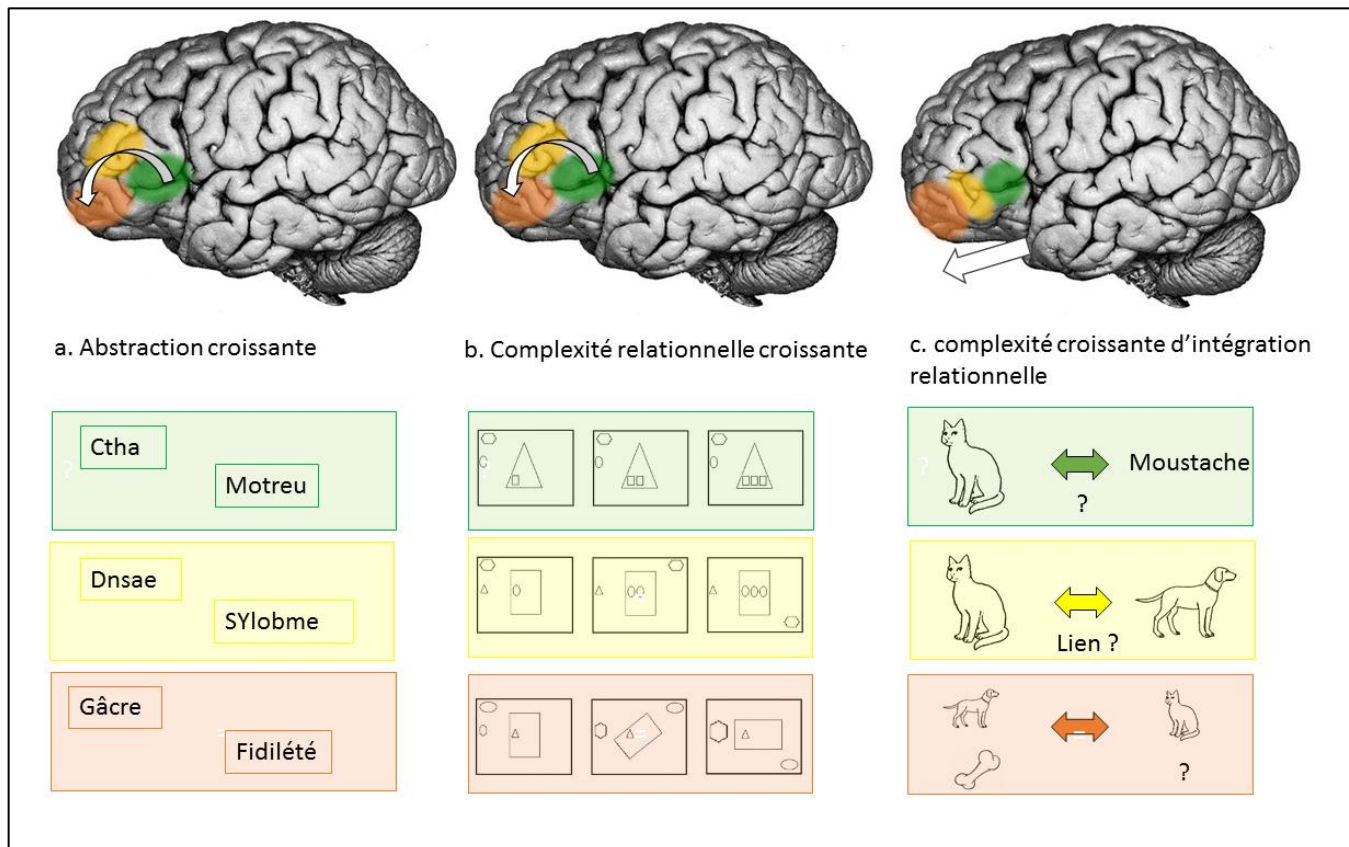


Figure 22. Différents modèles d'organisation au sein du CPFVL.

Les stimuli présentés en bas de la figure sont des exemples destinés à illustrer la nature du gradient hiérarchique proposé par les auteurs. **a. Modèle d'abstraction croissante, selon** (Christoff et al. 2009). La tâche utilisée par les auteurs était une tâche de résolution d'anagramme, dont les réponses étaient d'abstraction croissante. En vert : les réponses des anagrammes sont « chat » et « moteur » (mots concrets, impliquant le CPFVL postérieur), En jaune : les réponses des anagrammes sont « danse » et « symbole », modérément abstraits, impliquant le CPFDL, et en orange, les réponses des anagrammes sont « grâce » et « fidélité », plus abstraits, impliquant le pôle frontal. **b. Modèle de complexité relationnelle croissante, selon** (Krawczyk et al. 2011). La tâche visuospatiale proposée par les auteurs comportait 3 niveaux de complexité en fonction du nombre d'éléments à prendre en compte pour la translation. **c. Modèle d'intégration relationnelle de complexité croissante, selon nos résultats.** Nous proposons que le gyrus frontal inférieur a un rôle d'intégration de l'information. Ainsi les régions plus postérieures sont impliquées dans la sélection et la récupération de l'information sémantique, le CPFVL antérieur est impliqué dans la mise en relation, ou détection de similitudes entre 2 éléments, et le CPF rostrolatéral est impliqué dans les niveaux d'intégration relationnelle plus importants, comme dans le cadre du raisonnement par analogie ou de la créativité.

1.2.2. Latéralisation au sein du CPFVL

Les résultats de notre étude d'IRM fonctionnelle suggèrent une latéralisation au sein du CPFVL antérieur, le CPFVL antérieur droit étant significativement plus impliqué pour la détection de similitudes de formes. Nous avons souhaité confirmer ces données à l'aide d'une étude utilisant la stimulation magnétique transcranienne sur le CPFVL antérieur droit et gauche, mais cette étude n'a malheureusement pas donné de résultats significatifs (partie 2, paragraphe 2). Cependant, certaines données de la littérature sont également en faveur d'une latéralisation au sein du CPFVL. Par exemple (Milton et al. 2009) montre l'implication du CPFVL droit pour la classification de dessins en fonction des caractéristiques perceptuelles, alors que d'autres auteurs montrent l'implication du CPFVL gauche pour la catégorisation selon une catégorie sémantique (Gerlach et al. 2000; Koenig et al. 2005; Green, Fugelsang, and Dunbar 2006).

Nous proposons qu'il existe une latéralisation, au moins partielle, des fonctions d'intégration du CPFVL selon la nature de l'information à intégrer, le CPFVL droit étant plus impliqué pour l'intégration d'informations visuo-spatiales, alors que le CPFVL gauche serait plus impliqué pour l'intégration d'informations sémantiques.

Une latéralisation a également été proposée au sein du cortex préfrontal rostrolatéral pour le raisonnement par analogie, le CPF rostral droit serait impliqué pour les analogies de nature visuospatiale, alors que le CPF rostral gauche serait impliqué dans les analogies verbales et sémantiques (Bunge et al. 2009; Krawczyk 2012). Cependant, les données d'imagerie montrent une implication du CPF rostrolatéral qui est constamment latéralisée à gauche, que le raisonnement analogique soit verbal ou visuospatial (Hobeika et al. 2016). Cela peut potentiellement être lié à l'implication du langage dans les intégrations relationnelles les plus complexes. Par conséquent, la latéralisation des processus d'intégration relationnelle en fonction de la nature des stimuli est moins probable au sein du CPF rostrolatéral.

2. Régions temporelles antérieures et catégorisation

2.1. RTA et sémantique

Les régions temporelles antérieures sont des régions importantes pour la mémoire sémantique (Cf. Introduction, Paragraphe 2.2.). Ainsi, leur recrutement dans des processus de catégorisation sémantique est attendu. Pourtant, les études d'imagerie fonctionnelle ne retrouvent souvent pas d'activation des RTA lors de la catégorisation sémantique (Cf. Tableau 1). Cela est très probablement lié aux difficultés technique d'acquisition et d'analyse liées à cette région (Introduction, paragraphe 3.1). Dans le cadre de notre étude d'IRM fonctionnelle, nous n'avons pas objectivé d'activation des RTA dans les conditions impliquant un traitement sémantique (conditions CATEGORIE), ni dans aucune des autres conditions. Par contre, dans l'étude de morphométrie chez le sujet sain, avec l'utilisation de la même tâche, nous avons montré une corrélation très significative entre les performances des sujets sains en terme de rapidité de réponse et le volume de la RTA droite. Cette dissociation suggère que l'absence de résultats en IRM fonctionnelle est effectivement liée à la méthode d'acquisition et d'analyse. D'autres arguments suggèrent un rôle crucial des RTA pour la catégorisation : 1. Les études utilisant la scintigraphie PET pour évaluer les bases cérébrales de la catégorisation ont presque systématiquement montré l'activation des RTA dans les tâches de catégorisation (Devlin et al. 2000; Gerlach et al. 2000; Tyler et al. 2001). 2. Les patients ayant une atrophie des RTA ont des performances de catégorisation thématique effondrées, dont la sévérité corrèle avec l'atrophie et l'hypométabolisme temporel antérieur (Bozeat et al. 2000; Rogers and Patterson 2007; Acres et al. 2009; Butler et al. 2009; Mion et al. 2010). De plus, l'application de TMS sur cette région altère les performances aux tests d'appariement sémantique (Pobric, Jefferies, and Lambon Ralph 2010).

