Le neurofeedback : technique expérimentale de traitement des maladies neurologiques cognitives

Alexandre Pouch

▶ **To cite this version:**

Alexandre Pouch. Le neurofeedback : technique expérimentale de traitement des maladies neurologiques cognitives. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01907769

HAL Id: dumas-01907769

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01907769

Submitted on 29 Oct 2018

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

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 OCTOBRE 2018

PAR

Mr POUCH ALEXANDRE

Né le 22/02/1993 à MONTREUIL (93)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LE NEUROFEEDBACK : TECHNIQUE EXPERIMENTALE DE TRAITEMENT DES MALADIES NEUROLOGIQUES COGNITIVES

THESE ARTICLE

JURY :

Président : Pr Alain NICOLAY

Membres : Pr Véronique ANDRIEU
Dr Gil D'ORSO

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Alain Nicolay, *Maitre de Conférence en Chimie Analytique, Qualitologie Nutrition à la faculté de pharmacie de Marseille*.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous ayant eu comme professeur dès ma deuxième année de pharmacie et pour votre disponibilité auprès de nous, étudiants, je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma profonde gratitude en vous nommant à la présidence de ce jury.

A Madame le Docteur Véronique Andrieu, *Maitre de Conférence en Pharmacie Galénique à la faculté de pharmacie de Marseille*

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Vous êtes à mes yeux un des professeurs marquants de mon cursus dont je me souviendrai. Il était normal que je vous propose d'être ma directrice de thèse pour vous exprimer ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour votre implication dans la filière Industrie, votre disponibilité et vos relectures sur cette thèse. J'espère que nous resterons en contact dans les prochaines années.

Au Docteur Gil D'Orso, *Médecin généraliste à Calas*

Vous me faites l'honneur et la joie de participer au jury de cette thèse. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre aide et de m'avoir coaché depuis ma première année de médecine. Si j'en suis là, c'est en partie grâce à vous, veuillez y trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour m'avoir assisté durant toutes ces années.

Mes remerciements s'adressent également

Au Docteur Michel du Peloux, *Président Directeur Général chez Mensia Technologies*

Un grand merci pour avoir eu confiance en moi et de m'avoir pris sous votre aile, Michel. Vous êtes le premier à m'avoir tendu la main dans le milieu professionnel.

Au Docteur Louis Mayaud, *Vice-Président de la Recherche chez Mensia Technologies*

Je tenais à te remercier pour ton aide, ta gentillesse et d'avoir pris le temps durant mon passage chez Mensia de m'expliquer la science qui se cache derrière le Neurofeedback. Tu m'as transmis ta passion pour cette science.

Je dédie cette thèse

A ma grand-mère Manou,

Qui n'a pas pu, malheureusement, faire le déplacement aujourd'hui. J'ai une pensée toute particulière pour elle.

A Jean,

Qui me manque et que je n'ai pas assez côtoyé durant mon jeune âge. Je sais que tu es parmi nous, en ce jour et que tu veilles sur nous tous.

A la mémoire de mes grands-parents maternels Marie-Paule et Kléber,

Qui me manque et pour qui j'ai une pensée sincère et émue en ce jour. J'espère que vous êtes fiers de moi.

A mes Parents,

Maman et Papa, MERCI POUR TOUT. Sans vous, je n'en serai pas là, grâce à votre aide, votre soutien durant mes années d'études. Egalement de m'avoir épaulé dans les moments les plus difficiles et de doute. J'espère un jour réussir à élever mes enfants dans le même bonheur que vous l'avez fait pour nous, pour moi. Jour après jour, je me rends compte de la chance que j'ai de vous

Avoir à mes côtés. Je suis très fier d'être votre enfant.

A mon frère Guillaume et ma belle-sœur Clare,

Je vous remercie pour votre gentillesse et surtout d'avoir fait le déplacement depuis l'étranger et d'être là aujourd'hui. Vous comptez énormément pour moi.

Mon Oncle Jean-Charles et sa femme Christine,

Pour nos discussions philosophiques, vos conseils et votre soutien indéfectible. Je suis heureux de pouvoir partager ce moment avec vous.

A mes parrains, Laurent, Gérard et Sébastien,

Pour votre amour, votre présence et de vous être occupés de moi depuis mon enfance. Vous êtes mes deuxièmes parents. Je vous remercie pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises. Je suis fier aujourd'hui de pouvoir présenter cette thèse devant vous après toutes ces années.

A mon meilleur ami Aurélien,

Mon ami de toujours, mon frère. Que de souvenirs et de moments passés ensembles. Tu occuperas toujours une place importante dans ma vie et j'espère pouvoir te compter à mes côtés pendant de nombreuses années.

A ma binôme Estelle,

« Ratus », pour m'avoir supporté durant ces années d'études et ces nombreux TP, qui nous laisseront un souvenir impérissable en commun. Comment aurais-je fait sans toi, pour utiliser un microscope ou dessiner mess croquis en botanique.

A mes amis de promotion, Jeremy, Jean-Baptiste et Edrian,

Avec le souvenir des nombreux cours passés ensemble et de nos soirées.

A toutes les personnes présentes aujourd'hui et à toutes celles qui m'ont aidé dans ma vie : un grand MERCI.

Table des matières

I) AVANT PROPOS 11

II) LISTE DES FIGURES 12

III) LISTE DES TABLEAUX 14

IV) LISTE DES ABREVIATIONS 15

V) RESUME 16

VI) INTRODUCTION 17

CHAPITRE I : A LA GENESE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CERVEAU HUMAIN 19

I) Aux prémices de l'activité cérébrale : 20

1) Le cerveau humain 20
2) Retour sur les neurones : éléments principaux du cerveau 21
3) Déclenchement et conduction de l'influx nerveux au sein des neurones 23
a. Le dipôle neuronal 23
b. Le gradient de concentration au sein du neurone 24
c. Focus sur le Potentiel d'Action (PA) 25
d. La synchronisation temporale et spatiale des neurones 26

II) Aux prémices de l'EEG 29

III) Les différents rythmes cérébraux : 34

1) Rythme Delta δ 34
2) Rythme Thêta θ 34
3) Rythme alpha α 34
4) Rythme béta β 35
5) Rythme Gamma γ 35

IV) Pour résumer 37

CHAPITRE II : DE L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE A LA GENESE DU NEUROFEEDBACK 39

I) Dates historiques du Neurofeedback 40

II) Définition et présentation 48

III) Neurofeedback : une application de l'interface cerveau-machine 51

IV) Principe du Neurofeedback 52

V) Les protocoles de Neurofeedback 54

VI) Un regain d'intérêt scientifique pour le Neurofeedback ? 56

VII) Profil d'efficacité et de sécurité du Neurofeedback : 60

1) Preuves d'efficacité clinique 60

2) Efficacité à long terme 62

3) Effets indésirables liés à la pratique du Neurofeedback 66

CHAPITRE III : APPLICATION DU NEUROFEEDBACK DANS LES MALADIES NEUROLOGIQUES COGNITIVES 69

I) Dans le TDAH : 70

1) Focus sur le TDAH 70

a. Histoire 70

b. Présentation et épidémiologie 70

c. Symptomatologie 71

d. Le Diagnostic 72

e. Prise en charge et traitements actuels 72

f. Conclusion 74

2) L'application du Neurofeedback dans le TDAH : 75

a. Preuves d'efficacité dans le TDAH 75

b. Les protocoles utilisés dans le TDAH : 77

i. Protocole SCP 77

ii. Protocole SMR 78

c. Les méta-analyses les plus connues 79

d. Vers une personnalisation des protocoles ? 86

3) Neurofeedback vs Methylphenidate dans le TDAH 88

II) Autres pistes : 89

1) L'Épilepsie : 89

a. Présentation et épidémiologie 89

b. Quel est le niveau d'efficacité du Neurofeedback dans l'épilepsie ? 91

2) Troubles dépressifs 92

3) Troubles migraineux : 93

a. Présentation de la pathologie 93

b. L'application du Neurofeedback dans la migraine 93

III) Effet « neurofeedback » ou effet « placebo » ? : 95

1) Facteurs psychologiques 96

2) Facteurs situationnels 96

3) Facteurs motivationnels 97

4) Pour conclure sur l'effet placebo 97

IV) Limites du Neurofeedback : 99

1) Un déficit dans la littérature scientifique 99

CONCLUSION & DISCUSSION 103

REFERENCES 107

I) AVANT PROPOS

Le sujet du Neurofeedback reste encore méconnu à l'heure actuelle du grand public et auprès du corps médical. Ce sujet est quelque peu original pour une thèse de pharmacien. Cependant, au regard du climat actuel sur la place du médicament en France, où nous Français sommes réputés pour être parmi les plus grands consommateurs mondiaux si ce n'est les numéros uns, des approches non-médicamenteuses sont déjà présentes et ne demandent qu'à être développées. En tant que praticien de santé, il faut avant tout penser à la santé du patient. Le choix de ce sujet de thèse s'est fait suite à mes 13 mois passés dans une MedTech française, nommée Mensia Technologies, issue de l'INRIA (Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique) de Rennes.

A travers les connaissances que j'ai pu acquérir durant ces deux dernières années auprès de mes différentes rencontres et lectures, j'espère de part ce travail donner une ouverture sur cette technologie pour toutes les personnes qui s'y intéressent. L'image qu'elle peut avoir au sein de la profession médicale, pour ceux qui connaissent, est encore dégradée notamment expliquée par son utilisation « cavalière » par des personnes qui ne sont pas des soignants et ouvrent des cabinets en ville.

Le but de cette thèse est de montrer l'intérêt de l'utilisation de cette technique, bien qu'expérimentale, dans la prise en charge de troubles neurologiques et en quoi elle peut venir suppléer une médication.

II) LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Le Cerveau Humain 21
Figure 2 - Schéma neuronal 22
Figure 3 - Cortex cérébral 23
Figure 4 – Neurone pyramidal 23
Figure 5 - Illustration des pompes moléculaires 24
Figure 6 - Illustration d'un potentiel d'action (3) 26
Figure 7 - Interférence constructive d'ondes 27
Figure 8 - Synchronisation de 100 métronomes 28
Figure 9 - Équipement EEG 29
Figure 10 - Nomenclature des électrodes EEG (système 10-20), Jasper 1958 (12) 30
Figure 11 – Enregistrement d'un tracé EEG 31
Figure 12 – De la formation d'un dipôle électrique à son acquisition par l'électrode EEG (Crédit M.Bernard (14)) 32
Figure 13 - Enregistrement brut d'un EEG 32
Figure 14 - Transformée de Fourier (15) 33
Figure 15 - Réaction d'arrêt de Berger (9) sur les ondes alpha (credit M. Bernard (14)) 35
Figure 16 - Les rythmes corticaux en signal temporel (gauche) et spectre fréquentiel (droite) 35
Figure 17 - Caractéristiques des ondes cérébrales dans des pathologies 36
Figure 18 - Cartographie de Broadman 37
Figure 19 - Cartographie de Penfield 37
Figure 20 – Première page de l'article de G.Durup & A.Fessard 41
Figure 21 - Enregistrement EEG lors des expériences menées par G.Durup (GD) et A.Fessar 42
Figure 22 - Expérience de réaction d'arrêt de Berger 42
Figure 23 - Un chat durant les travaux menés par Sterman (25) 43
Figure 24 – Tracé EEG de l'un des chats dans l'expérience de Sterman (adapté de J.A Micoulaud-Franchi (33)) 44
Figure 25 - Étude de la toxicité du MMH sur les chats (Sterman (24)) 44
Figure 26 - Résultats de l'étude de Lubar & Shouse du Neurofeedback chez des enfants (adapté par J.A Micoulaud-Franchi) 46
Figure 27 - Thêta/Béta Ratio chez des enfants TDAH versus Control (Lubar et al. (18)) 47

Figure 29 - Feedback : puissant inducteur du comportement 49
Figure 28 - Exemples d'applications de l'ICM (Source Nature & INRIA) 51
Figure 30 - Principe du Neurofeedback 52
Figure 31 – L'essor de l'intérêt scientifique du Neurofeedback dans le Monde 56
Figure 32 - Statistiques Google France, Recherches « Neurofeedback » 58
Figure 33 - Statistiques Google France, Recherche "Neurofeedback" 58
Figure 34 - Neurofeedback & TDAH : un intérêt scientifique marqué 59
Figure 35 - Le système Dopaminergique 61
Figure 36 – TDAH et retard de myélinisation, P.Shaw et al. 2007 (43) 61
Figure 37 - Images obtenues par fIRM, coupe sagitale, étude de Lévesque et al. 2006 (45) ... 64
Figure 38 - Effets indésirables rapportés par les patients dans l'étude de Staufenbiel et al. (49) 66
Figure 39 - Symptomatologie du TDAH (Source HAS) 71
Figure 40 – Amplitude des niveaux d'ondes cérébrales, Poil et al. (59) 75
Figure 41 - Comparaison du niveau d'ondes thêtas enfants TDAH vs enfants sains, Skirrow et al. (60) 76
Figure 42 - Modulation du Theta/Alpha Ratio intra et intersession, Gevensleben et al. (61) .. 77
Figure 43 - Corrélation entre score clinique d'inattention et la modification du niveau d'ondes thêtas pariétal central. 78
Figure 44 - Effet du protocole SMR sur la vigilance et le sommeil, Arns (62) 79
Figure 45 - Résultats méta-analyse Sonuga et al. (adaptée de L.Mayaud) 81
Figure 46 - Résultats méta-analyse J.A Micoulaud-Franchi et al. 83
Figure 47 - Liste des études incorporées dans la méta-analyse de Cortese et al. (66) 84
Figure 48 - Sous-types de profils des ondes cérébrales chez des enfants TDAH, Clarke et al. (72) 86
Figure 49 - Les différents protocoles de Neuro et Biofeedback dans l'épilepsie, crédit JA Micoulaud Franchi et al. (73) 90
Figure 50 - Effets de l'entrainement de l'alpha par Neurofeedback sur la mémoire et exécution des tâches, Escolano et al. (77) 92
Figure 51 - Effet placebo du Neurofeedback ? Schabus et al., 2017 (83) 95

III) LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Fréquences des ondes cérébrales 34
Tableau 2 - Dates historiques du Neurofeedback 40
Tableau 3 - Les différents protocoles de Neurofeedback 55

IV) LISTE DES ABREVIATIONS

ADHD	Attention Deficit and Hyperactivity Disorder
AMM	Autorisation Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CVD	Canaux Voltages Dépendants
EEG	Électroencéphalogramme
EEGq	Électroencéphalogramme quantitatif
EMG	Électromyogramme
fMRI	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (functional Magnetic Resonance Imaging)
HAS	Haute Autorité de Santé
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
K+	Ion Potassium
mM	Mili Molaire
Na+	Ion Sodium
NASA	Administration Nationale Aéronautique et Spatiales (USA)
NFB	Neurofeedback
MMH	Monométhyhydrazine
PA	Potentiel d'Action
PE	Potentiel Evoqué
SMR	Rythme Sensori-Moteur
SNC	Système Nerveux Central
SCP	Potentiel corticaux lents (Slow Cortical Potentials)
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TBR	Thêta/Beta Ratio
TCC	Thérapie Cognitive Comportementale
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs

V) RESUME

Le Neurofeedback est une technique expérimentale d'entraînement cérébral non invasive qui découle des interfaces Cerveau-Ordinateur appelée BCI (Brain Computer Interface). Cette technique s'appuie sur la technologie de l'électroencéphalogramme (EEG), qui grâce à des électrodes placées à certains endroits du crâne, permet d'enregistrer l'activité cérébrale d'un individu. En fonction de l'activité cérébrale enregistrée, un feedback ou retour d'information en temps réel est renvoyé au sujet. Ce feedback peut se présenter sous la forme visuelle (via un écran) ou auditive (émission d'un son). Il s'agit d'un sous-type de Biofeedback qui en mesurant l'activité d'un organe (ici le cerveau d'où le préfixe « Neuro-») permet de la contrôler afin d'observer des bénéfices cliniques. Nous pouvons citer l'exemple de la cohérence cardiaque utilisée pour la gestion du stress.

Le but du Neurofeedback est de faire apprendre à un sujet de moduler son activité cérébrale et donc de corriger de possibles anomalies de cette dernière. On entend par moduler l'activité cérébrale, le fait de pouvoir la maintenir à un certain seuil. Ceci est rendu possible grâce au feedback en temps réel qui permet à l'individu de savoir si les tâches cognitives qu'elles effectuent sont bonnes ou non pour atteindre ce seuil. En s'entrainant à moduler et à contrôler son activité cérébrale, le sujet va pouvoir être capable au fil des séances de renforcer son activité cérébrale (capacité d'autorégulation) et donc d'observer des effets bénéfiques dans la vie de tous les jours.

Les applications du Neurofeedback se trouvent essentiellement dans des maladies neurologiques, avec notamment plusieurs études qui montrent un intérêt certain dans la prise en charge : des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), de l'épilepsie, des troubles dépressifs et des douleurs chroniques. On retrouve également des utilisations non médicales notamment dans le sport.

VI) INTRODUCTION

Pourriez-vous imaginer que l'on puisse soigner le cerveau sans médicament(s) ? Il existe une technologie appelée Neurofeedback qui, aujourd'hui a presque 100 ans et qui s'apprête à révolutionner les neurosciences. Tout a commencé en 1924 avec les travaux du Docteur Hans Berger, qui observe pour la première fois l'activité électrique du cerveau humain en posant des électrodes sur la tête de ses sujets. L'électroencéphalographie (EEG) était née. Depuis cette époque en découle des années de recherches et d'innovations scientifiques qui ont permis la naissance du Neurofeedback.