2.2. Gradient d'abstraction dans les RTA

Nous avons montré, à l'aide de la morphométrie basée sur le voxel chez le sujet sain, que les performances pour les conditions de catégorisation sémantique (Conditions CATEGORIE) étaient associées à une région plus antérieure du gyrus temporel moyen et du gyrus temporel inférieur droit que les performances pour les conditions de catégorisation de formes (conditions FORME). Ces résultats suggèrent un gradient postéro-antérieur d'abstraction au sein des RTA. D'autres auteurs ont montré un gradient d'abstraction dans le

cortex temporal, mais dans des régions plus postérieures du cortex temporal (Whatmough et al. 2002; Visser et al. 2012).

Dans le modèle proposé par Lambon Ralph et ses collaborateurs, il existe un gradient d'organisation au sein des RTA, dépendant de la connectivité avec différentes régions qui sont spécialisées dans le traitement modalité-spécifique. Une possibilité serait que nos résultats soient liés à la connectivité plus importante de la portion postérieure des RTA avec le système de traitement visuel, alors que les régions antérieures seraient plus connectées avec les aires du langage. En effet, les conditions CATEGORIE impliquaient plus le langage, et les participants ont rapporté une verbalisation subvocale de la catégorie lors du débriefing. Au contraire, les conditions FORME impliquaient plus de traitement visuel. La dissociation postéro-antérieure de nos résultats est compatible avec cette hypothèse, mais l'absence de dissociation dorso-ventrale va contre cet argument. En effet, la sous-région corrélée aux TR des conditions FORMES est plus dorsale que les régions reliées à la voie visuelle qui impliquent avant tout le gyrus fusiforme, et la région corrélée aux TR des conditions CATEGORIES est plus ventrale que celles reliées aux régions auditives et du langage. La Figure 23 illustre cette discussion.

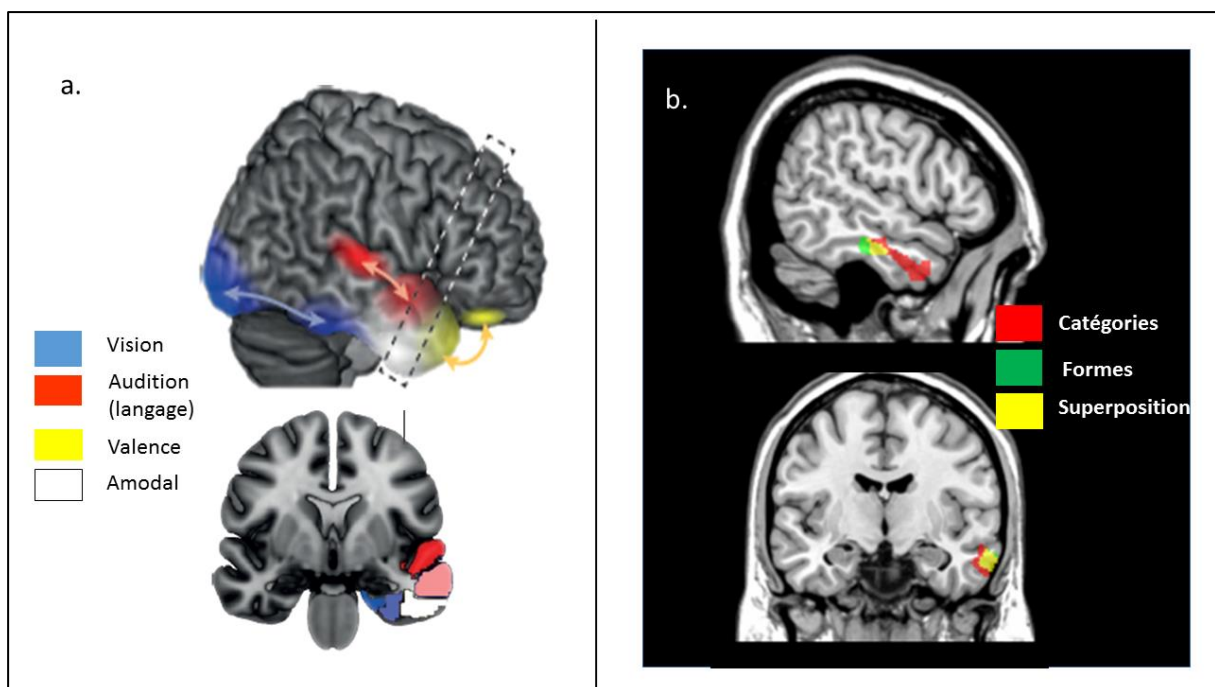


Figure 23. Mise en parallèle du modèle de Lambon Ralph et de nos résultats en VBM.

23a. Modélisation du gradient d'organisation au sein des RTA selon la connectivité avec les régions spécifiques de modalités de traitement. Adapté de (Ralph et al. 2017). **23b. Résultats de corrélation entre la rapidité des réponses et le volume cérébral au sein des RTA.** La comparaison des vues latérales suggère que nos résultats sont compatibles avec le modèle d'organisation de Lambon Ralph, mais l'analyse des coupes coronales montre que nos résultats sont situés dans la région dite

« amodale » et ne présentent pas la dissociation dorso-ventrale attendue. Nos résultats suggèrent un gradient d'abstraction au sein des portions amodales des RTA.

L'explication alternative que nous proposons serait celle de l'existence d'un gradient postéro-antérieur d'abstraction au sein de la portion antérieure des gyri temporaux moyens et inférieure (c'est-à-dire la portion amodale ou transmodale des RTA), dépendant du niveau d'abstraction des concepts, et non de la modalité d'entrée de l'information traitée.

2.3. Latéralisation des RTA

Certains résultats non publiés de l'étude de morphométrie chez le sujet sain (Partie 2, Paragraphe 3.3) suggèrent une latéralisation des RTA en fonction de la nature des stimuli, la RTA droite étant plus impliquée pour les stimuli présentés sous forme de dessins. La question d'une latéralisation des processus dans les RTA est source de nombreux débats actuellement (Introduction, Paragraphe 2.2). Deux études ont comparé les corrélations entre la mémoire sémantique évaluée par du matériel verbal ou pictural et la sévérité de l'atrophie des RTA droite et gauche dans la démence sémantique (Acres et al. 2009; Butler et al. 2009). Le matériel utilisé par ces auteurs comportait des tâches d'appariement sémantique qui impliquent une catégorisation. Ces deux groupes de recherche ont montré que l'atrophie de la RTA gauche était corrélée aux performances dans les tâches verbales, alors que l'atrophie de la RTA droite était corrélée avec les performances dans les tâches utilisant des dessins. Des études anatomiques et d'imagerie fonctionnelle complémentaires, réalisées chez les patients ayant une démence sémantique (Mion et al. 2010; Snowden et al. 2012) et chez le sujet sain (Thierry et al. 2003; Tsukiura et al. 2006) (Gainotti 2015), suggèrent une dissociation verbale/non-verbale au sein des RTA. Au contraire, (Pobric, Jefferies, and Lambon Ralph 2010) a montré que l'application de TMS répétitive sur le pôle temporal droit ou gauche avait un effet similaire sur les tâches de catégorisation sémantique utilisant des stimuli verbaux ou imagés. Une méta-analyse récente sur l'implication des RTA dans le traitement sémantique, réalisée par le même groupe, n'a pas trouvé d'élément en faveur d'une latéralisation au sein des RTA. Les auteurs ont montré, par contre, que le traitement visuel recrute les structures ventrales, alors que le traitement linguistique et auditif recrute les RTA dorso-latérales (Visser, Jefferies, et al. 2010).

Nos données suggèrent une latéralisation partielle selon la nature des informations traitées, la RTA droite étant plus impliquée pour les stimuli présentés sous forme de dessins, alors que la RTA gauche serait également impliquée pour le traitement verbal. La latéralisation que nous

observons pourrait s'expliquer par exemple par les connexions privilégiées avec les régions du traitement verbal à gauche, et une connexion privilégiée avec les régions du traitement visuel à droite.

2.4. RTA et Catégorisation automatique

Avec une étude de morphométrie, nous avons montré une corrélation entre le volume de substance grise dans la région temporale antérieure droite et les temps de réponses pour différents types de catégorisation. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre les performances des participants et le cortex préfrontal, alors que la même tâche entraînait l'activation de plusieurs régions du CPF en IRM fonctionnelle. Cependant, la morphométrie de la substance blanche a montré une corrélation entre les capacités de catégorisation sémantique et un volume de substance blanche situé au sein du lobe temporal droit, dans lequel passent le faisceau arqué, le faisceau fronto-occipital inférieur, le faisceau unciné et le faisceau longitudinal inférieur. Parmi ces faisceaux, le faisceau arqué, le faisceau fronto-occipital inférieur, et le faisceau unciné connectent les RTA avec le lobe frontal, dans sa partie orbitaire pour le faisceau fronto-occipital inférieur, et le faisceau unciné, et dans sa partie ventrolatérale pour le faisceau arqué (Binney et al. 2012; Rojkova et al. 2015). La corrélation entre les performances des sujets et une région de substance blanche impliquant les faisceaux temporo-frontaux suggère tout de même l'implication du CPF pour la catégorisation, et plus largement l'importance d'un réseau fronto-temporal impliquant le CPFVL et les RTA.