Le Neurofeedback est une technique de remédiation cognitive qui permet d'apprendre à un sujet d'autoréguler son activité cérébrale. En enregistrant son activité cérébrale via un EEG, un retour d'information en temps réel (appelé feedback) sur son activité, va lui permettre de pouvoir moduler et entraîner cette dernière.

Cette thèse est divisée en trois parties. La première partie traitera des bases neurophysiologiques du cerveau afin de comprendre d'où et comment est générée l'activité électrique de cet organe. Pour ce faire, nous partirons des bases de la cellule nerveuse jusqu'à une approche de l'organe en son ensemble. Nous aborderons ensuite les technologies d'acquisition et d'enregistrement de cette activité cérébrale, avec notamment un focus sur l'EEG. La seconde partie quant à elle, introduira la technique du Neurofeedback avec son histoire, son mode de fonctionnement et ses preuves d'efficacité. Enfin, la troisième et dernière partie présentera différentes utilisations du Neurofeedback dans des troubles neurologiques avec une attention particulière sur le TDAH et l'épilepsie.

CHAPITRE I : A LA GENESE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CERVEAU HUMAIN

I) Aux prémices de l'activité cérébrale :

1) Le cerveau humain

Afin de pouvoir mieux comprendre à quoi correspond un EEG, nous allons étudier la genèse de l'activité cérébrale en présentant dans cette première partie les bases de l'électrophysiologie. Le cerveau, centre du système nerveux, est à la base de diverses fonctions essentielles de notre organisme, telle que l'intégration d'informations extérieures (stimuli), le contrôle de la motricité mais également, l'homéostasie des fonctions internes (rythme cardiaque, pression artérielle, température corporelle, respiration…). Tout ceci en fait un organe complexe et vital du corps humain.

Le cerveau peut être divisé en différentes parties. Il est formé de 2 hémisphères (droite et gauche) qui sont réunis par le corps calleux (réseau de fibres) et le cervelet, responsable de l'équilibre. Chaque hémisphère est formé du lobe :

- Frontal : lieu du raisonnement, des fonctions du langage et de la coordination motrice dite volontaire.
- Pariétal : siège de la conscience du corps et de l'espace environnant.
- Occipital : responsable de l'intégration des messages.
- Temporal : centre des émotions, de la mémoire et de l'audition.

Sur une coupe différente, nous pouvons également discerner le :

- Cortex Cérébral : ou substance grise, correspond à la partie plus externe du cerveau. Il est responsable d'activités dites complexes : certains sens, le langage, la motricité volontaire et la mémoire.
- Cervelet : centre nerveux régulateur de la fonction motrice, il assure ainsi la régulation des activités musculaires, des mouvements volontaires et la tonicité de la posture et réflexes de l'équilibre.
- Système Limbique : une des parties les plus anciennes du cerveau, il est impliqué dans l'apprentissage de la mémoire, l'olfaction, le contrôle du système endocrinien avec la libération d'hormones, les comportements alimentaires et l'appétit, le système nerveux autonome qui contrôle les fonctions : respiratoire, digestive et cardiovasculaire.

- Tronc Cérébral : que l'on peut diviser en trois structures, le mésencéphale, le pont et le bulbe rachidien. Il contient des centres responsables du contrôle, de la respiration, de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine.

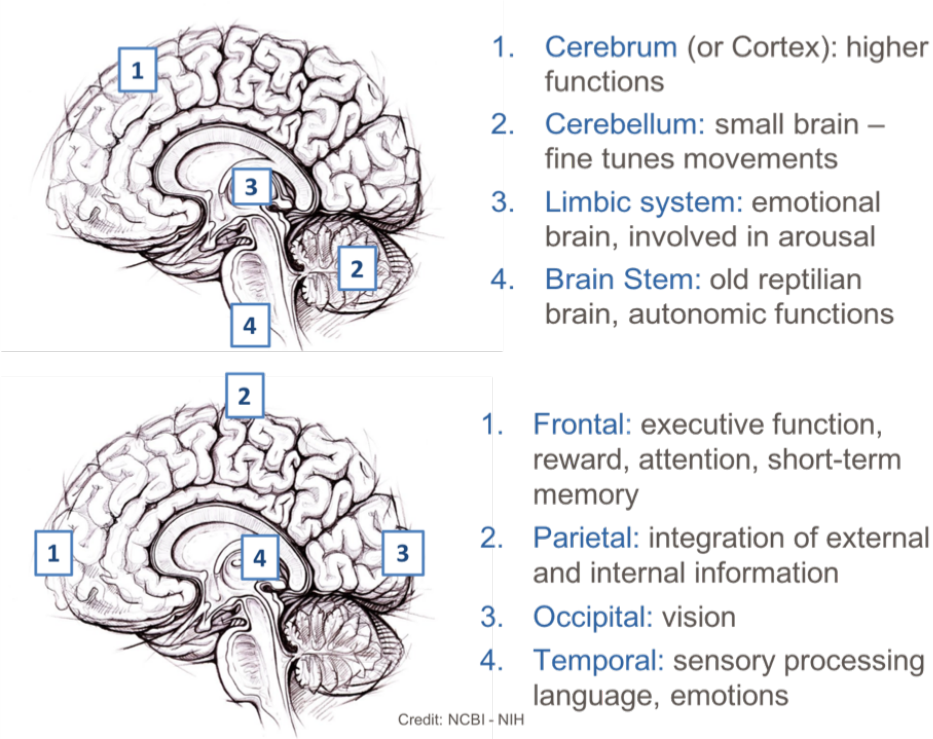


Figure 1 - Le Cerveau Humain

2) Retour sur les neurones : éléments principaux du cerveau

Le cerveau humain est composé de plus de 100 milliards de cellules nerveuses, appelées neurones. Les neurones sont des cellules hautement compartimentées anatomiquement et fonctionnellement. Sur le plan morphologique, on distingue le corps cellulaire également appelé soma (ou péricaryon) de forme et de diamètre très variables constituant la matière grise. On distingue deux types de prolongement sur ces corps cellulaires, qui sont :

- les dendrites, courtes et ramifiées, dont le diamètre diminue depuis le corps cellulaire vers la périphérie et qui représente généralement à leur surface des petites expansions, les épines dendritiques. Elles représentent des extensions afférentes où sont collectées les informations arrivant au(x) neurone(s).
- l'axone, unique, de diamètre constant, de longueur variable (pouvant mesurer jusqu'à plus d'un mètre), qui peut être recouvert d'une gaine de myéline ou non et qui se

termine par une arborisation constituant les boutons synaptiques qui participent à la formation des synapses. Les axones sont des extensions efférentes conduisant les influx nerveux générés vers d'autres cellules.

A cette compartimentation morphologique correspond une compartimentation fonctionnelle, conséquence directe de la composition moléculaire spécifique de chacun de ces territoires.

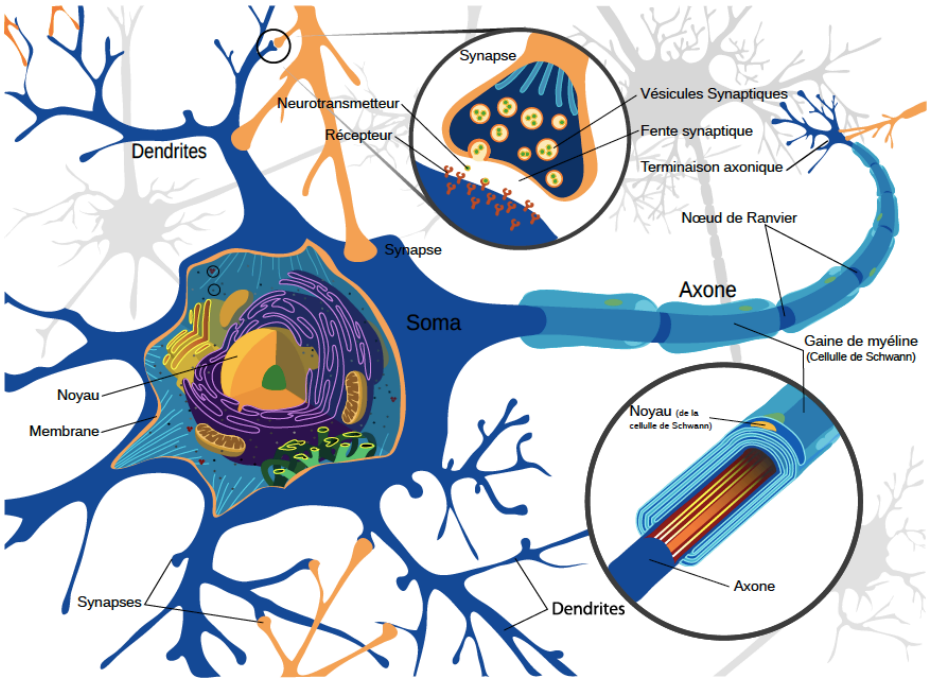


Figure 2 - Schéma neuronal

Les neurones sont connectés entre eux grâce aux synapses (disposées sur les dendrites) représentant l'unité fonctionnelle et structurale de connexion entre deux neurones. Il est important de rappeler que chaque neurone est composé de 1 000 à 10 000 terminaisons nerveuses constituant les synapses. On parle ainsi de réseau neuronal.

Une classification des synapses est possible, selon :

- le lieu où s'effectue la conduction de l'influx nerveux : on distingue les synapses axo-somatiques (entre les corpuscules de la fin du neurone et le soma d'un autre neurone) et les synapses axo-dendritiques (entre les corpuscules de la fin d'un neurone et les dendrites). Certaines sont excitatrices et d'autres, inhibitrices assurant ainsi la régulation de la transmission synaptique.

- le mode de fonctionnement : avec les synapses électriques (échanges ioniques bidirectionnels entre deux neurones), les synapses chimiques (libération de neurotransmetteurs) ou mixtes (électriques et chimiques). Les synapses chimiques représentent l'essentiel des synapses chez l'homme. Les synapses électriques sont essentiellement présentes chez l'embryon et au cours des premiers stades de développement puis, par la suite elles sont remplacées par les synapses chimiques.

La communication au sein de ce réseau se fait grâce à la transmission de l'influx nerveux de l'axone vers son extrémité où se trouve la synapse. Chaque neurone, par l'intermédiaire de ses synapses, va recevoir des informations des neurones environnants qu'il va intégrer et transmettre à son tour par le même processus. Cette transmission et intégration d'informations sont le résultat de processus chimiques et électriques.

3) Déclenchement et conduction de l'influx nerveux au sein des neurones

a. Le dipôle neuronal

Si on se focalise au niveau du cortex cérébral qui est une couche fortement repliée sur elle-même, de substance grise recouvrant les deux hémisphères. Au sein de cette structure, dans les petits plis du cortex, se trouvent les neurones pyramidaux qui sont organisés en couches parallèles et en colonnes corticales (de quelques centaines de microns) connectés entre eux grâce aux synapses. Chaque neurone présente un dipôle dû à une différence de charge électrique. Nous allons expliquer dans la partie ci-dessous l'origine de ce dipôle.

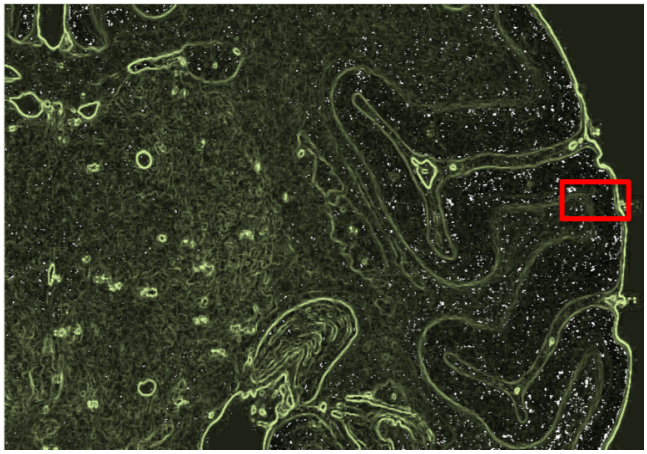


Figure 3 - Cortex cérébral

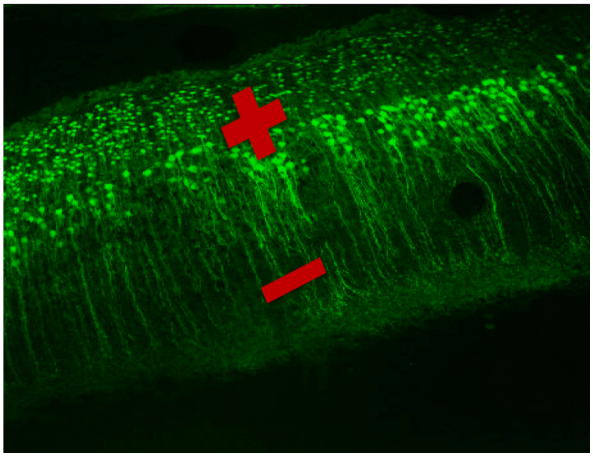


Figure 4 – Neurone pyramidal

Comme indiqué précédemment, les rôles principaux des neurones sont : la réception, le traitement et la transmission d'informations vers d'autres neurones. Cette transmission de l'influx nerveux dans la synapse se fait grâce à la libération au niveau local de substances chimiques (adrénaline, dopamine...), appelées médiateurs chimiques ou neurotransmetteurs. La membrane des neurones possède la propriété d'être excitable, expliquant ainsi la genèse de ces influx nerveux ou potentiels d'action. En effet, ces derniers sont la conséquence d'une variation transitoire, de l'ordre de 1 ms (1), de la répartition des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire du neurone.

b. Le gradient de concentration au sein du neurone

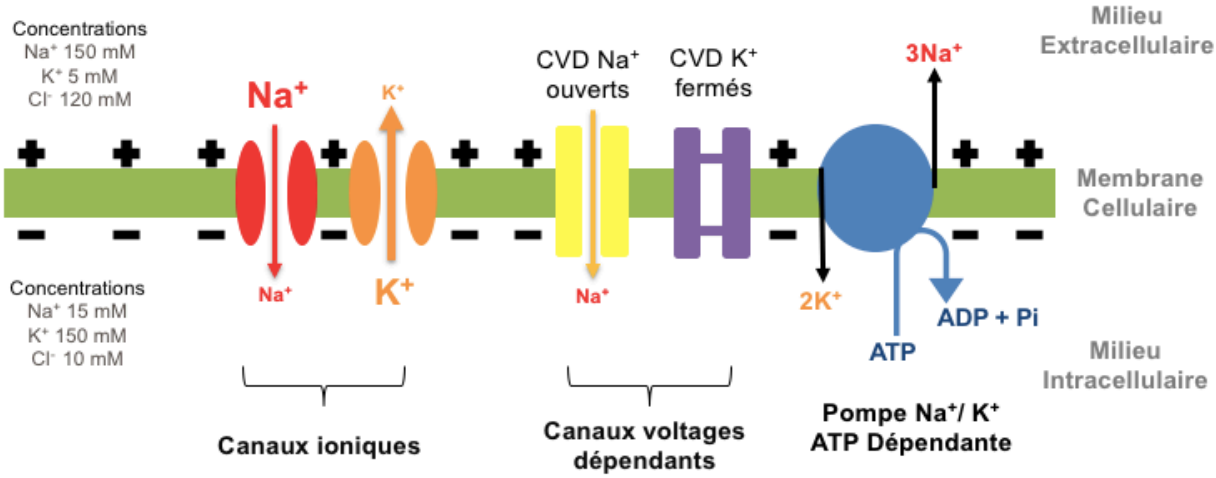


Figure 5 - Illustration des pompes moléculaires

Au sein de la cellule neuronale, il existe un gradient de concentrations en ions (principalement Na+, K+ et Cl-) entre les milieux extra- et intracellulaire. Sur la membrane cellulaire, se trouvent des protéines formant des pores qui sont des canaux ou pompes, impliqués dans le passage d'un milieu à un autre de ces ions, créant ainsi un potentiel transmembranaire. Ces canaux et pompes vont être sélectivement perméables à certains ions, expliquant le phénomène d'excitabilité cellulaire. Ainsi, on distingue les canaux ioniques sodiques (perméables au Na+) et potassiques (perméables au K+), les canaux voltages dépendants sodiques et potassiques (qui vont s'ouvrir en fonction du potentiel de membrane de la cellule) et enfin, la pompe Na+/K+ ATD dépendant. Cette pompe a été mise en évidence par les travaux du chimiste Jens Christian Skou (2) en 1957, ce qui lui a valu de recevoir le prix Nobel en 1997. Le rôle de cette pompe est d'expulser 3 ions sodium en milieu extracellulaire contre l'importation de 2 ions potassium en milieu intracellulaire, grâce à l'hydrolyse d'une molécule d'ATP.