Le contraste entre les résultats d'IRM fonctionnelle (*montrant l'activation du CPF*), et la morphométrie voxel par voxel (*ne montrant pas de résultats dans le CPF*), nous a fait poser l'hypothèse que les TR, sur lesquels étaient basées les analyses de morphométrie, reflètent des aspects plus automatiques de la catégorisation que ne le feraient les pourcentages de bonnes réponses. Ainsi, la rapidité de réponse est peut-être le reflet d'une catégorisation implicite (automatique) plus efficace ou plus importante. La tâche d'appariement/non appariement que nous avons utilisée était une tâche facile, et la variabilité interindividuelle en termes de TR pourrait être liée à une variabilité interindividuelle au niveau de processus de catégorisation visuels rapides et automatiques. Ces processus automatiques reposeraient essentiellement sur un réseau postérieur n'impliquant pas le CPF. Pour le vérifier, nous proposons de tester les performances de patients ayant des lésions frontales et de patients ayant des lésions temporales à une tâche de catégorisation implicite.

Pour cela, nous avons mis au point une tâche de double amorçage sémantique, intitulée *Implicat*, avec pour postulat que l'effet de double amorçage est le témoin de processus de catégorisation automatiques. Selon notre hypothèse, nous attendons pour résultats que les patients fronto-lésés aient une préservation du double amorçage sémantique, alors que les patients ayant des lésions temporales antérieures auraient une perte du double amorçage sémantique. Dans un deuxième temps, nous pourrions également évaluer les bases cérébrales de la catégorisation automatique, en utilisant la tâche *Implicat* en IRM fonctionnelle afin d'évaluer les régions cérébrales plus activées lors du double amorçage que lors de l'amorçage simple.

Nous proposons donc que les RTA jouent un rôle crucial pour la catégorisation notamment dans ses aspects automatiques.

3. Synthèse

Nous proposons un modèle d'organisation cérébrale pour la catégorisation, impliquant des processus automatiques de catégorisation rapide, et des processus contrôlés.

Les processus rapides sont nécessaires pour la survie et la catégorisation visuelle permanente de tout ce que nous percevons. De manière générale, nous catégorisons tout ce qui nous entoure en permanence et de façon automatique. Cette catégorisation automatique impliquerait surtout les régions postérieures qui permettent le traitement sensoriel et les RTA, avec une implication plus importante de la RTA droite pour le traitement de stimuli visuospatiaux, alors que la RTA gauche serait impliquée pour le traitement d'informations verbales. De plus, nous proposons un gradient d'abstraction postéro-antérieur au sein des RTA.

Les processus contrôlés permettent l'application de règles de catégorisation, l'apprentissage de nouveaux concepts, et le raisonnement de manière générale. Deux processus indépendants sont impliqués dans la catégorisation : l'abstraction et la détection du lien. Ces deux processus reposent sur des régions distinctes du CPF : l'abstraction repose sur le CPFDL gauche, alors que la détection du lien repose sur le CPFVL. Plus généralement, le CPFVL permet l'intégration de relation, avec l'implication de régions plus antérieures pour des relations plus complexes, et une latéralisation selon la nature de l'information à intégrer. Le CPFVL droit est impliqué pour les informations visuo-spatiales, et le CPFVL gauche pour les informations sémantiques.

Enfin, ces régions frontales et temporales interagissent et font partie d'un réseau temporo-frontal. L'utilisation de méthodes adaptées à l'étude de réseaux, telles que les analyses de connectivité fonctionnelles seraient importantes pour mieux décrire les différentes régions impliquées dans ce réseau de la catégorisation.

Conclusions et perspectives

Ces travaux contribuent à améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients fronto-lésés, en précisant les difficultés de catégorisation des patients frontaux. Le test *SimiCat* dans sa version courte est un nouvel outil de diagnostic des pathologies neurodégénératives frontales (DFT et PSP). Il permet de distinguer DFT et MA avec précision. L'identification de réponses de type *différenciation* chez les patients fronto-lésés incite à proposer des protocoles de rééducation reposant sur la détection de liens de similitudes.

Cette recherche permet également d'améliorer la connaissance des bases cérébrales de la catégorisation chez les sujets sains. Il s'agit donc de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau pour la cognition. A partir des résultats d'IRM fonctionnelle et de la morphométrie voxel par voxel, nous proposons un modèle d'organisation cérébrale pour la catégorisation. Dans ce modèle, nous distinguons les processus automatiques ou implicites, reposant sur les régions cérébrales postérieures et les régions temporales antérieures, et les processus contrôlés ou explicites, reposant avant tout sur le cortex préfrontal latéral.

Nos travaux se poursuivent pour préciser les bases neurales des processus de catégorisation automatique. Nous évaluerons si ces processus automatiques sont altérés ou préservés chez les patients fronto-lésés. Démontrer la préservation de ces processus chez les patients frontaux constituerait une piste de rééducation importante. En effet, les réponses automatiques pourraient être exploitées et encouragées pour réapprendre aux patients à catégoriser.

Bibliographie

- Acres K, Taylor KI, Moss HE, Stamatakis EA, Tyler LK. 2009. Complementary hemispheric asymmetries in object naming and recognition: a voxel-based correlational study. *Neuropsychologia*. 47:1836–1843.
- Adams RB, Janata P. 2002. A comparison of neural circuits underlying auditory and visual object categorization. *NeuroImage*. 16:361–377.
- Adlam A-LR, Patterson K, Bozeat S, Hodges JR. 2010. The Cambridge Semantic Memory Test Battery: detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*. 16:193–207.
- Aichelburg C, Urbanski M, Thiebaut de Schotten M, Humbert F, Levy R, Volle E. 2016. Morphometry of Left Frontal and Temporal Poles Predicts Analogical Reasoning Abilities. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 26:915–932.
- Angwin AJ, Chenery HJ, Copland DA, Murdoch BE, Silburn PA. 2005. Summation of semantic priming and complex sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res*. 25:78–89.
- Arango-Lasprilla JC, Rivera D, Longoni M, Saracho CP, Garza MT, Aliaga A, Rodríguez W, Rodríguez-Agudelo Y, Rábago B, Sutter M, Schebela S, Luna M, Ocampo-Barba N, Galarza-Del-Angel J, Bringas ML, Esenarro L, Martínez C, García-Egan P, Perrin PB. 2015. Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST): Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*. 37:563–590.
- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. 2004. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 8:170–177.
- Badre D. 2008. Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci*. 12:193–200.
- Badre D, Poldrack RA, Paré-Blagoev EJ, Insler RZ, Wagner AD. 2005. Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron*. 47:907–918.
- Badre D, Wagner AD. 2007. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*. 45:2883–2901.
- Bahlmann J, Blumenfeld RS, D'Esposito M. 2015. The Rostro-Caudal Axis of Frontal Cortex Is Sensitive to the Domain of Stimulus Information. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 25:1815–1826.
- Balota DA, Paul ST. 1996. Summation of activation: evidence from multiple primes that converge and diverge within semantic memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 22:827–845.
- Barsalou LW. 1999. Perceptual symbol systems. *Behav Brain Sci*. 22:577-609; discussion 610-660.
- Bedny M, Hulbert JC, Thompson-Schill SL. 2007. Understanding words in context: the role of Broca's area in word comprehension. *Brain Res*. 1146:101–114.
- Behl-Chadha G. 1996. Basic-level and superordinate-like categorical representations in early infancy. *Cognition*. 60:105–141.
- Bendetowicz D, Urbanski M, Aichelburg C, Levy R, Volle E. 2017. Brain morphometry predicts individual creative potential and the ability to combine remote ideas. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 86:216–229.
- Bendetowicz D, Urbanski M, Garcin B, Foulon C, Lévy R, Bréchemier M-L, Rosso C, Thiebaut de Schotten M, Volle E. n.d. Two critical brain networks for idea generation and combination in creative cognition. *Soumis*.

- Bengtsson SL, Haynes J-D, Sakai K, Buckley MJ, Passingham RE. 2009. The representation of abstract task rules in the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 19:1929–1936.
- Binder JR, Desai RH. 2011. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci*. 15:527–536.
- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. 2009. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 19:2767–2796.
- Binet A, Simon T. 1916. The development of intelligence in the child. (*L'Année Psych.*, 1908, pp. 1-90). In: *The development of intelligence in children (The Binet-Simon Scale)*. Baltimore, MD, US: Williams & Wilkins Co. p. 182–273.
- Binney RJ, Parker GJM, Lambon Ralph MA. 2012. Convergent connectivity and graded specialization in the rostral human temporal lobe as revealed by diffusion-weighted imaging probabilistic tractography. *J Cogn Neurosci*. 24:1998–2014.
- Blennerhassett R, Lillo P, Halliday GM, Hodges JR, Kril JJ. 2014. Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 39:63–70.
- Bokde AL, Tagamets MA, Friedman RB, Horwitz B. 2001. Functional interactions of the inferior frontal cortex during the processing of words and word-like stimuli. *Neuron*. 30:609–617.
- Bonthoux F, Blaye A. 2007. L'enfant et le monde des objets: aspects du développement conceptuel. In: *Le développement cognitif de l'enfant*. De Boeck. ed. A. Blaye et P. Lemaire. p. 95–123.
- Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. 2000. Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*. 38:1207–1215.
- Brenneis C, Seppi K, Schocke M, Benke T, Wenning GK, Poewe W. 2004. Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75:246–249.
- Broca P. 1861. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bull Société Anat*. 6:330–357.
- Bunge SA. 2004. How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 4:564–579.
- Bunge SA, Helskog EH, Wendelken C. 2009. Left, but not right, rostrolateral prefrontal cortex meets a stringent test of the relational integration hypothesis. *NeuroImage*. 46:338–342.
- Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I. 2007. Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 362:887–899.
- Butler CR, Brambati SM, Miller BL, Gorno-Tempini M-L. 2009. The neural correlates of verbal and nonverbal semantic processing deficits in neurodegenerative disease. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 22:73–80.
- Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A. 2004. Modified Card Sorting Test: normative data. *J Clin Exp Neuropsychol*. 26:246–250.
- Cahn-Weiner DA, Boyle PA, Malloy PF. 2002. Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Appl Neuropsychol*. 9:187–191.
- Callahan BL, Macoir J, Hudon C, Bier N, Chouinard N, Cossette-Harvey M, Daigle N, Fradette C, Gagnon L, Potvin O. 2010. Normative data for the pyramids and palm trees test in the Quebec-French population. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 25:212–217.

- Campanella F, D'Agostini S, Skrap M, Shallice T. 2010. Naming manipulable objects: anatomy of a category specific effect in left temporal tumours. *Neuropsychologia*. 48:1583–1597.
- Capitani E, Laiacona M, Mahon B, Caramazza A. 2003. WHAT - ARE - THE - FACTS - OF - SEMANTIC - CATEGORY-SPECIFIC - DEFICITS? A CRITICAL - REVIEW - OF - THE - CLINICAL - EVIDENCE - PB - Psychology Press. *Cogn Neuropsychol*. 20:213.
- Carey CL, Woods SP, Damon J, Halabi C, Dean D, Delis DC, Miller BL, Kramer JH. 2008. Discriminant validity and neuroanatomical correlates of rule monitoring in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 46:1081–1087.
- Catani M, Dell'acqua F, Vergani F, Malik F, Hodge H, Roy P, Valabregue R, Thiebaut de Schotten M. 2012. Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 48:273–291.
- Cèbe S, Paour J-L, Goigoux R. 2004. *Catégo, maternelle toutes sections : Apprendre à catégoriser*. Paris: Hatier.
- Christoff K, Keramatian K, Gordon AM, Smith R, Mädlar B. 2009. Prefrontal organization of cognitive control according to levels of abstraction. *Brain Res*. 1286:94–105.
- Chwilla DJ, Kolk HHJ. 2003. Event-related potential and reaction time evidence for inhibition between alternative meanings of ambiguous words. *Brain Lang*. 86:167–192.
- Cohen H, Lefebvre C. 2005. *Handbook of Categorization in Cognitive Science*. 1st edition. ed. Elsevier Science.
- Cohen YE, Hauser MD, Russ BE. 2006. Spontaneous processing of abstract categorical information in the ventrolateral prefrontal cortex. *Biol Lett*. 2:261–265.
- Cohen YE, Theunissen F, Russ BE, Gill P. 2007. Acoustic features of rhesus vocalizations and their representation in the ventrolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*. 97:1470–1484.
- Collins AM, Loftus EF. 1975. A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychol Rev*. 82:407–428.
- Costanzo ME, McArdle JJ, Swett B, Nechaev V, Kemeny S, Xu J, Braun AR. 2013. Spatial and temporal features of superordinate semantic processing studied with fMRI and EEG. *Front Hum Neurosci*. 7:293.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. 1997. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*. 386:608–611.
- Czarnecki K, Duffy JR, Nehl CR, Cross SA, Molano JR, Jack CR, Shiung MM, Josephs KA, Boeve BF. 2008. Very Early Semantic Dementia With Progressive Temporal Lobe Atrophy: An 8-Year Longitudinal Study. *Arch Neurol*. 65.
- Damasio AR. 1989. Time-locked multiregional retroactivation: a systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition*. 33:25–62.
- Davidson RJ, Abercrombie H, Nitschke JB, Putnam K. 1999. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Curr Opin Neurobiol*. 9:228–234.
- De Renzi E, Lucchelli F. 1994. Are semantic systems separately represented in the brain? The case of living category impairment. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 30:3–25.
- Debrenne M. 2010. *La création du dictionnaire des associations verbales du français*. EDP Sciences. p. 112.
- Dehaene S, Cohen L. 2011. The unique role of the visual word form area in reading. *Trends Cogn Sci*. 15:254–262.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. 2001. *D-KEFS*. The Psychological Corporation.

- Delis DC, Squire LR, Bihrlé A, Massman P. 1992. Componential analysis of problem-solving ability: performance of patients with frontal lobe damage and amnesic patients on a new sorting test. *Neuropsychologia*. 30:683–697.
- Demakis GJ. 2003. A meta-analytic review of the sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to frontal and lateralized frontal brain damage. *Neuropsychology*. 17:255–264.
- Denise P, Lambert J, Lechevalier B, Mauguière F, Platel H, Viader F. 2008. Les agnosies. In: *Traité de neuropsychologie clinique*. De Boeck. ed. p. 713–761.
- Desgranges B, Matuszewski V, Piolino P, Chételat G, Mézenge F, Landeau B, de la Sayette V, Belliard S, Eustache F. 2007. Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging*. 28:1904–1913.
- Desrochers A, Thompson GL. 2009. Subjective frequency and imageability ratings for 3,600 French nouns. *Behav Res Methods*. 41:546–557.
- Devlin JT, Russell RP, Davis MH, Price CJ, Moss HE, Fadili MJ, Tyler LK. 2002. Is there an anatomical basis for category-specificity? Semantic memory studies in PET and fMRI. *Neuropsychologia*. 40:54–75.
- Devlin JT, Russell RP, Davis MH, Price CJ, Wilson J, Moss HE, Matthews PM, Tyler LK. 2000. Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *NeuroImage*. 11:589–600.
- Dietrich A. 2004. The cognitive neuroscience of creativity. *Psychon Bull Rev*. 11:1011–1026.
- Dimitrov M, Grafman J, Soares AH, Clark K. 1999. Concept formation and concept shifting in frontal lesion and Parkinson's disease patients assessed with the California Card Sorting Test. *Neuropsychology*. 13:135–143.
- Dobbins IG, Wagner AD. 2005. Domain-general and domain-sensitive prefrontal mechanisms for recollecting events and detecting novelty. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 15:1768–1778.
- Drane DL, Ojemann JG, Phatak V, Loring DW, Gross RE, Hebb AO, Silbergeld DL, Miller JW, Voets NL, Saindane AM, Barsalou L, Meador KJ, Ojemann GA, Tranel D. 2013. Famous face identification in temporal lobe epilepsy: Support for a multimodal integration model of semantic memory. *Cortex*. 49:1648–1667.
- du Boisgueheneuc F, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, Samson Y, Zhang S, Dubois B. 2006. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain J Neurol*. 129:3315–3328.
- Dubois B, Levy R. 2004. Cognition, behavior and the frontal lobes. *Int Psychogeriatr IPA*. 16:379–387.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. 2000. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 55:1621–1626.
- Dumontheil I, Burgess PW, Blakemore S-J. 2008. Development of rostral prefrontal cortex and cognitive and behavioural disorders. *Dev Med Child Neurol*. 50:168–181.
- Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, Orgogozo JM, Dartigues JF. 1998. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain J Neurol*. 121 (Pt 1):135–141.
- Fedorenko E, Duncan J, Kanwisher N. 2012. Language-selective and domain-general regions lie side by side within Broca's area. *Curr Biol CB*. 22:2059–2062.
- Ferrand L. 2001. Normes d'associations verbales pour 260 mots « abstraits ».
- Ferrand L, Alario F-X. 1998. Normes d'associations verbales pour 366 noms d'objets concrets. *Année Psychol*. 98:659–709.
- Fine EM, Delis DC, Dean D, Beckman V, Miller BL, Rosen HJ, Kramer JH. 2009. Left frontal lobe contributions to concept formation: a quantitative MRI study of performance on the Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test. *J Clin Exp Neuropsychol*. 31:624–631.

- Fischl B, Rajendran N, Busa E, Augustinack J, Hinds O, Yeo BTT, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K. 2008. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb Cortex* N Y N 1991. 18:1973–1980.
- Freedman DJ, Miller EK. 2008. Neural mechanisms of visual categorization: insights from neurophysiology. *Neurosci Biobehav Rev.* 32:311–329.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK. 2001. Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science.* 291:312–316.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK. 2003. A comparison of primate prefrontal and inferior temporal cortices during visual categorization. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 23:5235–5246.
- French RM. 2002. The computational modeling of analogy-making. *Trends Cogn Sci.* 6:200–205.
- Fuster JM. 1997. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe.* 3 Sub edition. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Gaillard R, Dehaene S, Adam C, Clémenceau S, Hasboun D, Baulac M, Cohen L, Naccache L. 2009. Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol.* 7:e61.
- Gainotti G. 2012. The format of conceptual representations disrupted in semantic dementia: a position paper. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 48:521–529.
- Gainotti G. 2015. Is the difference between right and left ATLs due to the distinction between general and social cognition or between verbal and non-verbal representations? *Neurosci Biobehav Rev.* 51:296–312.
- Gamboz N, Coluccia E, Iavarone A, Brandimonte MA. 2009. Normative data for the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Italian population. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 30:453–458.
- Gardner HE, Lambon Ralph MA, Dodds N, Jones T, Ehsan S, Jefferies E. 2012. The differential contributions of pFC and temporo-parietal cortex to multimodal semantic control: exploring refractory effects in semantic aphasia. *J Cogn Neurosci.* 24:778–793.
- Gaser C, Schlaug G. 2003. Gray matter differences between musicians and nonmusicians. *Ann N Y Acad Sci.* 999:514–517.
- Gelman SA, Meyer M. 2011. Child categorization. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2:95–105.
- Gerber P, Schlaffke L, Heba S, Greenlee MW, Schultz T, Schmidt-Wilcke T. 2014. Juggling revisited - a voxel-based morphometry study with expert jugglers. *NeuroImage.* 95:320–325.
- Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. 2000. Categorization and category effects in normal object recognition: a PET study. *Neuropsychologia.* 38:1693–1703.
- Gifford GW, MacLean KA, Hauser MD, Cohen YE. 2005. The neurophysiology of functionally meaningful categories: macaque ventrolateral prefrontal cortex plays a critical role in spontaneous categorization of species-specific vocalizations. *J Cogn Neurosci.* 17:1471–1482.
- Giovannetti T, Lamar M, Cloud BS, Swenson R, Fein D, Kaplan E, Libon DJ. 2001. Different underlying mechanisms for deficits in concept formation in dementia. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 16:547–560.
- Gläscher J, Tranel D, Paul LK, Rudrauf D, Rorden C, Hornaday A, Grabowski T, Damasio H, Adolphs R. 2009. Lesion mapping of cognitive abilities linked to intelligence. *Neuron.* 61:681–691.
- Godefroy O, Brigitte A, Philippe A, Mira D-HC, Olivier G, Didier LG, Rose-Marie M, Thierry M, Chrystèle M, Blandine P, Bernard P, Philippe R, Groupe de Réflexion sur