C'est ainsi qu'il a pu être mis en évidence qu'à l'état de repos, une différence de potentiel d'environ -70mV existe entre le milieu intra (chargé négativement) et extracellulaire (chargé positivement), due à une différence de concentration ionique. Au repos, la membrane est quarante fois plus perméable au K+ qu'au Na+ (3), laissant ainsi les ions K+ à travers les canaux ioniques vers le milieu extracellulaire. Cette différence de potentiel ou de voltage est à la base de l'activité électrique des neurones. Mais c'est l'association de plusieurs neurones (où l'on ne dénombre pas moins de 6 millions de neurones par cm^2 dans le cortex cérébral) qui va permettre de former un plus gros dipôle par la sommation de tous les dipôles de chaque neurone.

c. Focus sur le Potentiel d'Action (PA)

Le flux des ions passant à travers les protéines transmembranaires (citées ci-dessus) va être responsable de dépolarisation, initiation du PA. Le mécanisme du PA a été découvert en 1952 par Hodgkin, Huxley et Katz (4) sur leurs travaux portant sur l'axone géant de calamar. Le prix Nobel de Médecine et Physiologie, leur sera décerné en 1963 pour leur découverte. Leurs travaux ont montré que les neurones reçoivent un bon nombre de stimulis et qui répondent à la loi du « tout ou rien ». Lorsque ces derniers provoquent une dépolarisation membranaire au-delà d'une valeur dite seuil, ils génèrent un potentiel d'action composé des phases suivantes :

- une phase ascendante correspondant à la dépolarisation où le potentiel membranaire passe de -60mV à +30/+40mV (1). Cette variation de potentiel est due à la perméabilité membranaire du Na+ qui est supérieure à celle du K+ (3), ayant pour conséquence une entrée massive de Na+ via les CVD dans le compartiment intracellulaire.
- une phase descendante ou repolarisation : la perméabilité au Na+ diminue (les CVD Na+ se ferment) devenant inférieure à celle du K+ (3) (les CVD K+ s'ouvrent) entrainant une sortie de K+.
- une phase d'hyperpolarisation due à une fermeture tardive des CVD K+. Le potentiel de membrane atteint une valeur (-90mV) inférieure à la valeur du potentiel du repos, -70mV (1).
- une phase post-hyperpolarisation permettant à la cellule de retrouver sa valeur de repos, soit – 70 mV (1) grâce aux canaux ioniques Na+ et K+.

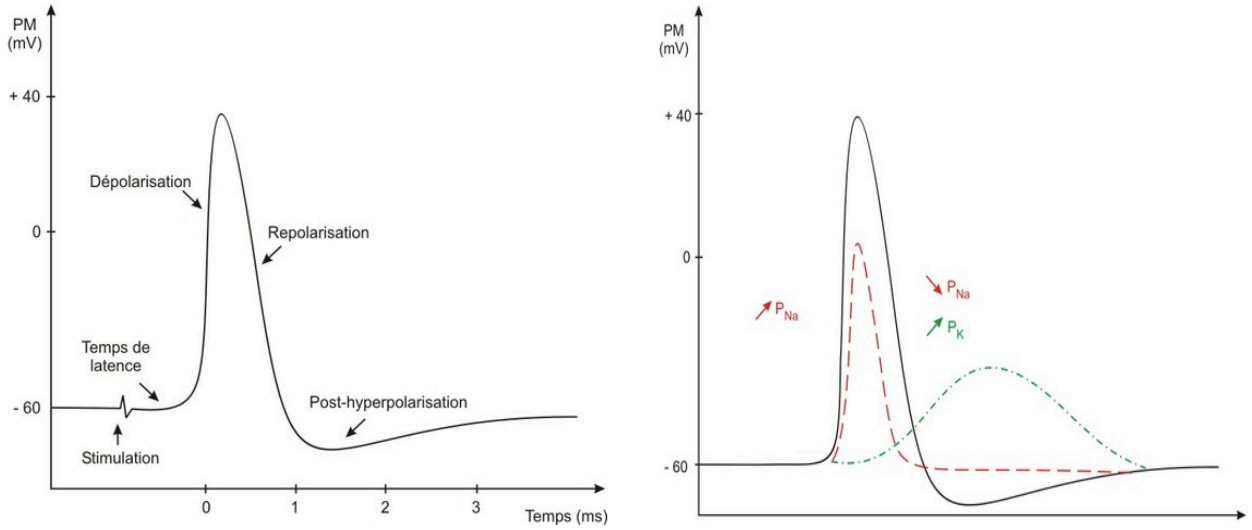


Figure 6 - Illustration d'un potentiel d'action (3)

Pour résumer :

Le différentiel de voltage entre la partie intra et extra cellulaire de la cellule nerveuse va permettre l'ouverture et la fermeture de certains des CVD permettant un changement de voltage au sein de l'axone. Lorsque ce potentiel membranaire va dépasser un certain seuil, un PA va être créé, dont sa durée est entre 2 et 3 millisecondes. Ce dernier va être conduit le long de l'axone du neurone via une conduction saltatoire sur les nœuds de Ravier (lieu où la gaine de myéline n'est pas présente sur l'axone) jusqu'à son extrémité où se situent les synapses. Une libération de NT s'effectue dans la fente synaptique pour venir se fixer sur les récepteurs du neurone post-synaptique. Il est à noter que selon le type de NT (excitateur ou inhibiteur) la réponse sera différente à travers l'activation de différents canaux ioniques qui vont augmenter ou diminuer le potentiel membranaire.

d. La synchronisation temporale et spatiale des neurones

Un élément important est la synchronisation des oscillations des neurones. Christof von der Malsburg (5) fut l'un des premiers (1980) à travailler sur la synchronisation temporelle de l'activité des neurones à la base pour expliquer les « problème de liaison ». Quelques années plus tard, en 1995, Andreas Engel, Wolf Singer et Paul Köning (6) publient un article appuyant les résultats du neuroscientifique Allemand par leurs expériences sur le chat.

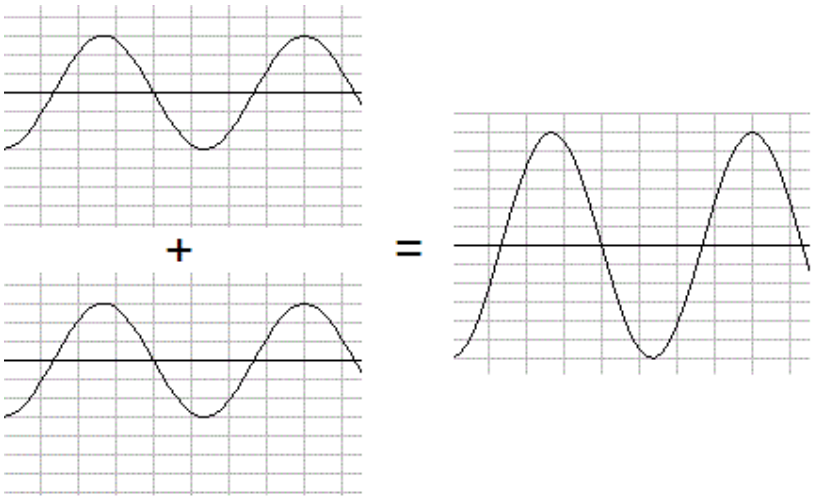
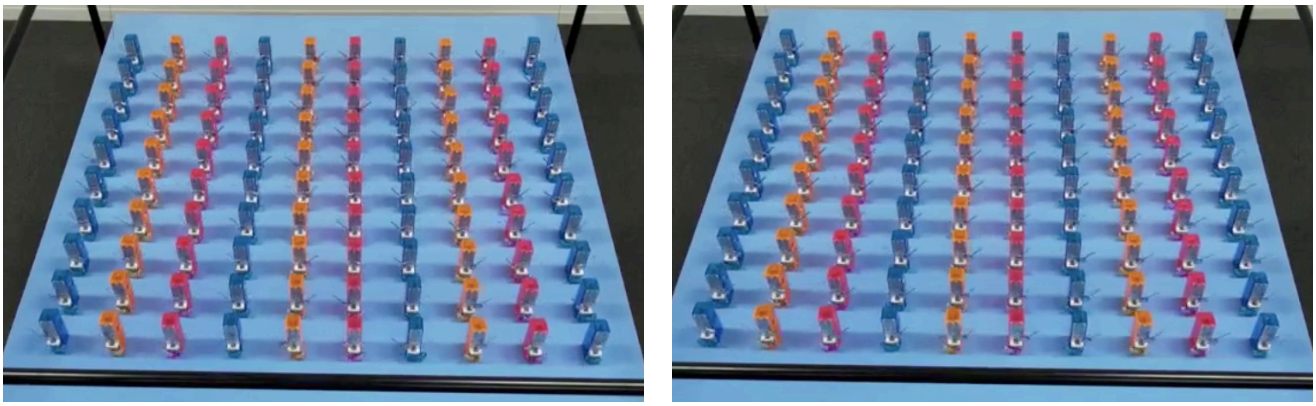


Figure 7 - Interférence constructive d'ondes

Comme nous avons pu le voir précédemment, chaque neurone forme un dipôle électrique. La sommation de plusieurs neurones va créer un dipôle plus important à l'origine d'oscillations ou ondes cérébrales. Ce sont ces dernières qui sont enregistrées lors d'un EEG. En effet, tous ces neurones étant connectés les uns aux autres vont venir s'activer en phase et réaliser le phénomène d'une interférence constructive permettant l'amplification de l'activité au niveau de certaines zones du cerveau.

Pour expliquer ces phénomènes de synchronisation (7) et d'interférence constructive, nous pouvons faire le parallèle avec la synchronisation spontanée de plusieurs métronomes, qui sont activés en antiphase (délais différents). Il faut remonter au 17^{e} siècle pour trouver les premiers travaux sur la synchronisation spontanée. En 1657, Christian Huygens montrera que deux horloges disposées sur une base commune mobile, se synchronisent au bout d'un certain laps de temps après avoir été en antiphase.

Il en est de même avec des métronomes placés sur une plaque mobile. Comme en témoigne l'expérience menée par les étudiants de l'Université de Saitama, où 100 métronomes sont disposés sur un support mobile et activés avec des laps de temps différents. Il est observé qu'au bout de 100 secondes, chaque métronome devient synchronisé sur la même phase et plus la fréquence est élevée, plus le système atteint l'équilibre rapidement.



T = 10s (métronomes en antiphase) *T = 100s (métronomes en phase)*

Figure 8 - Synchronisation de 100 métronomes

(Expérience menée par le laboratoire Ikeguchi – Université Saitama)

C'est ainsi que les neurones d'une certaine zone ou aire cérébrale vont venir s'activer en phase par ce mécanisme pour former de grandes oscillations cérébrales qui seront enregistrées lors d'un EEG. On parle de synchronisation temporelle et spatiale.

II) Aux prémices de l'EEG

Tout a commencé en 1875 par l'invention de l'électroencéphalographie Richard Canton (8) qui enregistrera la première activité cérébrale chez l'animal, en posant des électrodes d'un galvanomètre sur la surface du cerveau de ce dernier. Par la suite, en 1924, le psychiatre allemand Hans Berger (9) fut le premier à observer les oscillations électriques du cerveau humain, en posant des électrodes sur la tête de ses sujets pour mesurer les différences de potentiel. Ses travaux, à la base, étaient la recherche de traces d'activités mentales chez l'Homme, suite à une transmission de pensée qu'il a vécu avec sa sœur après une chute à cheval. Il donna le nom d'Électroencéphalogramme qui remplaça le terme d'Electro-cérébro-gramme, ce qui signifiait étymologiquement « électricité de ce qu'il y a sur le cortex ». Depuis cette date, très peu de choses ont changé dans la pratique de cet examen.

L'Électroencéphalogramme est un examen électrophysiologique du cerveau, non invasif, permettant de mesurer et d'enregistrer de manière amplifiée les ondes cérébrales (activité électrique du cerveau). Le résultat de cet examen se présente sous forme d'un tracé appelé électroencéphalogramme. Cette technique est utilisée quotidiennement à l'hôpital pour le diagnostic de maladies psychiatriques et neurologiques.
Mais comment cela fonctionne-t-il ? On va installer chez le patient un certain nombre d'électrodes (32 en général) sur son cuir chevelu. Ces électrodes sont reliées à un boitier, appelé électroencéphalographe et qui va retranscrire l'activité électrique cérébrale de manière amplifiée via un tracé, soit sur papier (rare) ou sur un ordinateur (pratique plus courante).

Figure 9 - Équipement EEG

La position des électrodes ne se fait pas de manière aléatoire. En effet, la majorité des EEG sont réalisés avec des électrodes disposées sur la surface crânienne via le système 10-20. Il s'agit d'un système reconnu au niveau international sur l'emplacement des électrodes EEG afin d'avoir une harmonie dans les enregistrements.

La standardisation du placement des électrodes EEG date de 1947 lors du premier congrès international sur l'EEG qui a eu lieu à Londres. Lors de ce congrès, il a été demandé au Dr Jasper d'établir des guidelines et des recommandations à ce sujet (10). L'année suivante, lors de la deuxième édition à Paris, sera présenté le système international 10-20 (11) qui sera adopté en premier lieu à des fins de recherches cliniques et lors de congrès, puis défini comme standard.

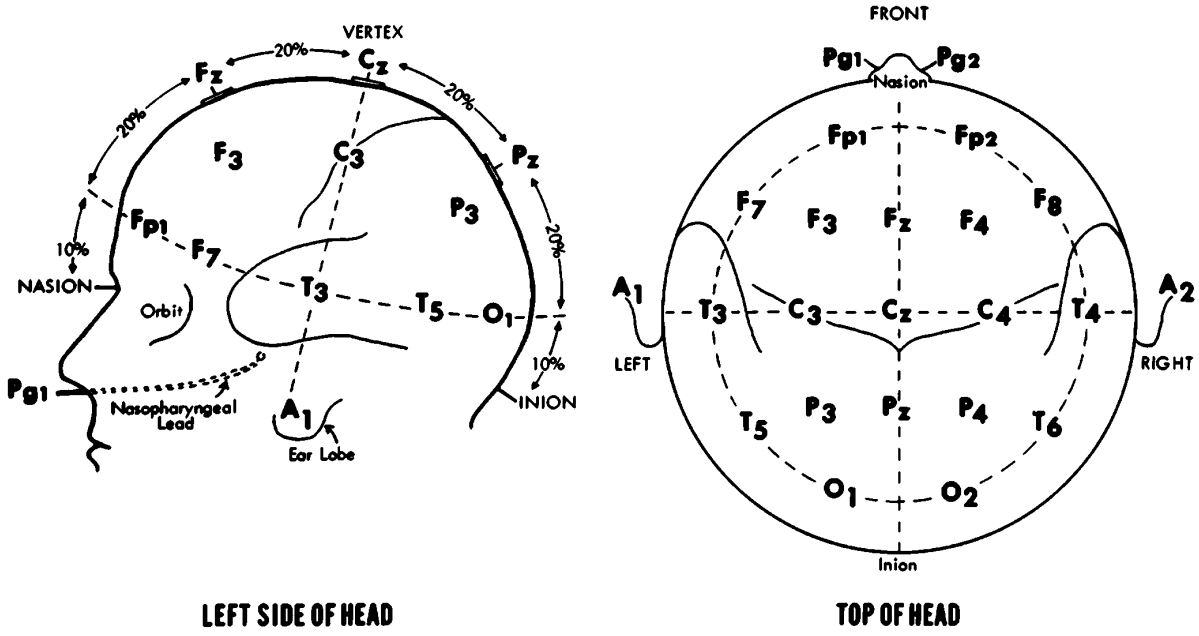


Figure 10 - Nomenclature des électrodes EEG (système 10-20), Jasper 1958 (12)

La nomenclature de Jasper (12) fonctionne ainsi : chaque électrode EEG possède une identification via une lettre et un numéro ou la lettre z.

- La lettre permet de renseigner sur la position de l'électrode par rapport aux régions cérébrales. C'est ainsi que les lettre F, T, C, P et O indiquent de manière respective les régions Frontale, Temporale, Centrale, Pariétale et Occipitale.
- Le numéro indique quant à lui si l'électrode est placée sur l'hémisphère droit (numéro pair) ou sur l'hémisphère gauche (numéro impair). La lettre z indique l'électrode qui est située sur la ligne médiane du crâne.

Quand on regarde un tracé EEG, chaque ligne correspond à la différence de potentiel enregistrée entre deux électrodes différentes exprimée en fonction du temps T(s). Par convention, une déflection vers le « haut » illustre un potentiel négatif tandis qu'une déflection vers le « bas » représente un potentiel positif.

A travers l'enregistrement des oscillations électriques du cerveau, l'EEG va venir mesurer les courants électriques que les potentiels ont émis. Il est intéressant de savoir que R. Ellul (13) a montré dans ses expériences que les signaux enregistrés lors d'un EEG proviennent en grande partie des potentiels post-synaptiques, qui génèrent un champ électromagnétique plus persistant que les PA.

De plus, un signal n'est observable qu'à la suite d'une activation simultanée de plusieurs neurones via le processus d'interférence, construction rendue possible avec la synchronisation spatiale et temporelle des neurones. En effet, l'activité électrique d'une seule cellule nerveuse ne pourra pas être acquise en raison d'un signal trop faible, voire néant, à la surface du crâne où se situent les électrodes.