- L'Évaluation des Fonctions EXécutives. 2004. [Frontal dysexecutive syndromes]. *Rev Neurol (Paris)*. 160:899–909.
- Goel V, Dolan RJ. 2000. Anatomical segregation of component processes in an inductive inference task. *J Cogn Neurosci*. 12:110–119.
- Goel V, Dolan RJ. 2004. Differential involvement of left prefrontal cortex in inductive and deductive reasoning. *Cognition*. 93:B109-21.
- Goel V, Stollstorff M, Nakic M, Knutson K, Grafman J. 2009. A role for right ventrolateral prefrontal cortex in reasoning about indeterminate relations. *Neuropsychologia*.
- Goel V, Vartanian O. 2005. Dissociating the roles of right ventral lateral and dorsal lateral prefrontal cortex in generation and maintenance of hypotheses in set-shift problems. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 15:1170–1177.
- Goh S, Bansal R, Xu D, Hao X, Liu J, Peterson BS. 2011. Neuroanatomical correlates of intellectual ability across the life span. *Dev Cogn Neurosci*. 1:305–312.
- Goldberg RF, Perfetti CA, Fiez JA, Schneider W. 2007. Selective retrieval of abstract semantic knowledge in left prefrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 27:3790–3798.
- Goldman-Rakic PS. 1987. Circuitry of Primate Prefrontal Cortex and Regulation of Behavior by Representational Memory. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.
- Gonen-Yaacovi G, de Souza LC, Levy R, Urbanski M, Josse G, Volle E. 2013. Rostral and caudal prefrontal contribution to creativity: a meta-analysis of functional imaging data. *Front Hum Neurosci*. 7:465.
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL. 2004. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 55:335–346.
- Gorno-Tempini ML, Hutton C, Josephs O, Deichmann R, Price C, Turner R. 2002. Echo time dependence of BOLD contrast and susceptibility artifacts. *NeuroImage*. 15:136–142.
- Gotts SJ, Plaut DC. 2002. The impact of synaptic depression following brain damage: a connectionist account of “access/refractory” and “degraded-store” semantic impairments. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2:187–213.
- Green AE, Fugelsang JA, Dunbar KN. 2006. Automatic activation of categorical and abstract analogical relations in analogical reasoning. *Mem Cognit*. 34:1414–1421.
- Green AE, Fugelsang JA, Kraemer DJM, Shamosh NA, Dunbar KN. 2006. Frontopolar cortex mediates abstract integration in analogy. *Brain Res*. 1096:125–137.
- Grill-Spector K, Kanwisher N. 2005. Visual recognition: as soon as you know it is there, you know what it is. *Psychol Sci J Am Psychol Soc APS*. 16:152–160.
- Grossman M, Smith EE, Koenig P, Glosser G, DeVita C, Moore P, McMillan C. 2002. The neural basis for categorization in semantic memory. *NeuroImage*. 17:1549–1561.
- Hampshire A, Chamberlain SR, Monti MM, Duncan J, Owen AM. 2010. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *NeuroImage*. 50:1313–1319.
- Harrison AG, Armstrong IT, Harrison LE, Lange RT, Iverson GL. 2014. Comparing Canadian and American normative scores on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 29:737–746.
- Hauk O, Johnsrude I, Pulvermüller F. 2004. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*. 41:301–307.
- Hillis AE, Caramazza A. 1991. Category-specific naming and comprehension impairment: a double dissociation. *Brain J Neurol*. 114 (Pt 5):2081–2094.
- Hobeika L, Diard-Detoeuf C, Garcin B, Levy R, Volle E. 2016. General and specialized brain correlates for analogical reasoning: A meta-analysis of functional imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 37:1953–1969.

- Hodges JR, Patterson K. 2007. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol.* 6:1004–1014.
- Hoenig K, Sim E-J, Bochev V, Herrnberger B, Kiefer M. 2008. Conceptual flexibility in the human brain: dynamic recruitment of semantic maps from visual, motor, and motion-related areas. *J Cogn Neurosci.* 20:1799–1814.
- Hoffman P, Binney RJ, Lambon Ralph MA. 2015. Differing contributions of inferior prefrontal and anterior temporal cortex to concrete and abstract conceptual knowledge. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 63:250–266.
- Hoffman P, Evans GAL, Lambon Ralph MA. 2014. The anterior temporal lobes are critically involved in acquiring new conceptual knowledge: Evidence for impaired feature integration in semantic dementia. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 50:19–31.
- Homack S, Lee D, Riccio CA. 2005. Test review: Delis-Kaplan executive function system. *J Clin Exp Neuropsychol.* 27:599–609.
- Howard D, Patterson K. 1992. Pyramids and palm tress: A test of semantic access from pictures and words.
- Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 45:201–206.
- Hugdahl K, Lundervold A, Ersland L, Smievoll AI, Sundberg H, Barndon R, Roscher BE. 1999. Left frontal activation during a semantic categorization task: an fMRI-study. *Int J Neurosci.* 99:49–58.
- Husain FT, Fromm SJ, Pursley RH, Hosey LA, Braun AR, Horwitz B. 2006. Neural bases of categorization of simple speech and nonspeech sounds. *Hum Brain Mapp.* 27:636–651.
- Hutchinson AD, Mathias JL. 2007. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78:917–928.
- Jackson RL, Hoffman P, Pobric G, Lambon Ralph MA. 2015. The Nature and Neural Correlates of Semantic Association versus Conceptual Similarity. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 25:4319–4333.
- Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. 1995. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer’s disease. *Neurology.* 45:957–962.
- Jefferies E. 2013. The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 49:611–625.
- Jefferies E, Lambon Ralph MA. 2006. Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain J Neurol.* 129:2132–2147.
- Jefferson AL, Paul RH, Ozonoff A, Cohen RA. 2006. Evaluating elements of executive functioning as predictors of instrumental activities of daily living (IADLs). *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 21:311–320.
- Kaplan E. 1991. WAIS-R NI for Use with WAIS-R: WAIS-R as a Neuropsychological Instrument : Manual. psychological corporation.
- Keuleers E, Brysbaert M. 2010. Wuggy: a multilingual pseudoword generator. *Behav Res Methods.* 42:627–633.
- Klein LA, Buchanan JA. 2009. Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 31:803–808.
- Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. 2003. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science.* 302:1181–1185.
- Koenig P, Smith EE, Glosser G, DeVita C, Moore P, McMillan C, Gee J, Grossman M. 2005. The neural basis for novel semantic categorization. *NeuroImage.* 24:369–383.

- Konishi S, Hayashi T, Uchida I, Kikyo H, Takahashi E, Miyashita Y. 2002. Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:7803–7808.
- Kotovskiy L, Gentner D. 1996. Comparison and Categorization in the Development of Relational Similarity. *Child Dev.* 67:2797–2822.
- Kramer JH, Quinlan L. 2007. Bedside Frontal Lobe Testing. In: *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders.* Miller BL, Cummings JL. Guilford Press.
- Krawczyk DC. 2012. The cognition and neuroscience of relational reasoning. *Brain Res.* 1428:13–23.
- Krawczyk DC, Michelle McClelland M, Donovan CM. 2011. A hierarchy for relational reasoning in the prefrontal cortex. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 47:588–597.
- Kutas M, Hillyard SA. 1980. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science.* 207:203–205.
- Lagarde J, Valabrègue R, Corvol J-C, Garcin B, Volle E, Le Ber I, Vidailhet M, Dubois B, Levy R. 2015. Why do patients with neurodegenerative frontal syndrome fail to answer: “In what way are an orange and a banana alike?” *Brain J Neurol.* 138:456–471.
- Lagarde J, Valabrègue R, Corvol J-C, Pineau F, Le Ber I, Vidailhet M, Dubois B, Levy R. 2013. Are frontal cognitive and atrophy patterns different in PSP and bvFTD? A comparative neuropsychological and VBM study. *PloS One.* 8:e80353.
- Lambon Ralph MA, Ehsan S, Baker GA, Rogers TT. 2012. Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain J Neurol.* 135:242–258.
- Lavigne F, Dumercy L, Darmon N. 2011. Determinants of multiple semantic priming: a meta-analysis and spike frequency adaptive model of a cortical network. *J Cogn Neurosci.* 23:1447–1474.
- Lawson R, Chang F, Wills AJ. 2017. Free classification of large sets of everyday objects is more thematic than taxonomic. *Acta Psychol (Amst).* 172:26–40.
- Levy R, Volle E. 2009. [The prefrontal cortex: composer and conductor of voluntary behaviors]. *Rev Neurol (Paris).* 165 Spec No 3:F159-177.
- Lhermitte F, Derouesné J, Signoret JL. 1972. [Neuropsychological analysis of the frontal syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* 127:415–440.
- Loewenstein DA, Rubert MP, Argüelles T, Duara R. 1995. Neuropsychological test performance and prediction of functional capacities among Spanish-speaking and English-speaking patients with dementia. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 10:75–88.
- Longman RS, Saklofske DH, Fung TS. 2007. WAIS-III percentile scores by education and sex for U.S. and Canadian populations. *Assessment.* 14:426–432.
- Luo H, Husain FT, Horwitz B, Poeppel D. 2005. Discrimination and categorization of speech and non-speech sounds in an MEG delayed-match-to-sample study. *NeuroImage.* 28:59–71.
- Macé MJ-M, Joubert OR, Nespoulous J-L, Fabre-Thorpe M. 2009. The time-course of visual categorizations: you spot the animal faster than the bird. *PloS One.* 4:e5927.
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. 2000. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:4398–4403.
- Mahon BZ, Caramazza A. 2009. Concepts and categories: a cognitive neuropsychological perspective. *Annu Rev Psychol.* 60:27–51.