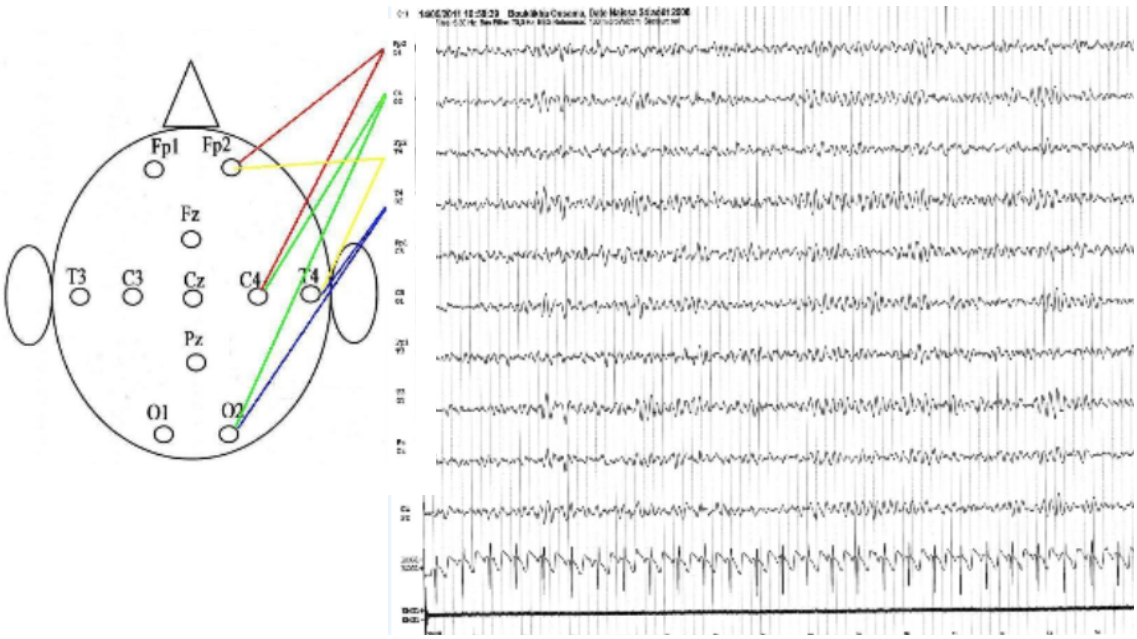


Figure 11 – Enregistrement d'un tracé EEG

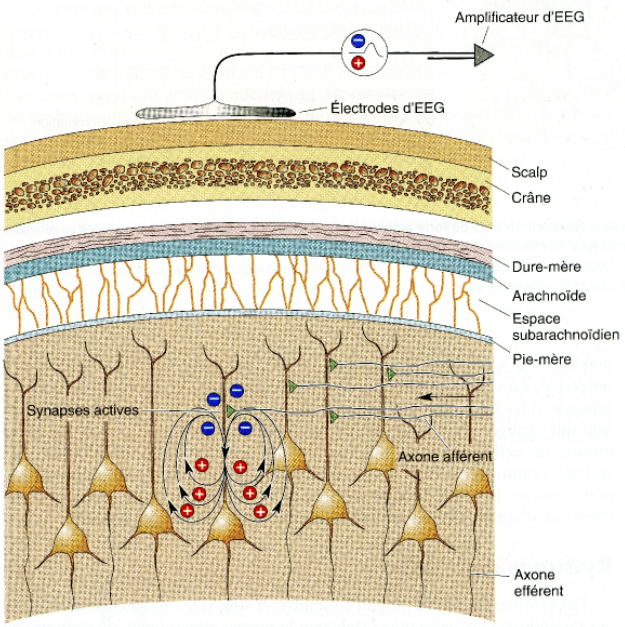


Figure 12 – De la formation d'un dipôle électrique à son acquisition par l'électrode EEG (Crédit M.Bernard (14))

Une des limites de l'EEG est de distinguer sur un tracé ce qui correspond à de l'activité cérébrale versus un artefact. Un artefact EEG est défini comme toute activité électrique n'émanant pas du cerveau. C'est ainsi que l'on distingue les artefacts physiologiques (générés par le corps du patient) et non physiologiques ou extraphysiologiques (générés par l'environnement et non le patient). Un exemple d'artefact physiologique peut être un mouvement musculaire (contraction de la mâchoire, hochement de tête…) tandis qu'une borne wifi, un objet en fer peuvent être à l'origine d'un artefact non physiologique. Les artefacts vont avoir un signal beaucoup plus important que l'activité cérébrale propre, c'est pourquoi, il est demandé au patient, lors d'un EEG, de rester calme, de ne pas trop bouger et d'éviter de serrer la mâchoire. Les clignements des yeux, quant à eux, ne peuvent pas être évités.

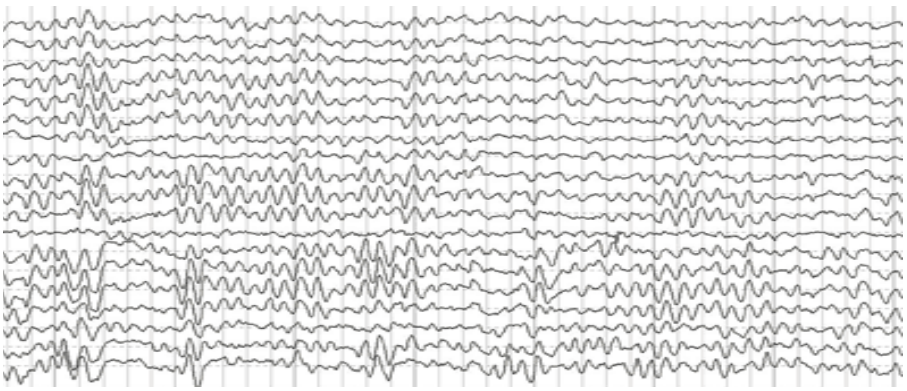


Figure 13 - Enregistrement brut d'un EEG

Ci-dessus, l'exemple d'un enregistrement « brut » d'un EEG difficile d'interprétation. Au cours de ses travaux (9), le Dr Berger s'est rendu compte que l'on pouvait découper les oscillations en bandes de fréquences permettant ainsi une meilleure interprétation des tracés. Pour cela, il s'est appuyé sur la célèbre transformée de Fourier (15), équation mathématique permettant de changer de domaine (du temporel au fréquentiel et vice-versa). En 1807, Joseph Fournier, célèbre mathématicien expose sa théorie : celle permettant de décomposer les ondes de toute nature en fonction de leur fréquence.

Il introduit ainsi la transformée de Fourier dont la définition est la suivante : « Tout signal périodique continu peut être représenté par une somme d'ondes sinusoïdales correctement choisies ». En d'autres termes, le signal est vu comme une combinaison linéaire d'ondes sinusoïdales élémentaires. La transformée de Fourrier permet de passer d'un signal temporel où l'amplitude est exprimée en fonction du temps T(s), à un spectre fréquentiel qui lui est exprimé en fonction de la fréquence f(Hz). Ces deux formulations, signal temporel et spectre fréquentiel sont équivalentes. Cette transformée permet de supprimer les fréquences indésirables (bruits) et ainsi de mieux discerner et analyser les différents rythmes corticaux que nous avons présentés ci-dessus. Il s'agit d'une relation réciproque. Il est possible de repasser au signal temporel via la transformée inverse de Fournier.

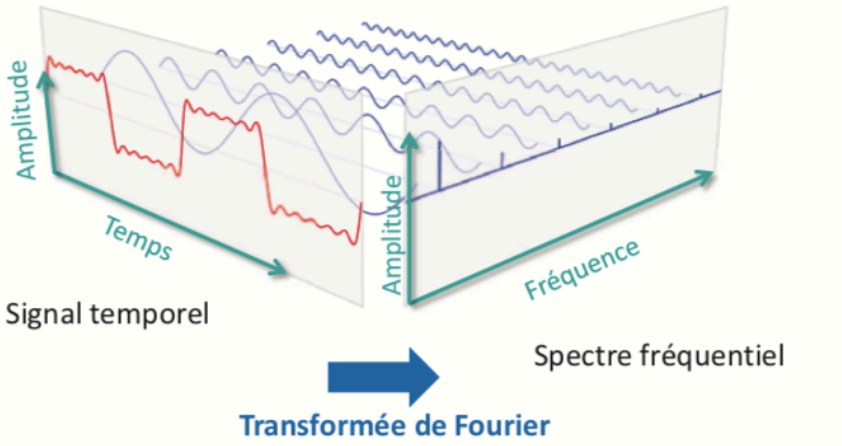


Figure 14 - Transformée de Fourier (15)

Ainsi, grâce à cette transformée, il est possible de diviser chaque signal en différentes bandes de fréquences (exprimées en Hertz Hz). Ces différentes bandes de fréquences permettent de distinguer différents types d'ondes cérébrales (16) ou rythmes corticaux, répertoriés dans le tableau 1.

III) Les différents rythmes cérébraux :

Ondes	Fréquences (Hz)
Delta (δ)	< 4Hz
Thêta (θ)	4-7 Hz
Alpha (α)	8-12 Hz
Beta (β)	13-25 Hz
Beta-1 ou SMR	13-16 Hz
Beta-2	17-25 Hz
Gamma (γ)	25-50 Hz

Tableau 1 - Fréquences des ondes cérébrales

1) Rythme Delta δ

Les ondes delta sont les ondes avec une fréquence inferieure à 4Hz. Elles sont caractéristiques du sommeil profond et du coma. Ce sont les dernières ondes qui sont produites par notre cerveau avant de mourir.

2) Rythme Thêta θ

Les ondes thêta ont une fréquence comprise entre 4 et 7Hz. Elles sont majoritairement observées au niveau des régions temporales et notamment lors d'un état d'endormissement (17). Ce rythme est associé à la mémoire et aux émotions.

3) Rythme alpha α

Ce fut le premier rythme identifié par Hans Berger en 1924. Le rythme alpha correspond à des ondes dont la fréquence est comprise entre 8 et 13 Hz. Elles proviennent essentiellement des régions occipito-pariétales et elles sont observées sur un état de veille diffus, c'est-à-dire : lorsque les yeux sont fermés. Elles sont aussi associées à un état de relaxation. Ce sont ces ondes qui sont notamment observées chez des sujets pratiquant la méditation.

A contrario, Berger a montré que ces ondes disparaissent lorsque les yeux sont ouverts, c'est le phénomène d'arrêt de Berger (9).

Figure 15 - Réaction d'arrêt de Berger (9) sur les ondes alpha (crédit M. Bernard (14))

4) Rythme béta β

Les ondes β sont des ondes dites rapides avec une fréquence comprise entre 13 et 25 Hz. Elles proviennent principalement des régions frontales et sont associées à un état d'activité normale avec yeux ouverts.

Les ondes β peuvent être divisées en 2 sous catégories qui sont les ondes Beta-1 ou SMR (pour Rythme Sensori-Moteur) et les ondes Beta-2.

5) Rythme Gamma γ

Les ondes gamma sont les ondes avec une fréquence supérieure à 25 Hz. Généralement elles oscillent entre 25 et 40 Hz. Il s'agit du seul type d'ondes qui sont présentes dans tout le cerveau. Elles sont associées à la conscience, c'est-à-dire le liage perceptif des différentes régions cérébrales.

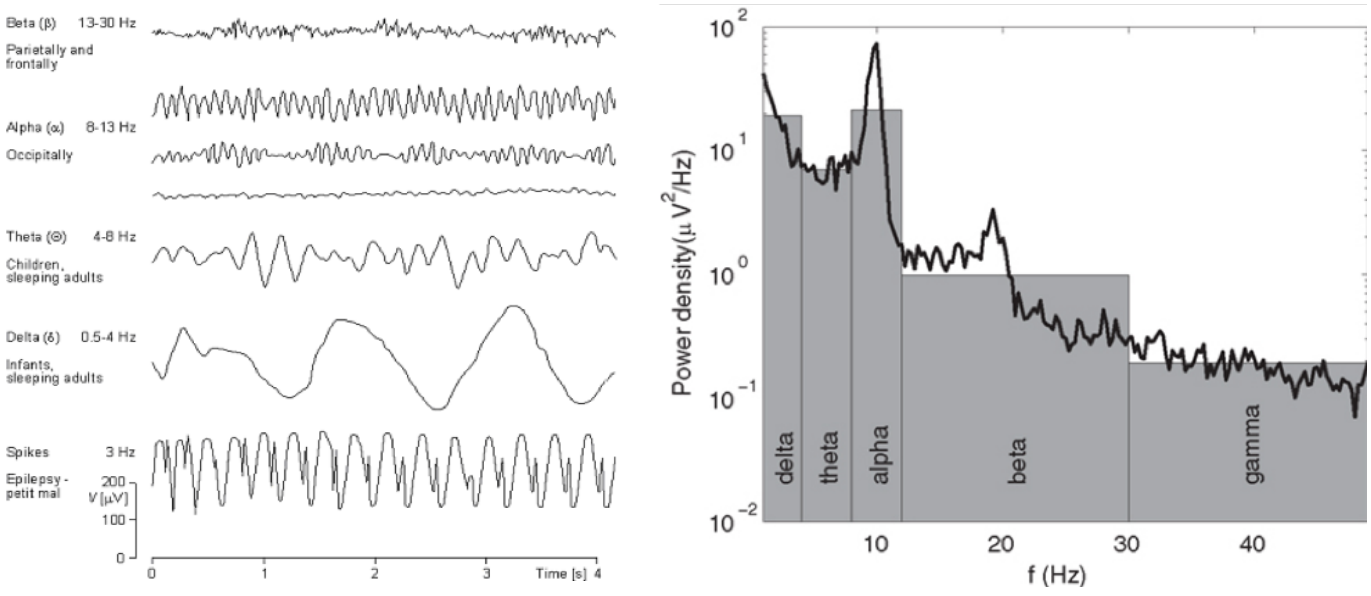


Figure 16 - Les rythmes corticaux en signal temporel (gauche) et spectre fréquentiel (droite)

Il est intéressant de voir que certaines maladies neurologiques sont associées à un défaut et/ou excès de ces rythmes corticaux. Par exemple, dans le cas d'un enfant atteint de troubles de l'attention, on observe une hyperactivité des ondes lentes (ondes téta) au niveau frontal (18). Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, une étude (19) a démontré en utilisant la technique qEEG (Électroencéphalogramme quantitatif), que le groupe Alzheimer (vs control) présentait un excès d'ondes lentes au niveau occipital associé avec une absence d'ondes rapides (ondes Beta) en frontal.

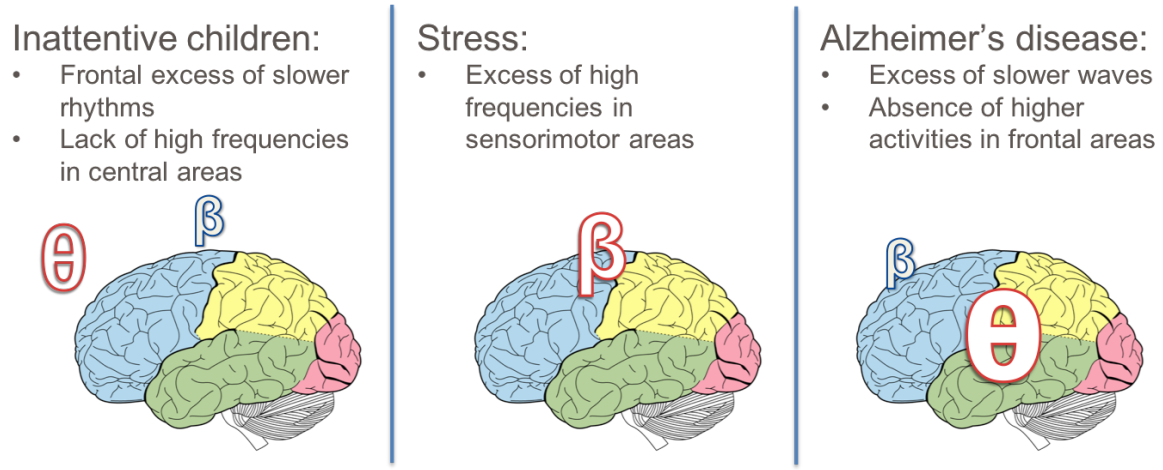


Figure 17 - Caractéristiques des ondes cérébrales dans des pathologies

Pour l'interprétation, deux informations sont importantes : la fréquence et l'amplitude des oscillations électriques du cerveau qui renseignent sur le niveau d'activité cérébrale. Les fréquences élevées (ou oscillations rapides) correspondent à une activité cérébrale. Les oscillations plus lentes, quant à elles, s'associent à un repos cérébral.

La position des électrodes sur la tête permet de donner des renseignements sur les différentes aires cérébrales. Les travaux menés par le neurologue Korbinian Broadmann en 1909 (20) ont permis d'établir la célèbre cartographie de Broadman (ou Aires de Broadman) permettant de distinguer 52 zones/aires cérébrales distinctes dont chacune est associée à une fonction particulière.

De plus, une autre cartographie fonctionnelle du cortex moteur, dite anatomique, a été établie par Wilfried Penfield (21) en 1954. En effet, les expériences de stimulation corticale du neurochirurgien, lors d'opérations chez des patients épileptiques, lui ont permis de se rendre

compte qu'en stimulant certaines zones du cerveau, des souvenirs réapparaissaient chez les patients opérés.

Lors de l'analyse de l'EEG, nous pouvons nous intéresser à ces deux cartes en commençant par une analyse de la partie la plus centrifuge grâce à la carte anatomique de Penfield. Une étude plus en profondeur est possible avec la carte fonctionnelle de Broadmann.

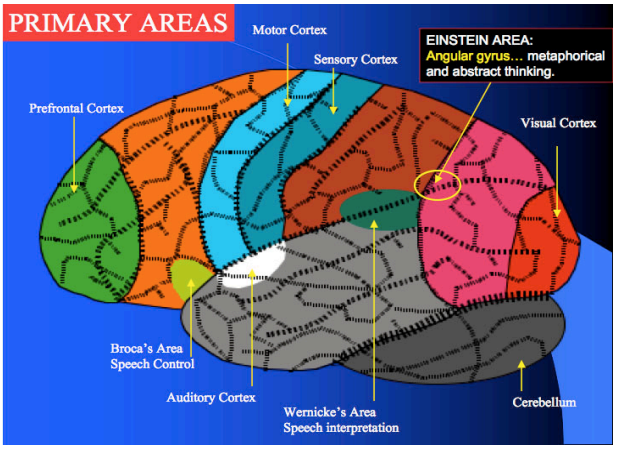


Figure 18 - Cartographie de Broadman

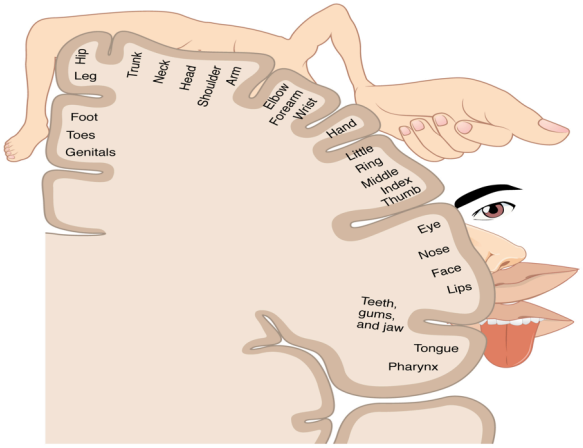


Figure 19 - Cartographie de Penfield

En combinant les informations des fonctions cérébrales (avec leur activation et désactivation) avec la typologie du cerveau, on est en mesure de pouvoir observer le fonctionnement cérébral. En effet, la plupart des analyses sont faites dans le domaine temporel ou spectral par rapport à des zones spécifiques du cerveau. A ce jour, l'EEG représente le meilleur outil pour mesurer l'activité cérébrale en temps réel.

IV) Pour résumer

Les neurones étant interconnectés et en réseaux, une sommation des dipôles de chaque neurone est réalisée, permettant d'observer et d'enregistrer de l'activité cérébrale par la technique de l'EEG. Nous pouvons parler d'analyse de l'EEG lorsqu'une analyse par bande de fréquences (cf tableau 1) est réalisée en plus de l'analyse topologique. Une analyse plus poussée peut être effectuée en se concentrant sur des aires spécifiques du cerveau. C'est ainsi qu'il a pu être observé que dans certaines pathologies, un excès ou un défaut de certaines ondes par rapport à des sujets sains.

CHAPITRE II : DE L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE A LA GENESE DU NEUROFEEDBACK

I) Dates historiques du Neurofeedback

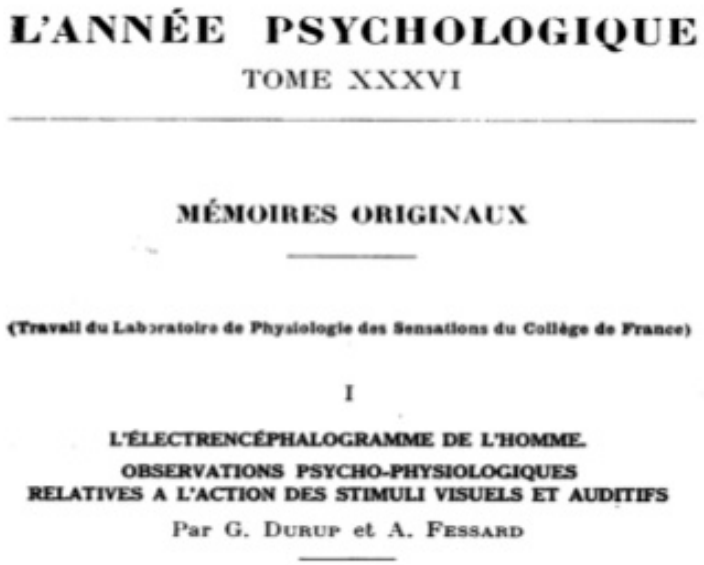
Ci-dessous, un tableau résumant les dates clés dans l'histoire de l'origine du Neurofeedback.

Année	Évènement	Auteur(s)	Publication(s)
1924	Découverte de l'EEG	H. Berger	(9)
1935	Premier contrôle autorégulé de l'activité cérébrale	G. Durup & A. Fessard	(22)
1958	Premier contrôle des ondes alpha	J. Kamiya	(23)
1966	Premier contrôle du potentiel évoqué (PE)	Dale W. McAdam	(24)
1969	Premières preuves cliniques chez l'animal du NFB : réduction des crises d'épilepsie	M.B. Sterman	(25)
1970	Modification de la plasticité cérébrale	M.B. Sterman	(26)
1972	Création du premier protocole de Neurofeedback (SMR)	M.B. Sterman	(27)
1974	Mise en relation entre la plasticité cérébrale et les bénéfices cliniques	M.B. Sterman	(28)
1976	Première expérimentation du NFB chez des patients TDAH	J.F. Lubar & M.N Shouse	(29) (30)
1991	Mise en évidence d'un excès des ondes thêta et déficit des ondes béta chez des enfants TDAH	J.F. Lubar	(18)
1995	Plasticité cérébrale et les changements cliniques en utilisant NFT dans ADHD	J.F. Lubar	(31)

Tableau 2 - Dates historiques du Neurofeedback

Le Neurofeedback découle de la découverte de l'EEG suite aux travaux de Hans Berger (9) qui à la base, s'intéressait au lien entre l'activité cérébrale et ce qu'il y avait dans la tête de ses sujets. Et non ce qu'il y avait sur le cortex comme le premier terme Electro-cérébro-gramme signifiait.

Les premiers travaux des psychophysiologistes, qui étaient français, exploraient le lien entre l'aspect physiologique et l'aspect psychologique. Ce qui a abouti au papier de Gustave Durup et Alfred Fessar (22) en 1935, qui s'intéressaient à la réaction de l'EEG soumis à différents stimulis visuels. Cet article correspond en quelque sorte à l'Acte de Naissance du Neurofeedback.



L'ANNÉE PSYCHOLOGIQUE

TOME XXXVI

MÉMOIRES ORIGINAUX

(Travail du Laboratoire de Physiologie des Sensations du Collège de France)

I

L'ÉLECTRENCÉPHALOGRAMME DE L'HOMME.
OBSERVATIONS PSYCHO-PHYSIOLOGIQUES
RELATIVES A L'ACTION DES STIMULI VISUELS ET AUDITIFS

Par G. DURUP et A. FESSARD

Figure 20 – Première page de l'article de G.Durup & A.Fessard
(Crédit : JA Micoulaud-Franchi)

Dans leurs travaux, les deux psychophysiologistes décrivaient leurs activités cérébrales (grâce à l'EEG) couplées à ce qu'il y avait « dans leurs têtes », c'est à dire à quoi ils pensaient au même moment. C'est de cette manière qu'ils sont arrivés à la conclusion que les états mentaux peuvent déterminer le type d'activité cérébrale que l'on mesure. En effet, en s'appuyant sur la réaction d'arrêt de Berger (9) sur les ondes alpha (en ouvrant les yeux, les ondes alpha disparaissent), ils ont montré dans leur propre cas, qu'en donnant une information au sujet, on peut leur faire apprendre à découper l'attention sélective permettant de créer une réaction d'arrêt d'alpha.

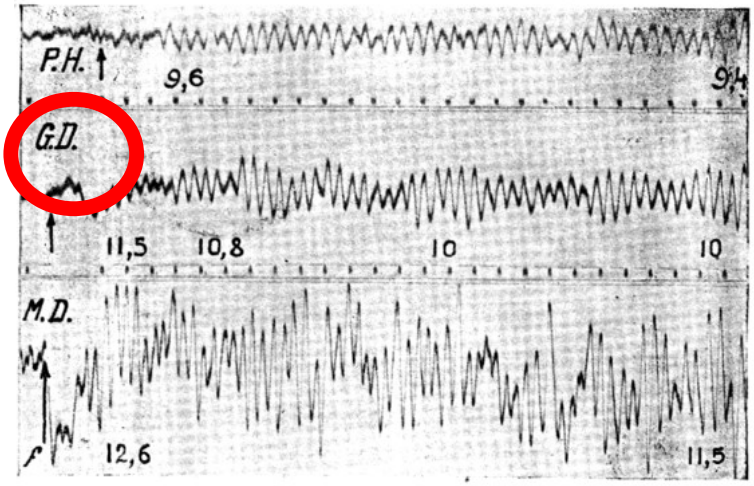


Figure 21 - Enregistrement EEG lors des expériences menées par G.Durup (GD) et A.Fessar

En ayant les yeux fermés et en se concentrant fortement, ils arrivent à faire disparaitre ces ondes sans même ouvrir les yeux. Ceci montre bien qu'il est possible de conditionner l'activité cérébrale en donnant une information (ou feedback) au sujet en temps réel sur son activité cérébrale.

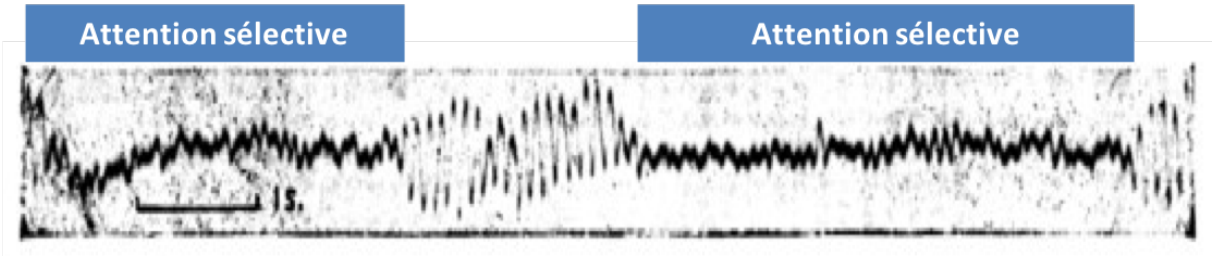


Figure 22 - Expérience de réaction d'arrêt de Berger

La figure ci-dessus (Figure 22), montre une portion d'enregistrement chez un sujet qui a gardé les yeux fermés tout au long de l'enregistrement. L'expérience consistait à alterner de manière assez rapide des phases d'attention auditive et visuelle, provoquant ainsi une réaction d'arrêt de Berger. Cette publication scientifique fut la première a démontré que l'humain était capable de moduler son activité cérébrale.

En 1958, le Japonais Joe Kamiya va reprendre les bases des travaux menés par Durup & Fessar sur les ondes alpha. Il étudie les changements de conscience associés aux variations des ondes alpha chez l'humain. Il publiera le fruit de ses recherches en 1968 (23) où il démontre que les sujets qui ont pris part à l'expérience étaient capables d'une part, d'indiquer ou non si leur EEG possédait des ondes alpha et d'autre part, de supprimer ce rythme alpha à l'aide d'un feedback

auditif qui leur permettait d'indiquer ou non la présence de ces mêmes ondes. Ceci démontre que nous sommes capables de contrôler notre rythme alpha, comme nous pouvons le voir de nos jours avec toutes les techniques de relaxation, méditation et gestion du stress. En parallèle, Dale Wale McAdam publie en 1966 un article sur le contrôle des potentiels évoqués (24).

Une des publications majeures dans le domaine du Neurofeedback est l'œuvre de Barry Sterman et de son équipe (25). Il s'agit de la première preuve clinique d'efficacité du Neurofeedback. A la base, Sterman s'intéressait au conditionnement de l'activité cérébrale chez les chats. En s'appuyant sur le conditionnement classique de Pavlov (32), il récompensait les chats en temps réel en leur donnant du lait si leur activité cérébrale était modulée de la manière souhaitée par les chercheurs. C'est ainsi qu'il démontrera qu'il est possible d'apprendre à des chats de conditionner leur activité cérébrale, notamment les rythmes SMR.

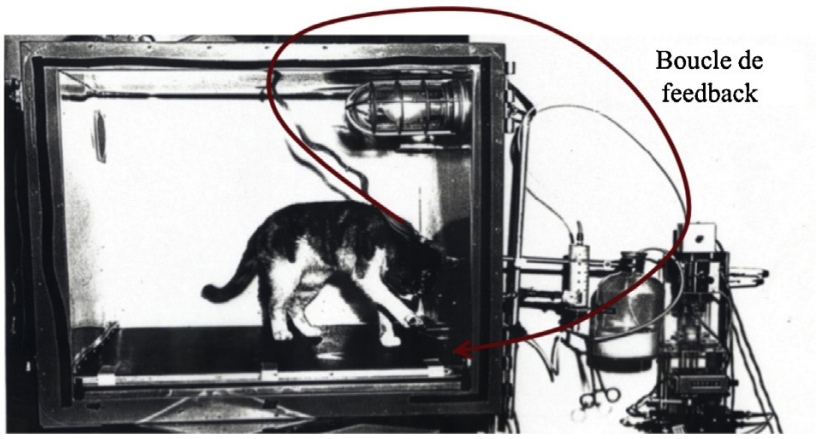


Figure 23 - Un chat durant les travaux menés par Sterman (25)

Comme le montre la figure 23, à chaque « bouffée d'activité SMR », le chat était récompensé par un « feedback positif ». Ce qui est intéressant dans ces travaux, c'est que chaque chat de l'expérience était recomposé pour des comportements différents et pourtant ces derniers avaient le maximum d'effets sur l'activité cérébrale (activité SMR). Cela prouvait bien que chacun de ces chats avait trouvé l'activité psychomotrice qui avait le plus d'efficacité pour obtenir l'effet physiologique d'intérêt. C'est d'ici que vient l'origine du Neurofeedback, basé sur le conditionnement opérant. En adoptant des taches différentes, l'activité cérébrale des chats était entrainée de manière tout aussi efficace. En revanche, il est à noter que rien ne prouve que si chaque chat avait adopté la même stratégie, les effets sur leur activité cérébrale auraient été la même, voire même un effet physiologique moins important.

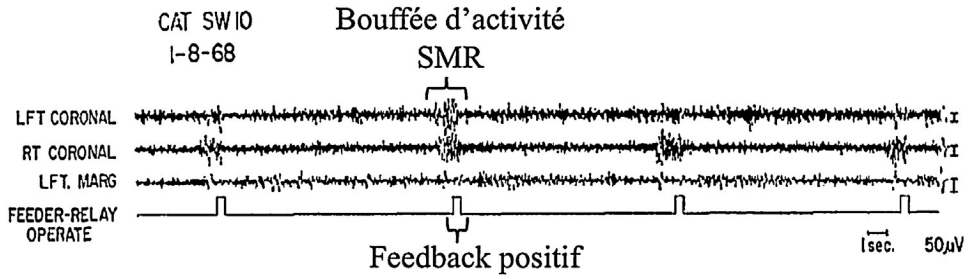


Figure 24 – Tracé EEG de l'un des chats dans l'expérience de Sterman (adaptée de J.A Micoulaud-Franchi (33))

En parallèle de ses travaux sur le conditionnement des chats, Sterman décida de tester la toxicité du Monométhyhydrazine (MMH), qui était le carburant utilisé par la NASA pour faire décoller les fusées spatiales. Il y avait une grande campagne dans les années 70 de la part des États-Unis via la NASA d'aller sur la Lune et de conquérir l'espace. Ce MMH était reconnu pour être un agent pro-convulsivant à l'origine de violentes crises d'épilepsie. Pour tester la toxicité et l'effet épileptogène de ce carburant, Sterman utilisa des chats. Il incorpore dans la cohorte des animaux cobayes, les chats de sa première expérience, à savoir ceux qui avaient réalisé des séances de Neurofeedback (Groupe « SMR Conditioned »).

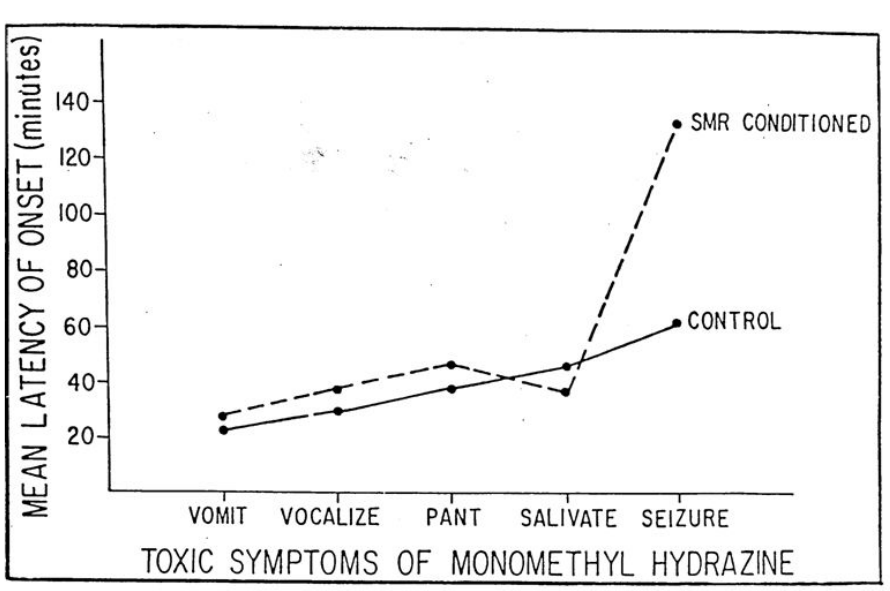


Figure 25 - Étude de la toxicité du MMH sur les chats (Sterman (24))

Des résultats plus qu'intéressants et inattendus sont trouvés par Sterman (cf figure 25). Il remarque que les chats ayant participé aux séances de Neurofeedback dans sa précédente expérience (groupe « SMR Conditioned ») présentent moins de crises épileptiques ou ont une

meilleure tolérance au MMH que les autres chats (groupe « Control ») (25). Cette expérience a permis de démontrer, de manière scientifique la première preuve clinique, que le contrôle de l'activité cérébrale, via la technique du Neurofeedback, pouvait être associé à des bénéfices cliniques.