- Martin A. 2007. The representation of object concepts in the brain. *Annu Rev Psychol.* 58:25–45.
- Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Galli P, Guarneri C, Corso B, Montomoli C, Nicolai C, Goretti B, Amato MP, Riboni E, Tomasina CD, Falautano M, Capra R. 2014. Assessing executive function with the D-KEFS sorting test: normative data for a sample of the Italian adult population. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 35:1895–1902.
- Mattis S. 1988. Dementia rating scale (DRS). Odessa FL Psychol Assess Resour.
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. 1995. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *NeuroImage.* 2:89–101.
- McKee JL, Riesenhuber M, Miller EK, Freedman DJ. 2014. Task dependence of visual and category representations in prefrontal and inferior temporal cortices. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 34:16065–16075.
- Mednick SA. 1962. The associative basis of the creative process. *Psychol Rev.* 69:220–232.
- Merck C, Charnallet A, Auriacombe S, Belliard S, Hahn-Barma V, Kremin H, Lemesle B, Mahieux F, Moreaud O, Palisson DP, Roussel M, Sellal F, Siegwart H. 2011. La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO) : validation et données normatives. *Rev Neuropsychol.* 3:235–255.
- Meteyard L, Cuadrado SR, Bahrami B, Vigliocco G. 2012. Coming of age: a review of embodiment and the neuroscience of semantics. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 48:788–804.
- Meyer DE, Schvaneveldt RW. 1971. Facilitation in recognizing pairs of words: evidence of a dependence between retrieval operations. *J Exp Psychol.* 90:227–234.
- Mian MK, Sheth SA, Patel SR, Spiliopoulos K, Eskandar EN, Williams ZM. 2014. Encoding of rules by neurons in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 24:807–816.
- Miller BL, Cummings JL. 2007. *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders.* Guilford Press.
- Miller EK, Cohen JD. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 24:167–202.
- Milner AD, Goodale MA. 1993. Visual pathways to perception and action. *Prog Brain Res.* 95:317–337.
- Milner B. 1963. Effect of Different Brain Lesions on Card Sorting. *Arch Neurol.* 100–110.
- Milton F, Wills AJ, Hodgson TL. 2009. The neural basis of overall similarity and single-dimension sorting. *NeuroImage.* 46:319–326.
- Minamimoto T, Saunders RC, Richmond BJ. 2010. Monkeys quickly learn and generalize visual categories without lateral prefrontal cortex. *Neuron.* 66:501–507.
- Mion M, Patterson K, Acosta-Cabronero J, Pengas G, Izquierdo-Garcia D, Hong YT, Fryer TD, Williams GB, Hodges JR, Nestor PJ. 2010. What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain J Neurol.* 133:3256–3268.
- Mishkin M, Ungerleider L, Macko K. 1983. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci.* 6:417, 414.
- Moll J, de Oliveira-Souza R, Moll FT, Bramati IE, Andreiuolo PA. 2002. The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arq Neuropsiquiatr.* 60:900–905.
- Murphy GL. 2002. *The big book of concepts.* MA: MIT Press. ed. Cambridge.
- Nee DE, D'Esposito M. 2016. The hierarchical organization of the lateral prefrontal cortex. *eLife.* 5.

- Neely JH. 1977. Semantic priming and retrieval from lexical memory: Roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention. *J Exp Psychol Gen.* 106:226–254.
- Nelson HE. 1976. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 12:313–324.
- Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Haimson J, Smith RS, O'Donnell B, Kimble M, Kikinis R, Jolesz FA. 1993. Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 150:1849–1855.
- New B, Pallier C, Brysbaert M, Ferrand L. 2004. Lexique 2: a new French lexical database. *Behav Res Methods Instrum Comput J Psychon Soc Inc.* 36:516–524.
- Nitschke K, Köstering L, Finkel L, Weiller C, Kaller CP. 2017. A Meta-analysis on the neural basis of planning: Activation likelihood estimation of functional brain imaging results in the Tower of London task. *Hum Brain Mapp.* 38:396–413.
- Noonan KA, Jefferies E, Corbett F, Lambon Ralph MA. 2010. Elucidating the nature of deregulated semantic cognition in semantic aphasia: evidence for the roles of prefrontal and temporo-parietal cortices. *J Cogn Neurosci.* 22:1597–1613.
- Noonan KA, Jefferies E, Visser M, Lambon Ralph MA. 2013. Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *J Cogn Neurosci.* 25:1824–1850.
- Noppeney U, Patterson K, Tyler LK, Moss H, Stamatakis EA, Bright P, Mummery C, Price CJ. 2007. Temporal lobe lesions and semantic impairment: a comparison of herpes simplex virus encephalitis and semantic dementia. *Brain J Neurol.* 130:1138–1147.
- Ogar JM, Baldo JV, Wilson SM, Brambati SM, Miller BL, Dronkers NF, Gorno-Tempini ML. 2011. Semantic dementia and persisting Wernicke's aphasia: linguistic and anatomical profiles. *Brain Lang.* 117:28–33.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9:97–113.
- O'Reilly RC, Noelle DC, Braver TS, Cohen JD. 2002. Prefrontal cortex and dynamic categorization tasks: representational organization and neuromodulatory control. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 12:246–257.
- Owen AM, Herrod NJ, Menon DK, Clark JC, Downey SP, Carpenter TA, Minhas PS, Turkheimer FE, Williams EJ, Robbins TW, Sahakian BJ, Petrides M, Pickard JD. 1999. Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 11:567–574.
- Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. 2007. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci.* 8:976–987.
- Pernet C, Franceries X, Basan S, Cassol E, Démonet JF, Celsis P. 2004. Anatomy and time course of discrimination and categorization processes in vision: an fMRI study. *NeuroImage.* 22:1563–1577.
- Pettersson KM, Hagoort P. 2012. The neurobiology of syntax: beyond string sets. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 367:1971–1983.
- Petrides M. 2000. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res.* 133:44–54.
- Petrides M. 2005. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 360:781.
- Petrides M, Pandya DN. 2002. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci.* 16:291–310.

- Pilgrim LK, Fadili J, Fletcher P, Tyler LK. 2002. Overcoming confounds of stimulus blocking: an event-related fMRI design of semantic processing. *NeuroImage*. 16:713–723.
- Pobric G, Jefferies E, Lambon Ralph MA. 2010. Category-specific versus category-general semantic impairment induced by transcranial magnetic stimulation. *Curr Biol CB*. 20:964–968.
- Pobric G, Jefferies E, Ralph MAL. 2007. Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:20137–20141.
- Pobric G, Jefferies E, Ralph MAL. 2010. Amodal semantic representations depend on both anterior temporal lobes: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*. 48:1336–1342.
- Praß M, Grimsen C, König M, Fahle M. 2013. Ultra rapid object categorization: effects of level, animacy and context. *PLoS One*. 8:e68051.
- Protocole Montréal-Toulouse : évaluation des gnosies visuelles et auditives (PEGA-PEGV) AGNIEL [WWW Document]. 2017. . Libr Lavoisier. URL <http://www.lavoisier.fr/livre/notice.asp?ouvrage=2249217>
- Pulvermüller F. 1999. Words in the brain's language. *Behav Brain Sci*. 22:253-279; discussion 280-336.
- Pulvermüller F, Shtyrov Y, Ilmoniemi R. 2005. Brain signatures of meaning access in action word recognition. *J Cogn Neurosci*. 17:884–892.
- Quinn PC, Eimas PD, Rosenkrantz SL. 1993. Evidence for Representations of Perceptually Similar Natural Categories by 3-Month-Old and 4-Month-Old Infants. *Perception*. 22:463–475.
- Ralph MAL, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. 2017. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*. 18:42–55.
- Ralph MAL, Lowe C, Rogers TT. 2007. Neural basis of category-specific semantic deficits for living things: evidence from semantic dementia, HSVE and a neural network model. *Brain*. 130:1127–1137.
- Rami L, Serradell M, Bosch B, Caprile C, Sekler A, Villar A, Canal R, Molinuevo JL. 2008. Normative data for the Boston Naming Test and the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Spanish population. *J Clin Exp Neuropsychol*. 30:1–6.
- Reber PJ, Wong EC, Buxton RB. 2002. Comparing the brain areas supporting nondeclarative categorization and recognition memory. *Brain Res Cogn Brain Res*. 14:245–257.
- Reid-Arndt SA, Nehl C, Hinkebein J. 2007. The Frontal Systems Behaviour Scale (FrSBe) as a predictor of community integration following a traumatic brain injury. *Brain Inj BI*. 21:1361–1369.
- Reverberi C, D'Agostini S, Skrap M, Shallice T. 2005. Generation and recognition of abstract rules in different frontal lobe subgroups. *Neuropsychologia*. 43:1924–1937.
- Reverberi C, Lavaroni A, Gigli GL, Skrap M, Shallice T. 2005. Specific impairments of rule induction in different frontal lobe subgroups. *Neuropsychologia*. 43:460–472.
- Ritter AR, Leger GC, Miller JB, Banks SJ. 2016. Neuropsychological Testing in Pathologically Verified Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia: How Well Do the Uniform Data Set Measures Differentiate Between Diseases? *Alzheimer Dis Assoc Disord*.
- Robinson G, Shallice T, Bozzali M, Cipolotti L. 2010. Conceptual proposition selection and the LIFG: neuropsychological evidence from a focal frontal group. *Neuropsychologia*. 48:1652–1663.