Travaillant sur ces résultats, Sterman effectua la première expérience en 1972 chez une patiente épileptique pharmaco-résistante (27) (33). Il créa ainsi le premier protocole de Neurofeedback à savoir celui de l'entrainement des ondes SMR (initialement utilisé chez les chats). En 1974, Sterman publia les résultats de cette expérience dans l'épilepsie qui montre que cette patiente à travers le Neurofeedback, a réussi à contrôler voire faire disparaitre ses crises lors des séances de Neurofeedback (28) (33).

En parallèle de ces expériences et recherches sur l'épilepsie, un autre champ de la littérature scientifique va se développer dans la pathologie du TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité). En observant l'état de relaxation et la faible activité motrice des chats qui ont participé à la première expérience de Stermann, des chercheurs se sont demandés s'il était possible d'utiliser le Neurofeedback chez des enfants hyperactifs et atteints de troubles de l'attention. C'est ainsi qu'en 1976, Lubar & Shouse (29) vont pour la première fois tester le Neurofeedback chez l'enfant souffrant de TDAH. Ils appliquent le même protocole que dans le cas de l'épilepsie, à savoir celui d'entraînement des ondes SMR, qui rappelons le, correspond à des ondes cérébrales proches du rythme alpha. Augmenter ces ondes permet d'augmenter les capacités inhibitrices d'un individu.

Ils réalisent un protocole essentiel, puisqu'il s'agit de la première étude clinique du Neurofeedback chez l'enfant et dans la pathologie du TDAH. Dans leur étude, les deux chercheurs vont étudier l'effet associé de la médication avec l'entrainement du paramètre d'intérêt dans un sens inverse. C'est-à-dire, qu'ils vont commencer par une phase où ils vont augmenter ce paramètre d'intérêt (augmentation des ondes béta et diminution des ondes thêta), puis dans un second temps, faire l'inverse (diminution des ondes béta et augmentation des ondes thêta) avant de revenir au protocole initial (cf figure 26). Le but de cette succession de variations (augmenter, diminuer puis augmenter le feedback d'intérêt) est de savoir si on observe chez ces enfants un effet inverse au feedback initial avant de revenir à l'efficacité observée en premier lieu. Cette étude est essentielle pour deux points : le premier pour l'effet qui est observé dans

un sens puis dans l'autre en inversant l'entrainement du paramètre d'intérêt. Et le second, pour le contrôle, tout au long des sessions, de l'apprentissage de l'enfant.

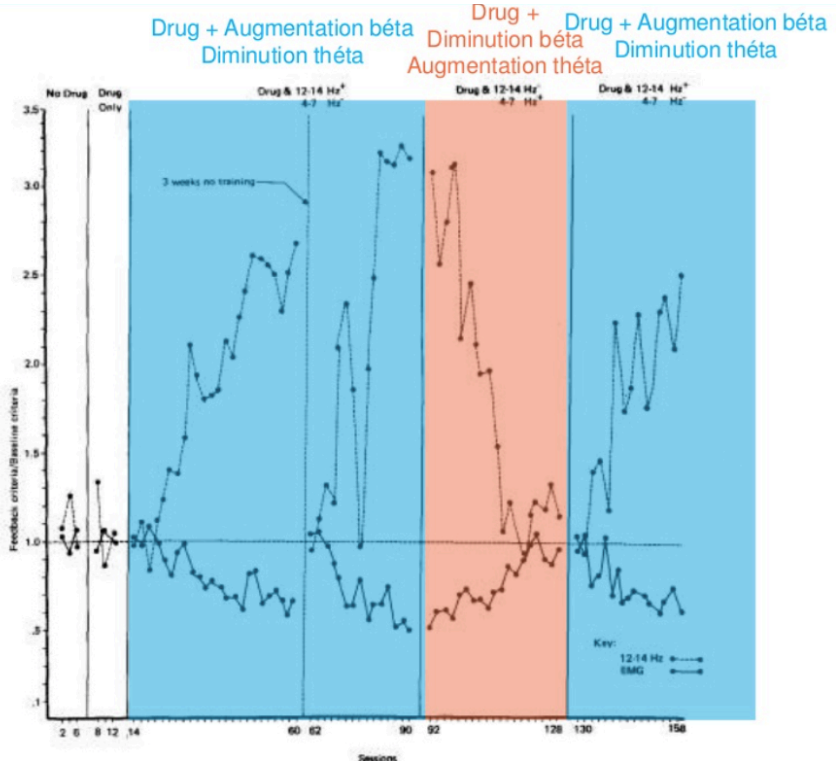


Figure 26 - Résultats de l'étude de Lubar & Shouse du Neurofeedback chez des enfants (adapté par J.A Micoulaud-Franchi)

Même si cette étude est biaisée au niveau clinique (étude en non double aveugle), méthodologiquement sur le Neurofeedback cette étude est pertinente. Elle montre même une efficacité sur plusieurs dimensions à savoir « sortir de son siège », « autostimulation » ou encore « attention soutenue ». Mais on se doit de rappeler que ces bénéfices cliniques s'appuient sur des échelles cliniques qui n'étaient pas validées à l'époque.

Ce même J.F Lubar, publie en 1995 (18) un article sur ses quinze années de recherche dans le diagnostic du TDAH chez l'enfant en utilisant la technique du Neurofeedback. Il arrive à la conclusion suivante : les enfants souffrant de TDAH présentent un excès d'ondes thêta et un déficit d'ondes béta par rapport aux autres enfants du même âge. C'est ainsi qu'il introduit la notion de Thêta/Beta ratio, signifiant le rapport des ondes thêta sur les ondes béta. Pour son expérience, il compare ce ratio chez 27 enfants d'un groupe contrôle versus 25 enfants (du même âge que ceux du groupe contrôle) atteints de TDAH, dans 16 localisations différentes du cerveau (électrodes EEG).

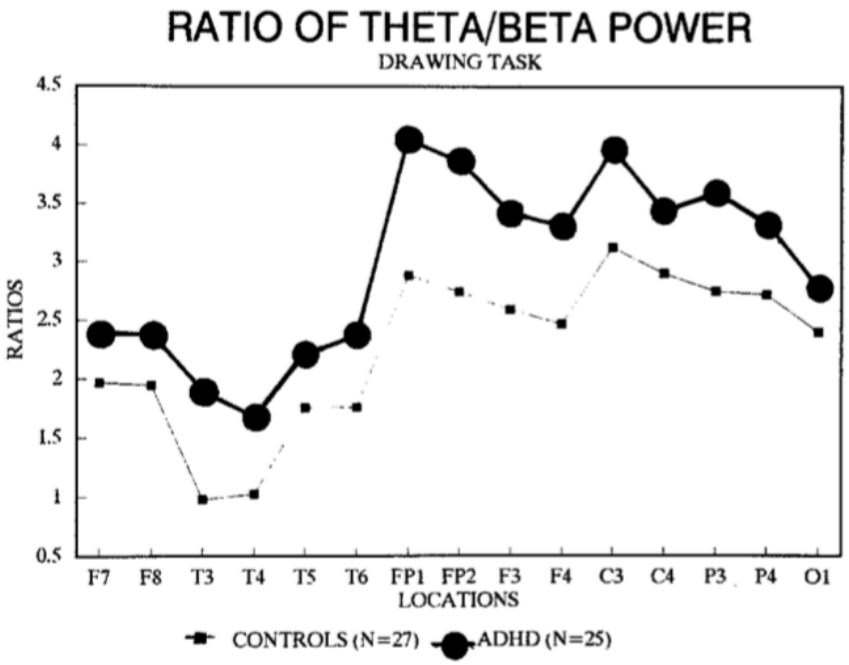


Figure 27 - Thêta/Béta Ratio chez des enfants TDAH versus Control (Lubar et al. (18))

Il montre ainsi de manière significative que ce ratio est plus élevé dans la cohorte TDAH et il est supérieur dans les électrodes au niveau frontal du crâne (FP1, FP2, F3 et F4). Grâce à cette publication, il a pu être mis en évidence que les enfants TDAH ont un excès d'ondes thêta et un déficit d'ondes béta au niveau du cortex frontal.

II) Définition et présentation

Le Neurofeedback est défini comme une technique non invasive d'entraînement et de modulation de l'activité cérébrale. L'étymologie comporte les termes Neuro et Feedback qui signifie « retour d'information » en anglais. Il s'agit de donner au sujet une information en retour de son activité cérébrale et en temps réel.

Lorsqu'une information appelée Feedback nous est transmise par une partie de notre corps ou par un de nos comportements, nous sommes à même de réagir pour corriger au mieux notre attitude. Prenons l'exemple des cours de danse où les participants s'entraînent dans des salles aux murs couverts de miroirs renvoyant leur propre image. C'est ce qu'il leur permet d'avoir un feedback sur leur posture, leurs mouvements. Ainsi ils arriveront à mieux se corriger pour atteindre l'objectif fixé en trouvant la finesse gestuelle afin d'avoir l'activité psychomotrice adaptée et/ou souhaitée.

Le neurofeedback découle du biofeedback qui est une technique née aux environs des années 60 aux États-Unis, et par laquelle une personne à l'aide d'un outil va apprendre à moduler une activité physiologique de son corps à des fins de performance physique ou pour améliorer sa santé. Le couple Rémond a écrit un des premiers livres en biofeedback (34) en français. Dans cet ouvrage, la psychiatre et le chercheur en neurosciences se sont dit qu'il était possible en ayant un feedback de moduler différents paramètres physiologiques du corps humain. Par exemple, en « écoutant son muscle » il est possible de moduler son activité musculaire, ou encore en « écoutant son cœur » il est possible d'adapter son rythme cardiaque. Ce dernier exemple n'est autre que la cohérence cardiaque, que nous connaissons tous et qui est utilisée, de nos jours, par de nombreux psychologues et sophrologues pour la gestion du stress. Par ailleurs, la HAS recommande l'utilisation du biofeedback dans le traitement ou la rééducation de certains troubles, comme par exemple l'AVC (35) ou l'insomnie chez l'adulte (36).

Le terme Neurofeedback est souvent confondu avec celui du Biofeedback. Ce dernier est en relation avec l'utilisation d'outils pour donner une information en retour sur une fonction biologique ou corporelle du corps humain (température corporelle, rythme cardiaque…). A contrario dans le Neurofeedback, le feedback se concentre uniquement sur l'activité cérébrale d'un individu en utilisant la technique de l'EEG. Le but est de moduler ou de renforcer l'activité cérébrale du sujet à des fins thérapeutiques dans certaines maladies neuronales.

Dans ces deux techniques, que cela soit le Biofeedback ou le Neurofeedback, un feedback est donné au sujet en temps réel. Ce retour d'information donné à l'individu est la clé de voute de ces techniques. En effet, comme l'explique et le décrit le Dr Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI du CHU de Bordeaux, « le cerveau enregistre mieux lorsqu'un feedback lui est donné ».

Pour appuyer son discours, le neuropsychiatre cite l'exemple des panneaux routiers. Dans la figure ci-dessous, (Figure 28) deux situations sont présentées : la première montre le cas d'une ville où la vitesse est limitée à 50 km/h avec des indications de cette limite par des panneaux. A l'inverse, dans le deuxième cas, aucune indication est donnée sur la limite de vitesse à respecter, il peut donc rouler à la vitesse que bon lui semble. Seuls des panneaux indicateurs de vitesse sont installés dans la ville. En fonction de l'allure à laquelle il roule, l'individu voit sa vitesse affichée sur le panneau numérique en couleur verte (bonne vitesse) ou en rouge (excès de vitesse). Il est intéressant de voir que ce deuxième cas est celui qui a le plus fort impact sur le comportement. C'est-à-dire la situation où il peut tout faire, sauf qu'il a une information sur ce qu'il est en train de faire.

Figure 28 - Feedback : puissant inducteur du comportement
(Crédit : Dr JA MICOULAUD FRANCHI)

L'exemple présenté par le Dr Micoulaud-Franchi explique le passage de la remédiation classique (on dicte ce que le sujet doit faire) à la remédiation physique (où le sujet est libre d'effectuer la tâche qu'il veut, mais il faut que ce soit cette tâche qui modifie le plus son comportement). Le parallèle peut être fait avec le Neurofeedback, où le sujet va être libre d'effectuer la tâche qu'il souhaite, mais cette dernière devra être celle qui modifie le plus son activité cérébrale.

III) Neurofeedback : une application de l'interface cerveau-machine

Le Neurofeedback est une application de l'interface cerveau-machine (ICM ou BCI en anglais). L'INSERM définit le terme ICM comme « un système de liaison directe entre un cerveau et un ordinateur, permettant à un individu d'effectuer des tâches sans passer par l'action des nerfs périphériques et des muscles. Ce type de dispositif permet de contrôler par la pensée un ordinateur, une prothèse ou tout autre système automatisé, sans solliciter ses bras, mains ou jambes ». En d'autres termes, il s'agit de pouvoir agir ou contrôler quelque chose uniquement via la pensée.

Grâce à un système d'acquisition de l'activité cérébrale (EGG), un logiciel informatique de part des algorithmes mathématiques va pouvoir interpréter le signal enregistré. Concrètement, on va demander à un sujet de se focaliser ou de penser à une tâche particulière (déplacer un objet, fixer un point sur un écran…), ce qui va être traduit par le logiciel en signal de commande ou d'action. La figure 29 nous montre des applications de l'ICM, comme notamment le contrôle d'un bras exosquelette par une femme tétraplégique (37) ou encore deux sujets effectuant une partie du célèbre jeu force 4, tout ceci uniquement via leur activité cérébrale.

Figure 29 - Exemples d'applications de l'ICM (Source Nature & INRIA)

L'expérience américaine (37) menée sur des personnes tétraplégiques a montré qu'il était possible pour ces dernières de pouvoir prendre le contrôle d'un bras robotisé « par la pensée ». Lors de cette expérience, l'activité cérébrale fut enregistrée via 96 électrodes EEG permettant une meilleure puissance et résolution du signal. Cela a ouvert le champ à de possibles applications pour la prise en charge de personnes tétraplégiques qui sont dépendantes de leur entourage au quotidien.

IV) Principe du Neurofeedback

Concrètement, le principe du Neurofeedback est associé à une boucle psycho-physiologique d'apprentissage qui est composée de six étapes.

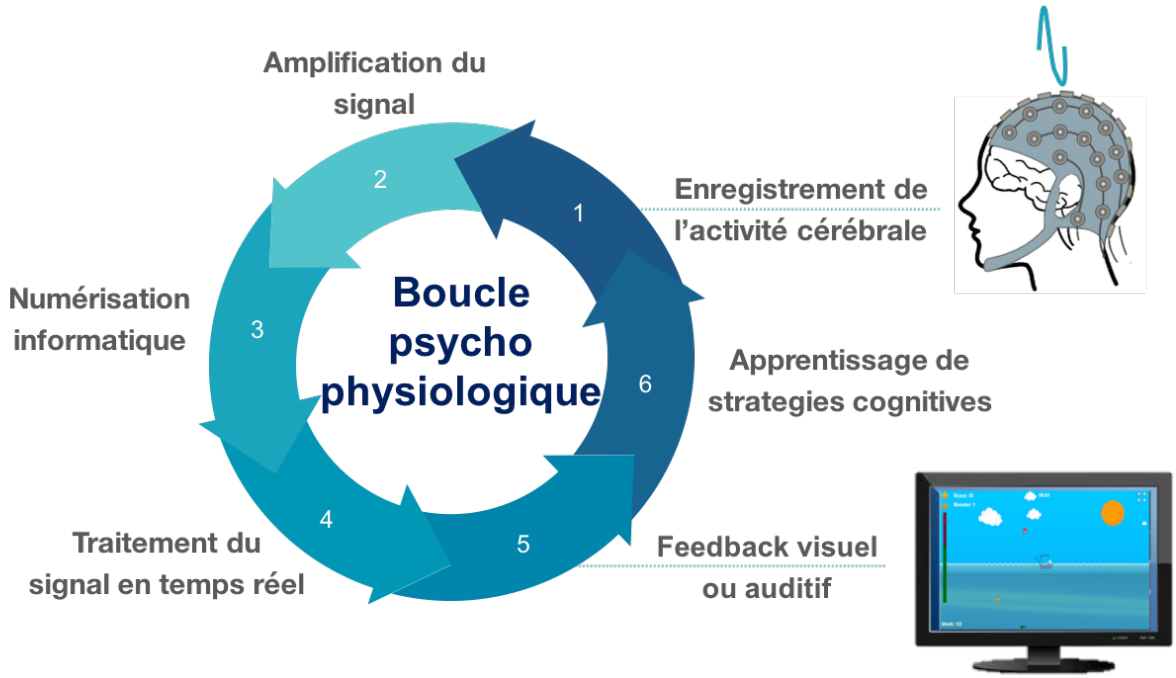


Figure 30 - Principe du Neurofeedback

- Étape 1 : mesure l'activité cérébrale d'un individu grâce à la technique et équipement de l'EEG.
- Étape 2 : le signal de l'EEG enregistré depuis les électrodes sur le cuir chevelu, va être amplifié grâce à un boitier électronique, appelé « amplificateur » qui est directement relié aux électrodes EEG d'une part et au logiciel (tablette/ordinateur) d'autre part. Cette étape permet d'avoir un signal de qualité pour les algorithmes de Neurofeedback.
- Étape 3 : numérisation du signal EEG, qui est un signal analogique, en un signal informatique dit binaire pour une meilleure analyse du software (algorithmes du logiciel).
- Étape 4 : une fois le signal traduit en signal informatique, il va pouvoir être traité en temps réel par des algorithmes qui vont, selon le protocole de Neurofeedback, venir sélectionner et analyser les ondes cérébrales d'intérêt.
- Étape 5 : En fonction du niveau d'activité cérébrale et donc des rythmes cérébraux (alpha, béta…), un feedback va être donné au sujet. Il peut être de manière auditive, à

travers une chanson ou un bruit, ou de manière visuelle (métaphore thérapeutique, images…).