- Rodd JM, Johnsrude IS, Davis MH. 2012. Dissociating frontotemporal contributions to semantic ambiguity resolution in spoken sentences. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 22:1761–1773.
- Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W. 1997. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*. 385:157–161.
- Rogers TT, Lambon Ralph MA, Garrard P, Bozeat S, McClelland JL, Hodges JR, Patterson K. 2004. Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation. *Psychol Rev*. 111:205–235.
- Rogers TT, Patterson K. 2007. Object categorization: Reversals and explanations of the basic-level advantage. *J Exp Psychol Gen*. 136:451–469.
- Rojkova K, Volle E, Urbanski M, Humbert F, Dell'Acqua F, Thiebaut de Schotten M. 2015. Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education: a spherical deconvolution tractography study. *Brain Struct Funct*.
- Romanski LM, Averbeck BB, Diltz M. 2005. Neural representation of vocalizations in the primate ventrolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*. 93:734–747.
- Rosch E, Mervis CB, Gray WD, Johnson DM, Boyes-braem P. 1976. Basic objects in natural categories. *Cognit Psychol*.
- Russ BE, Lee Y-S, Cohen YE. 2007. Neural and behavioral correlates of auditory categorization. *Hear Res*. 229:204–212.
- Sachs O, Weis S, Krings T, Huber W, Kircher T. 2008. Categorical and thematic knowledge representation in the brain: neural correlates of taxonomic and thematic conceptual relations. *Neuropsychologia*. 46:409–418.
- Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. 2002. Greater orbital prefrontal volume selectively predicts worse working memory performance in older adults. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 12:494–505.
- Sander D, Scherer K. 2009. *Oxford Companion to Emotion and the Affective Sciences*, Series in Affective Science. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Saper CB, Iversó S, Frackowiak R. 2000. Integration of sensory and Motor Function: the association areas of the cerebral cortex and the cognitive capabilities of the brain. In: *Principles of Neural Science*. 4 edition. ed. New York: McGraw-Hill Medical. p. 349–381.
- Sartori G, Job R, Miozzo M, Zago S, Marchiori G. 1993. Category-specific form-knowledge deficit in a patient with herpes simplex virus encephalitis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 15:280–299.
- Sass K, Sachs O, Krach S, Kircher T. 2009. Taxonomic and thematic categories: Neural correlates of categorization in an auditory-to-visual priming task using fMRI. *Brain Res*. 1270:78–87.
- Schendan HE, Stern CE. 2007. Mental rotation and object categorization share a common network of prefrontal and dorsal and ventral regions of posterior cortex. *NeuroImage*. 35:1264–1277.
- Seeger CA, Peterson EJ. 2013. Categorization = Decision Making + Generalization. *Neurosci Biobehav Rev*. 37:1187–1200.
- Shan I-K, Chen Y-S, Lee Y-C, Su T-P. 2008. Adult normative data of the Wisconsin Card Sorting Test in Taiwan. *J Chin Med Assoc JCMA*. 71:517–522.
- Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, Evans A, Rapoport J, Giedd J. 2006. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*. 440:676–679.
- Sherman EMS, Slick DJ, Eyrl KL. 2006. Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia*. 47:1936–1942.

- Sigala N, Logothetis NK. 2002. Visual categorization shapes feature selectivity in the primate temporal cortex. *Nature*. 415:318–320.
- Simmons WK, Ramjee V, Beauchamp MS, McRae K, Martin A, Barsalou LW. 2007. A common neural substrate for perceiving and knowing about color. *Neuropsychologia*. 45:2802–2810.
- Singer W. 2011. Dynamic formation of functional networks by synchronization. *Neuron*. 69:191–193.
- Smolker HR, Depue BE, Reineberg AE, Orr JM, Banich MT. 2015. Individual differences in regional prefrontal gray matter morphometry and fractional anisotropy are associated with different constructs of executive function. *Brain Struct Funct*. 220:1291–1306.
- Snowden JS, Thompson JC, Neary D. 2004. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain J Neurol*. 127:860–872.
- Snowden JS, Thompson JC, Neary D. 2012. Famous people knowledge and the right and left temporal lobes. *Behav Neurol*. 25:35–44.
- Sternberg RJ. 2006. The Nature of Creativity. *Creat Res J*. 18:87–98.
- Stuss DT. 2006. *The Human Frontal Lobes, Second Edition: Functions and Disorders*. Second Edition. ed. The Guilford Press.
- Stuss DT, Alexander MP. 2000. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*. 63:289–298.
- Stuss DT, Knight RT. 2013. *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press.
- Thierry G, Giraud AL, Price C. 2003. Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. *Neuron*. 38:499–506.
- Thompson-Schill SL. 2003. Neuroimaging studies of semantic memory: inferring “how” from “where.” *Neuropsychologia*. 41:280–292.
- Thompson-Schill SL, D’Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. 1997. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94:14792–14797.
- Thorpe S, Fize D, Marlot C. 1996. Speed of processing in the human visual system. *Nature*. 381:520–522.
- Tracy JI, Mohamed F, Faro S, Pinus A, Tiver R, Harvan J, Bloomer C, Pyrros A, Madi S. 2003. Differential brain responses when applying criterion attribute versus family resemblance rule learning. *Brain Cogn*. 51:276–286.
- Tranel D, Damasio H, Damasio AR. 1997. A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*. 35:1319–1327.
- Tsukiura T, Mochizuki-Kawai H, Fujii T. 2006. Dissociable roles of the bilateral anterior temporal lobe in face-name associations: an event-related fMRI study. *NeuroImage*. 30:617–626.
- Tulving E. 1972. *Episodic and Semantic Memory*. In: *Organization of Memory*. New York and London: Academic Press. p. 382–404.
- Tyler LK, Moss HE. 2001. Towards a distributed account of conceptual knowledge. *Trends Cogn Sci*. 5:244–252.
- Tyler LK, Russell R, Fadili J, Moss HE. 2001. The neural representation of nouns and verbs: PET studies. *Brain J Neurol*. 124:1619–1634.
- Uddén J, Bahlmann J. 2012. A rostro-caudal gradient of structured sequence processing in the left inferior frontal gyrus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 367:2023–2032.
- Urbanski M, Bréchemier M-L, Garcin B, Bendetowicz D, Thiebaut de Schotten M, Foulon C, Rosso C, Clarençon F, Dupont S, Pradat-Diehl P, Labeyrie M-A, Levy R, Volle E. 2016. Reasoning by analogy requires the left frontal pole: lesion-deficit mapping and clinical implications. *Brain J Neurol*. 139:1783–1799.

- Uylings HBM, Rajkowska G, Sanz-Arigita E, Amunts K, Zilles K. 2005. Consequences of large interindividual variability for human brain atlases: converging macroscopical imaging and microscopical neuroanatomy. *Anat Embryol (Berl)*. 210:423–431.
- Visser M, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJ, Ralph MAL. 2010. The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: novel evidence from distortion-corrected fMRI. *Neuropsychologia*. 48:1689–1696.
- Visser M, Jefferies E, Embleton KV, Lambon Ralph MA. 2012. Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. *J Cogn Neurosci*. 24:1766–1778.
- Visser M, Jefferies E, Lambon Ralph MA. 2010. Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *J Cogn Neurosci*. 22:1083–1094.
- Vogels R. 1999. Categorization of complex visual images by rhesus monkeys. Part 2: single-cell study. *Eur J Neurosci*. 11:1239–1255.
- Vogels R, Sary G, Dupont P, Orban GA. 2002. Human brain regions involved in visual categorization. *NeuroImage*. 16:401–414.
- Volle E. 2017. créativité et analogies après lésion cérébrale. In: *Neuropsychologie de l'accident vasculaire cérébral*. SOLAL. ed. Olivier Godefroy et Martine Roussel.
- Volle E, Gilbert SJ, Benoit RG, Burgess PW. 2010. Specialization of the rostral prefrontal cortex for distinct analogy processes. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 20:2647–2659.
- Volle E, Kinkingnéhun S, Pochon J-B, Mondon K, Thiebaut de Schotten M, Seassau M, Duffau H, Samson Y, Dubois B, Levy R. 2008. The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in humans. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 18:2460–2469.
- Wagner AD, Paré-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA. 2001. Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron*. 31:329–338.
- Warrington EK. 1975. The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol*. 27:635–657.
- Warrington EK, Cipolotti L. 1996. Word comprehension. The distinction between refractory and storage impairments. *Brain J Neurol*. 119 (Pt 2):611–625.
- Warrington EK, Shallice T. 1984. Category specific semantic impairments. *Brain J Neurol*. 107 (Pt 3):829–854.
- Watanabe M. 1996. Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*. 382:629–632.
- Wechsler D. 2008. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS - IV) Administration and Scoring Manual. Pearson. ed. San Antonio.
- Westermann G, Mareschal D. 2014. From perceptual to language-mediated categorization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 369:20120391.
- Whatmough C, Chertkow H, Murtha S, Hanratty K. 2002. Dissociable brain regions process object meaning and object structure during picture naming. *Neuropsychologia*. 40:174–186.
- Whitney C, Kirk M, O'Sullivan J, Lambon Ralph MA, Jefferies E. 2011. The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 21:1066–1075.
- Wilson BA. 1997. Semantic memory impairments following non-progressive brain injury: a study of four cases. *Brain Inj BI*. 11:259–269.
- WISC-IV Administration and Scoring Manual. 2003. . San Antonio: PsychCorp.
- Wisdom NM, Mignogna J, Collins RL. 2012. Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 27:389–397.