- Étape 6 : en fonction de ce feedback, le sujet va essayer de trouver des stratégies cognitives afin de moduler son activité cérébrale au niveau souhaité pour permettre d'être recomposée à travers le feedback.

Le sujet apprend donc par lui-même et va au fur et à mesure de la séance de Neurofeedback, notamment grâce aux feedbacks positifs et/ou négatifs, trouver certaines stratégies cognitives pour maintenir son activité cérébrale dans un seuil souhaité par le protocole.

V) Les protocoles de Neurofeedback

Quand on parle de protocole de Neurofeedback, cela fait référence aux ondes cérébrales (cf Tableau 1, partie « Les rythmes cérébraux ») que nous allons entraîner. En effet, nous savons que l'on dénombre 5 bandes de fréquences différentes au sein du cerveau humain, allant des ondes delta (fréquence < 4Hz) aux ondes gamma (fréquence > 40 Hz). Dans le cas de la thérapeutique, dans certaines pathologies, il est possible d'aller entrainer une ou plusieurs bandes de fréquences dites « anormales » par rapport aux rythmes cérébraux d'autres sujets sains. Entraîner ces ondes peut signifier les faire disparaître, diminuer ou augmenter. Ainsi, pour reprendre l'exemple cité précédemment avec l'étude de Lubar (31), il a été montré que les enfants TDAH présentaient un déficit d'ondes Beta et un excès d'ondes Thêta.

Sachant cela, le Neurofeedback peut être appliqué chez ces enfants en entrainant leur activité cérébrale à augmenter leur ondes Beta et à diminuer les ondes Thêta (protocole Thêta/Beta Ratio ou TBR). Certains protocoles de Neurofeedback sont connus pour renforcer l'attention chez un individu. En effet, plusieurs études ont montré que l'entraînement du TBR ou SCP permettait d'avoir un feedback immédiat sur l'état d'activité et de concentration du cerveau, permettant de travailler la dimension attention d'un sujet concentré et attentif dans un état relaxé (38). Il s'agit des études menées par Monastra et al. (39), Sherlin et al. (40), ainsi que Arns et al. (41).

Le recours à la technique du Neurofeedback permet selon le protocole choisi par le clinicien, de retrouver un équilibre physiologique dans l'activité cérébrale et par la même occasion d'obtenir un bénéfice clinique pour le patient dans sa maladie.

Nous reviendrons plus en détail sur ces protocoles et les preuves cliniques de leur efficacité dans différentes pathologies dans la suite de cette thèse.

Protocole	Description et Application(s)
Alpha	Entraînement du rythme alpha, ayant pour but d'entraîner un sujet à savoir moduler ses ondes alpha (augmenter ou diminuer). Ce protocole est associé à un état de relaxation et de détente. Il est utilisé pour la gestion du stress chez des patients phobiques ou angoissés et la préparation mentale avant une compétition chez les sportifs.
Beta	Vise à améliorer les capacités de concentration et d'attention grâce à une augmentation des ondes beta. Il s'agit d'un protocole d'entraînement reconnu dans la prise en charge du TDAH chez les enfants.
Thêta	Comme le protocole alpha, via la diminution de ce rythme cérébral, il résulte dans un état de relaxation mais il permet également d'augmenter les performances et la concentration chez un sujet.
Thêta Beta Ratio (TBR)	Très utilisé également dans le TDAH, il vise à faire diminuer un excès d'ondes Thêta et à augmenter un déficit d'ondes Beta afin de retrouver un équilibre physiologique.
Rythme Sensori-Moteur (SMR)	L'entraînement du SMR (augmentation) est associé à un état d'attention dit soutenu et renforce les fonctions inhibitrices du thalamus. Ce protocole trouve un intérêt dans la prise en charge du TDAH de l'épilepsie et des difficultés d'apprentissage.

Tableau 3 - Les différents protocoles de Neurofeedback

VI) Un regain d'intérêt scientifique pour le Neurofeedback ?

Nous avons donc pu voir précédemment que le Neurofeedback est né en France dans les années 30 par les travaux de Durup et Fessar (22), soit seulement dix années après le premier enregistrement de l'EEG effectué par Hans Berger (9). Ces travaux ont permis de démontrer de manière scientifique que l'humain est capable de moduler son activité cérébrale.

En regardant la figure 31, nous pouvons voir la courbe des publications scientifiques sur le Neurofeedback depuis 1970 jusqu'à 2014. Nous observons un premier pic aux alentours des années 80, expliqué notamment par les travaux que Sterman a mené sur les chats et le carburant des fusées spatiales (28). A cette époque, le moteur de cette recherche était principalement dû à la technologie qui, malheureusement n'était pas assez puissante pour pouvoir avancer/montrer des preuves cliniques plus poussées. Ceci explique la période creuse du nombre de publications observée après les années 80.

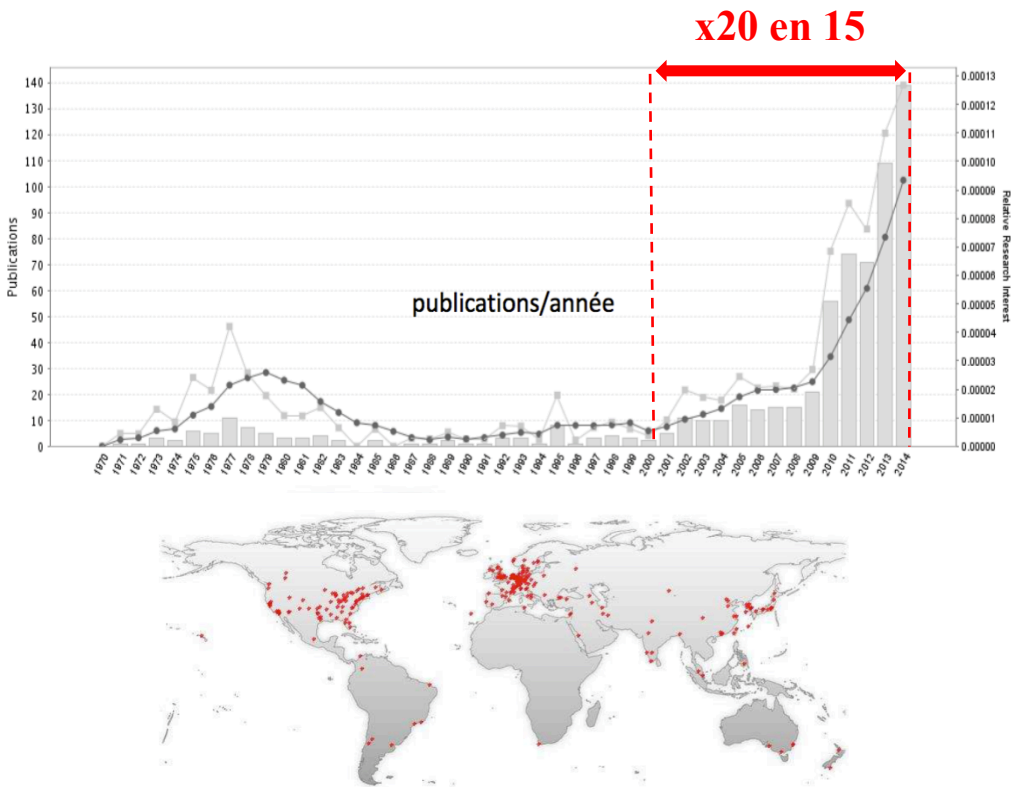


Figure 31 – L'essor de l'intérêt scientifique du Neurofeedback dans le Monde (Crédit: Tomas Ros, University of Geneva 2014)

Entre 1980 et 2000, il s'est passé 20 années de recherches sur l'interface cerveau-machine (BCI). Toutes ces innovations qui sont issues de la volonté de donner le contrôle aux patients handicapés, ont été aussi bénéfiques à la recherche du Neurofeedback mais qui a été, en quelque

sorte, avortée aux milieux des années 80. Ce creux sur ces deux dernières décennies est en partie expliqué par une communauté considérée peu scientifique et qui s'est emparée du sujet avec des promesses qui n'ont pas été tenues.

Et depuis l'an 2000, on observe un regain d'intérêt majeur et une implication de la communauté scientifique et médicale pour la technique du Neurofeedback. En effet, comme nous pouvons le constater sur le graphe (figure 31), sur ces quinze dernières années le nombre de publications a été multiplié par 15. Ce pic de publications et cette nouvelle appétence sont en partie dus aux progrès réalisés non pas dans la médecine (bien qu'ils soient non négligeables) mais surtout dans les équipements de Neurofeedback, à savoir : électrodes EEG, amplificateur, mais aussi dans les logiciels et les algorithmes mathématiques permettant une meilleure acquisition de l'EEG (avec une réduction significative du bruit électromagnétique environnant), la numérisation informatique et le traitement en temps réel du signal EEG.

Ce regain d'intérêt scientifique pour le Neurofeedback se situe essentiellement aux États-Unis et en Europe. Les pays comme l'Allemagne et les Pays-Bas ont vraiment été pionniers et sont en avance par rapport au reste de l'Europe et de la France. Par exemple, en Espagne comme aux Pays-Bas, des cliniques de Neurofeedback sont installées depuis quelques années. Elles sont dirigées par un corps médical (en général psychiatres et/ou neurologues) et elles sont reconnues par les autorités sanitaires de ces pays.

En France, depuis peu de temps, on remarque une augmentation assez prononcée par rapport aux dernières décennies, des recherches sur le sujet du Neurofeedback. Les figures 32 et 33 montrent les statistiques de recherches du sujet « Neurofeedback » sur Google France. Nous pouvons observer également qu'avec cette recherche sont associés des sujets tels que le TDAH, Biofeedback et Traitement. Il est intéressant de noter qu'il s'agit de recherches effectuées par la population générale et non, uniquement par le corps scientifique et médical. Cela montre que, petit à petit, le Neurofeedback intrigue et que son application dans la prise en charge du TDAH chez les enfants et adolescents revient de plus en plus sur la table. Nous développerons l'application de cette technique dans le TDAH plus bas.

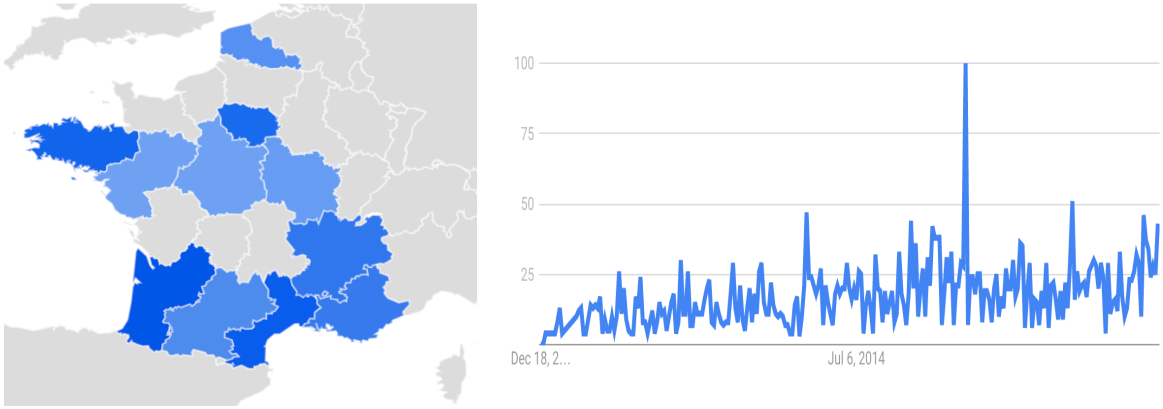


Figure 32 - Statistiques Google France, Recherches « Neurofeedback »

Figure 33 - Statistiques Google France, Recherche "Neurofeedback"

Le champ d'applications thérapeutiques du Neurofeedback : un intérêt marqué dans le TDAH

Via son mode d'action, le Neurofeedback peut être utilisé dans pratiquement toutes les pathologies impliquant le système nerveux central. Sur ces dernières années, son utilisation s'est particulièrement distinguée dans l'épilepsie et le TDAH dont les preuves cliniques ont été établies. A ce jour, le TDAH est la pathologie bénéficiant du plus grand intérêt de la communauté scientifique comme en témoigne le nombre de publications scientifiques (figure 32) qui a été multiplié par 4,5 depuis 2005 (recherche mots clés « Neurofeedback » et « ADHD » source PubMed). Bon nombre de ces études ont apporté des preuves d'efficacité sur la réduction des symptômes de l'inattention et de l'hyperactivité.

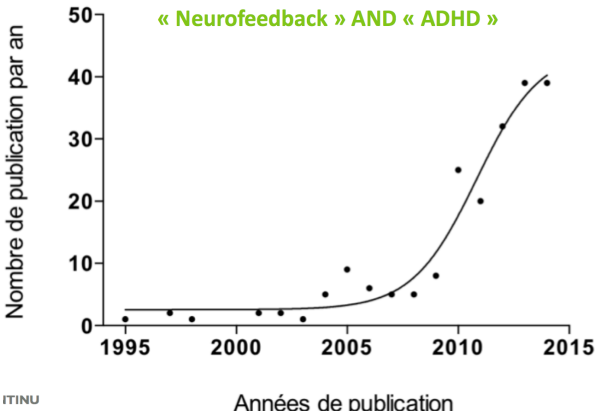


Figure 34 - Neurofeedback & TDAH : un intérêt scientifique marqué (Credit : Dr Micoulaud-Franchi)

VII) Profil d'efficacité et de sécurité du Neurofeedback :

1) Preuves d'efficacité clinique

Il est important de rappeler que l'efficacité du traitement sous Neurofeedback est avant tout conditionnée par la compréhension, à ce jour, des mécanismes d'apprentissage du conditionnement opérant. Afin de discuter des éléments de preuves et des modes d'action d'efficacité clinique du Neurofeedback et à travers les différents échanges que j'ai pu avoir avec les professionnels de ce domaine, je me suis concentré sur le cas du TDAH. Comme énoncé précédemment, à ce jour, il s'agit d'une des principales, si ce n'est la première, application « thérapeutique » du Neurofeedback à la fois en ville et à l'hôpital.

Une des causes principales connues du TDAH est le dérèglement de la transmission de la dopamine (neurotransmetteur du cerveau humain) ou alors du système dopaminergique en général. On peut voir ci-dessous, en encadré rouge, les différentes zones du cerveau capables de générer de la dopamine, qui sont plutôt des zones dites « profondes » de cet organe. Ces aires vont générer de la dopamine qui va être délivrée grâce aux réseaux dopaminergiques. Une des premières questions qui vient à l'esprit, est de savoir comment est-il possible avec l'EEG d'être capable de moduler une zone qui se trouve au niveau « profond » du cerveau et que nous n'allons pas pouvoir enregistrer à la surface du crâne.

Un des premiers éléments de réponses, sont les réseaux dopaminergiques, en particulier celui qui provient de l'Aire Tegmentale Ventrale (Ventral Tegmental Area sur la figure 35) et qui va monter jusqu'aux aires frontales grâce à ces réseaux. Dans le cas du TDAH deux réseaux sont déficients :
- le réseau Mésocorthicale allant jusqu'au cortex frontal et qui est impliqué dans les fonctions cognitives et exécutives
- le réseau Mésolimbique qui se propage jusqu'au noyau accumbens et qui est impliqué dans la récompense et le renforcement

C'est pour cela qu'il est généralement dit que les enfants atteints de TDAH ont une sous activation des aires frontales. Une étude (42) a d'ailleurs montré chez la souris qu'il existait une relation entre le niveau de dopamine et la myélinisation, expliquant ainsi que les troubles dopaminergiques retardent la myélinisation.