- Wong S, Bertoux M, Savage G, Hodges JR, Piguet O, Hornberger M. 2016. Comparison of Prefrontal Atrophy and Episodic Memory Performance in Dysexecutive Alzheimer's Disease and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis.* 51:889–903.
- Wong S, Flanagan E, Savage G, Hodges JR, Hornberger M. 2014. Contrasting prefrontal cortex contributions to episodic memory dysfunction in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *PloS One.* 9:e87778.
- Wood JN, Grafman J. 2003. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci.* 4:139–147.
- Woollett K, Maguire EA. 2011. Acquiring “the Knowledge” of London's layout drives structural brain changes. *Curr Biol CB.* 21:2109–2114.
- Yuan P, Raz N. 2014. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 42:180–192.
- Zempleni M-Z, Renken R, Hoeks JCJ, Hoogduin JM, Stowe LA. 2007. Semantic ambiguity processing in sentence context: Evidence from event-related fMRI. *NeuroImage.* 34:1270–1279.
- Zhu Z, Hagoort P, Zhang JX, Feng G, Chen H-C, Bastiaansen M, Wang S. 2012. The anterior left inferior frontal gyrus contributes to semantic unification. *NeuroImage.* 60:2230–2237.

Table des illustrations

Figure 1. Hiérarchisation de la catégorisation taxonomique.....	9
Figure 2. Régions cérébrales impliquées dans la perception et l'interaction.	12
Figure 3. Métaanalyse de 38 études d'imagerie fonctionnelle sur la compréhension du langage, adapté de Binder 2011.	14
Figure 4. Importance des régions associatives unimodales.....	17
Figure 5. Modèle neuroanatomique du traitement sémantique.	18
Figure 6. Atteinte cérébrale dans la démence sémantique.	20
Figure 7. Modèle de la cognition incarnée plus « hub ».	21
Figure 8. Modèle de gradation au sein du « hub » temporel, adapté de Lambon Ralph 2017.	23
Figure 9. Représentation schématique de la division du CPF latéral.....	25
Figure 10. Tests de catégorisation conçus pour l'évaluation des patients.	37
Figure 11. Mécanismes expliquant les erreurs des patients frontaux.....	77
Figure 12. Coupes natives du premier bloc du premier sujet.....	97
Figure 13. Résultats de l'étude TMS en termes de temps de réponses.	100
Figure 14. Latéralisation fonctionnelle au sein des régions temporelles antérieures.	140
Figure 15. Dessin expérimental du paradigme Implicat.	149
Figure 16. Comparaison des TR entre les 4 conditions de la tâche implicite, toutes sessions confondues.	154
Figure 17. Comparaison des temps de réponses entre les conditions pour les sessions taxonomiques et thématiques de la tâche implicite.	155
Figure 18. Comparaison des pourcentages de bonnes réponses au sein des deux sessions de la tâche explicite.....	156
Figure 19. Exemples de stimuli pour évaluer la récupération sémantique.....	164
Figure 20. Tâche d'analogie et corrélats anatomiques.	166
Figure 21. Corrélats morphométriques de la tâche de combinaison associative.....	167
Figure 22. Différents modèles d'organisation au sein du CPFVL.	168
Figure 23. Mise en parallèle du modèle de Lambon Ralph et de nos résultats en VBM.	171

Table des tableaux

Tableau 1. Etudes d'imagerie fonctionnelle évaluant les bases cérébrales de la catégorisation chez les sujets sains.	33
Tableau 2. Etudes de la catégorisation chez le singe.	35
Tableau 3. Corrélations entre le volume de substance grise (tout le cerveau) et les temps de réponses aux conditions <i>même catégorie</i> verbale et imagée.	139
Tableau 4. Corrélations entre volume de substance grise et TR dans les tâches même catégorie imagée et verbale (analyses après correction pour petit volume (SVC))	140
Tableau 5. Amorces et cibles utilisées pour la tâche Implicat.	152

Abréviations

BA : aire de Brodmann

CPF : cortex préfrontal

CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral

CPFVL : cortex préfrontal ventrolatéral

DFT : démence fronto-temporale (forme comportementale)

ETr : écart-type relatif

EEG : électroencéphalographie

IRM : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MA : maladie d'Alzheimer

PET : tomographie par émission de positons

PSP : paralysie supranucléaire progressive

RTA : régions temporeles antérieures

R : *related* (amorce reliée)

SG : substance grise

U : *unrelated* (amorce non reliée)

TMS : *transcranial magnetic stimulation* ; stimulation magnétique transcrânienne

TR : temps de réponses

VBM : *voxel-based morphometry* ; morphométrie basée sur le voxel

Résumé :

La catégorisation est un ensemble d'opérations mentales qui permettent de classer les objets et les événements. C'est un processus crucial pour de nombreuses situations, telles que la survie dans le monde animal, l'apprentissage chez l'enfant, ou encore le raisonnement abstrait et la résolution de problèmes. Les patients ayant des lésions du cortex préfrontal présentent des difficultés pour les tâches de catégorisation, et l'existence de ces difficultés est corrélée au handicap fonctionnel de ces patients.

Dans une première partie, nous avons mis au point une tâche de catégorisation adaptée pour l'utilisation chez le patient, intitulée SimiCat. A l'aide de cette tâche, nous avons précisé les difficultés de catégorisation des patients et montré que les erreurs de type différenciations sont spécifiques des patients frontaux. La tâche SimiCat présente une très bonne valeur diagnostique pour distinguer les patients ayant une démence fronto-temporale de ceux ayant une maladie d'Alzheimer.

Dans une deuxième partie, nous avons utilisé l'IRM fonctionnelle pour préciser les bases cérébrales de deux processus clés pour la catégorisation : l'abstraction et la détection de similitudes. Nous avons montré que l'abstraction repose sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, alors que la détection de similitudes repose sur le cortex préfrontal ventrolatéral bilatéral. A l'aide de la morphométrie basée sur le voxel, nous avons montré que la variabilité des performances de catégorisation des sujets sains était corrélée au volume de la portion antérieure du gyrus temporal moyen et inférieur droit, avec un gradient postéro-antérieur selon le niveau d'abstraction de la catégorisation.

Dans une troisième partie, nous avons mis au point une tâche de double amorçage sémantique que nous utiliserons pour étudier les processus de catégorisation automatique chez les patients ayant des lésions frontales et temporales.

A partir de ces résultats, nous proposons un modèle d'organisation cérébrale pour la catégorisation, reposant sur les régions temporales antérieures, le cortex préfrontal ventrolatéral bilatéral et dorsolatéral gauche. Nos résultats permettent également de mieux comprendre les déficits de catégorisation des patients, ce qui permettra d'adapter leur prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Mots clés : [catégorisation ; démence fronto-temporale ; cortex préfrontal ; région temporale antérieure ; similitude ; abstraction ; IRMf ; VBM ; amorçage sémantique]

Cerebral bases of categorization in healthy volunteers and brain-injured patients

Abstract: Categorization is a set of mental processes that allow classifying objects and events. It is crucial in various contexts such as survival in animals, concept learning in children, abstract reasoning and problem solving. Patients with brain lesions involving the prefrontal cortex are impaired in categorization tasks. Categorization impairment correlates with functional autonomy in dementia.

In the first part, we have developed a task, named SimiCat that we designed in order to assess categorization abilities in patients. With the help of this task, we showed that differentiation errors are specific of frontal patients. The SimiCat task has a good diagnostic value to distinguish behavior variant Frontotemporal dementia from Alzheimer disease.

In the second part, we assessed the brain correlates of categorization. With functional MRI, we showed that abstraction involves the left dorsolateral prefrontal cortex, while similarity detection involves bilateral ventrolateral prefrontal cortex. With voxel-based morphometry we

showed that variability in categorization performances correlates with the volume of the right anterior temporal lobe, with a caudo-rostral gradient according to abstraction.

In the third part, we developed a double priming task that we will use to assess automatic categorization processes in patients with temporal and frontal lesions.

Based on these results, we propose a model of brain organization for categorization. This model involves both anterior temporal lobes, as well as bilateral ventrolateral and left dorsolateral prefrontal cortices. Our results also contribute to a better understanding and management of patients suffering from categorization deficits.

Keywords : [categorization ; frontotemporal dementia ; prefrontal cortex ; anterior temporal lobe ; similarities; abstraction; fMRI; VBM; semantic priming]