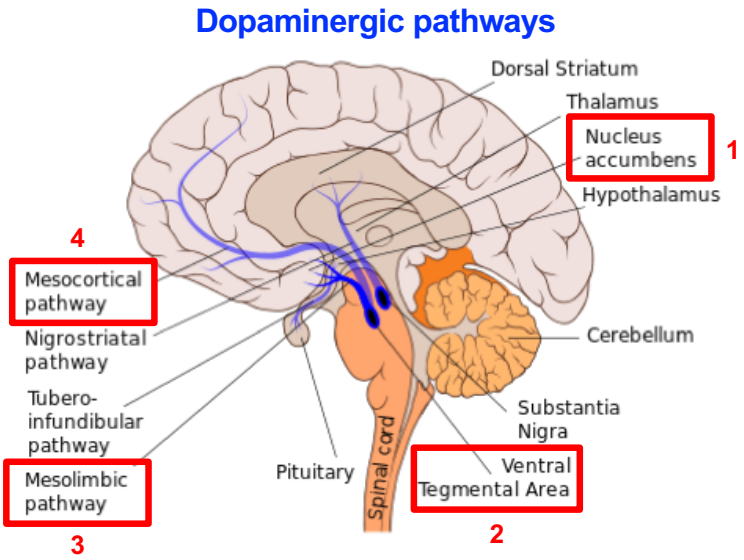


Figure 35 - Le système Dopaminergique

C'est sur ces résultats que P.Shaw a montré dans son étude parue en 2007 (43) le retard de myélinisation dans un groupe d'enfants TDAH vs groupe contrôle. Cette étude portait sur plus de 329 enfants et adolescents âgés en moyenne de 9 ans (moyenne de 8,9 ans), répartis en deux groupes, enfants avec TDAH (n=163) versus enfants control (n=166). Chez ces deux groupes des IRM ont été réalisées pour une moyenne de deux images minimum, avec un suivi clinique moyen sur 6 ans (moyenne de 5,7 ans). A la fin de cette étude, il a été mis en évidence que les enfants du groupe TDAH présentaient un retard significatif sur le niveau de myélinisation. En particulier, à partir de l'âge de 7 ans, où il commence à exister une différence notable au niveau du cortex frontal et qui va en s'aggravant avec l'âge.

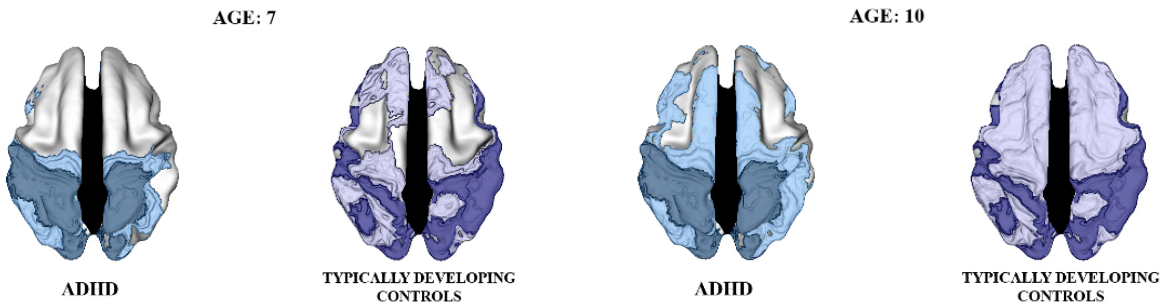


Figure 36 – TDAH et retard de myélinisation, P.Shaw et al. 2007 (43)

Cela ne va pas dire qu'il s'agit de la seule cause ou forme du TDAH, en revanche, avec cette expérience nous avons une nuance très claire du retard de myélinisation dont font preuve les

enfants hyperactifs. Et qu'il est possible de l'expliquer par le déficit de dopamine induit par les circuits dopaminergiques frontaux dont nous avons parlé juste avant.

2) Efficacité à long terme

Il est d'ailleurs tout à fait intéressant de remarquer qu'il existe plusieurs études de Neurofeedoback notamment celle de Ghaziri (44) qui montre les effets du Neurofeedback sur le niveau de myélinisation. Il a été démontré, chez un groupe d'adultes sains (sans historique neurologique ou trouble psychiatrique) que la réalisation d'un protocole de Neurofeedback a permis d'observer via IRM une restauration du niveau de myéline en comparant les données avant et après le début du protocole. Il s'agissait d'un protocole de 40 sessions de Neurofeedback, d'une durée de 30 minutes chacune établie sur 14 semaines à raison de 3 séances par semaine.

Ceci montre bien que le Neurofeedback a un effet pas seulement sur la myélinisation corticale de surface mais également « profonde ». Une modulation à la « surface » du cerveau conduit à long terme à des changements anatomiques du cerveau « profond » grâce à la plasticité cérébrale. Même si cela a été démontré chez l'adulte sain, cette étude constitue un élément de preuve clinique de l'effet que peut avoir la pratique du Neurofeedback sur la modification des structures « profondes » du cerveau et plus particulièrement du niveau de myélinisation. Une application chez l'enfant souffrant de TDAH ne peut être qu'intéressante quand on sait que ce trouble est associé à un retard de myélinisation.

Une autre étude datant de 2006 a montré des résultats encourageants des effets anatomiques de la pratique du Neurofeedback. Encore une fois, il s'agit de travaux portés sur une population TDAH, menés par Lévesque (45) de l'Université de Montréal. Vingt enfants souffrant de TDAH avec une moyenne d'âge de 10,2 ans ont été recrutés pour la réalisation de cette étude. Deux groupes ont été formés, le premier constitué de 15 enfants dit groupe expérimental ou « EXP » recevant le traitement Neurofeedback et le second, de 5 enfants restants, groupe control « CON » ne recevant aucun traitement. Le protocole de cette étude est similaire à celui de Ghaziri (44), 40 séances de Neurofeedback étalées sur 13 semaines à raison de 3 séances par semaine sur la base d'un entrainement TBR.

Un examen par fMRI (Imagerie par Résonnance Magnétique fonctionnelle) est réalisé chez chacun des sujets, en plus de l'examen clinique, avant le début de l'étude (TIME 1) et à la fin afin de comparer (TIME2) (figure 37).

Temps 1 : En terme clinique, aucune différence significative est à notifier sur les scores (Span Digit, IVA et CPRS-R) d'inattention et d'hyperactivité entre les deux groupes, permettant d'avoir des données comparables pour la poursuite de l'étude. Au niveau anatomique, les coupes sagittales obtenues par fMRI (figure 37) permettent d'observer des locis significatifs d'activation au niveau du lobe pariétal supérieur gauche pour les deux groupes, CON (A) et EXP (B).

A ce stade, les équipes scientifiques concluent qu'il n'existe pas de différences significatives entre les groupes CON et EXP à la fois sur le plan anatomique et clinique.

Temps 2 : Au point de vue clinique, le groupe EXP ayant effectué les séances de Neurofeedback a vu le scores d'inattention ($p < 0,001$) et d'hyperactivité ($p < 0,05$) significativement diminué par rapport au temps 1. En revanche dans le groupe CON aucune différence et donc aucune amélioration n'est à constater.

Sur les coupes anatomiques, on s'aperçoit que quelque chose s'est passé dans le groupe EXP. On observe les mêmes activations de la région corticale qu'au temps 1 pour les deux groupes CON (C) et EXP (F). Cependant, pour le groupe EXP, des locus significatifs d'activation ont été détectés en plus, dans l'Antérieur Singulex Cortex droit ou ACcd (D), ainsi que dans le noyau caudé gauche et la substantia nigra (ou substance noire) gauche (E). Il s'agit de zones profondes, génératrices de dopamine.

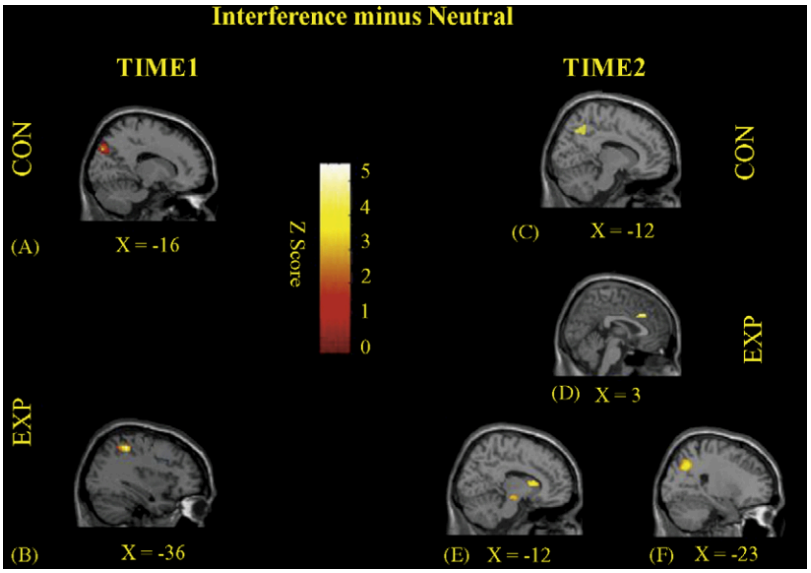


Figure 37 - Images obtenues par fIRM, coupe sagitale, étude de Lévesque et al. 2006 (45)

Les chercheurs concluent l'étude par « Les activations significatives de la substance caudée gauche et de la substance noire localisée chez les sujets EXP au temps, 2 suggèrent que l'effet normalisant de la NFT sur ACcd a été médié par (...) la dopamine. »

Cette recherche menée par Lévesque a démontré que l'augmentation de la performance sur les composantes de l'inattention et de l'hyperactivité était médiée par l'augmentation anatomique et fonctionnelle des zones responsables de la synthèse de dopamine. En soi, même si cette recherche ne portait que sur un nombre limité de patients (20 enfants TDAH), il a été néanmoins prouvé que le Neurofeedback avait une influence anatomique et fonctionnelle sur les zones qui sont responsables de la synthèse de dopamine, que l'on sait être déficient dans le cas de patients TDAH.

D'autres études, publiées dans la dernière décennie, se sont intéressées aux effets cliniques à long terme que pouvait prodiguer le Neurofeedback. Les plus connues sont celles de Gani (46) et Steiner (47).

Gani, dans ses travaux, réalise une étude (46) suivie à 2 ans chez 23 enfants TDAH ayant reçu un entraînement de 30 séances par Neurofeedback avec deux protocoles différents. 11 enfants ont effectué un entraînement via un protocole SCP et les 12 autres via un protocole TBR. Un follow-up fut réalisé sur la stabilité de l'autorégulation EEG, le comportement et l'attention à 6 mois et à 2 ans. Avant chacun de ces follow-up, les sujets ont effectué trois séances d'entraînement, de Neurofeedback avec le protocole qu'ils avaient suivi durant la phase de

traitement. Il a été mis en évidence, qu'à six mois et à deux ans, les compétences d'autorégulation et résultats cliniques sont apparus stables dans les deux groupes. Chez certains sujets, notamment du groupe TBR, une amélioration sur l'attention et le comportement ont pu être observées. Cependant, il convient de rappeler plusieurs limites à cette étude à savoir, le faible nombre de sujets inclus ne permettant pas de statuer de manière statistique sur les résultats et les conclusions apportés ainsi que l'absence d'un groupe contrôle. Une démarche intéressante aurait été d'observer l'évolution d'enfants TDAH, n'ayant reçu aucun traitement par Neurofeedback, afin de voir s'ils présentaient des résultats aussi stables.

La seconde étude de Steiner (47) est désignée sur le même principe que celle de Gani. Une étude de follow-up est réalisée 6 mois après la réalisation de 40 séances de Neurofeedback ou d'entraînement cognitif (Groupe CT) chez 104 enfants TDAH âgés de 7 à 11 ans. Il est important de noter que dans cette étude, ces enfants n'étaient pas naïfs de tout traitement. En effet ils étaient tous sous psychostimulant. Sont évalués : l'inattention et l'hyperactivité (via un questionnaire de Conners) et le comportement, par les parents, des enfants ainsi que le comportement (en double aveugle) par les enseignants des enfants dans les écoles. Six mois après la réalisation des séances de Neurofeedback, des gains significatifs ont été reportés grâce au questionnaire de Conners sur l'inattention, le fonctionnement exécutif et l'‘hyperactivité. Les gains enregistrés sont supérieurs au groupe ayant reçu un entrainement cognitif. Le groupe Neurofeeback a obtenu des améliorations plus rapides et importantes sur la symptomatologie de la pathologie que le groupe CT. De plus, le groupe Neurofeedback a maintenu sa posologie par psychostimulant voire même baissée chez certains sujets. Tandis que le groupe CT, a vu de manière significative augmenter sa posologie.

Ces deux études démontrent l'effet à long terme du Neurofeedback. Elles montrent, également que l'efficacité du traitement par Neurofeedback a tendance à augmenter avec le temps comparativement à l'évaluation de la dernière séance. Cela ouvre de belles perspectives pour cette technique d'entraînement cérébral. Il serait particulièrement intéressant de réaliser des études de suivi à 1 et 2 ans en comparant les effets à ceux de la médication de référence, choses que les deux études ci-dessus ne font pas.

3) Effets indésirables liés à la pratique du Neurofeedback

Dans les parties précédentes, nous avons parlé des preuves d'efficacité à la fois clinique et anatomique que la pratique du Neurofeedback pouvait apporter. En revanche, comme tout « traitement », son utilisation est associée à des effets bénéfiques et indésirables. Il est assez difficile de dire si les effets indésirables sont liés à la pratique de Neurofeedback. En effet, dans la majorité des cas les patients sont déjà sous médication pour leurs pathologies respectives (épilepsie, TDAH, dépression…) au moment où ils effectuent la pratique du NFB. En revanche, dans plusieurs études, les mêmes effets néfastes apparaissent. Une étude (48) a d'ailleurs été publiée répertoriant de manière non exhaustive les effets indésirables du NFB. Nous pouvons citer : fatigue, céphalées, irritabilité, perte d'appétit, anxiété, perturbations du sommeil… Il est intéressant de remarquer que ces effets sont généralement observés dans les 24 à 48h après la séance et se dissipent au-delà.

Dans l'étude de Staufenbiel et al (49) des patients avaient réalisé des séances avec entraînement des ondes Beta ou Gamma. A la fin de chaque séance était réalisé un questionnaire sur les effets indésirables que chaque patient devait remplir. Les résultats (figure 38) montrent quel que soit l'entrainement d'ondes cérébrales, une diminution de l'appétit et une fatigue accrue.

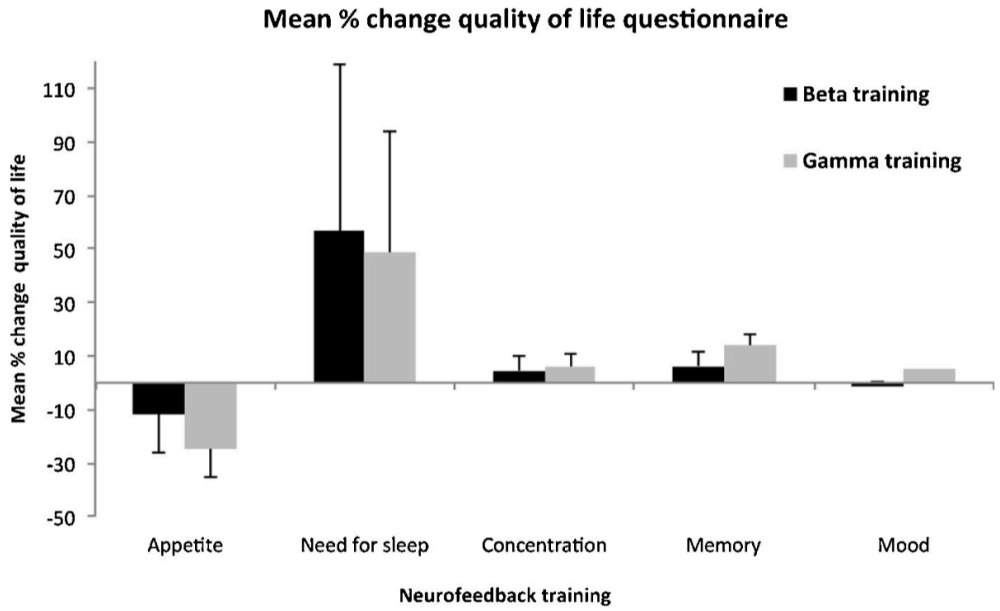


Figure 38 - Effets indésirables rapportés par les patients dans l'étude de Staufenbiel et al. (49)

En revanche, dans certains cas, des effets plus graves peuvent survenir. Notamment, lors des premières utilisations du Neurofeedback menées chez l'humain, avec les expériences de Lubar et Shouse (29) (30) dans les années 80, où il a été démontré par les auteurs que l'application d'un mauvais protocole d'entraînement de Neurofeedback pouvait conduire à une aggravation de la pathologie (épilepsie et TDAH). En effet, les deux chercheurs ont démontré que les crises épileptiques pouvaient être réduites ou aggravées avec la pratique du Neurofeedback. En s'intéressant de plus près à cette finalité contradictoire, ils se sont rendus compte que le choix du protocole d'entraînement comptait pour beaucoup. Un protocole d'entraînement d'ondes cérébrales non adapté à l'enfant épileptique conduisait à une augmentation du nombre de crises. Ces mêmes effets inverses ont été observés chez des enfants TDAH : le choix du bon protocole permettait de réduire les symptômes tandis qu'un mauvais protocole accentuait le score d'inattention et d'impulsivité de l'enfant. Il a été constaté que lorsque les ondes thêta étaient inhibées et que les ondes SMR étaient renforcées, les symptômes du TDAH s'amélioraient. En revanche, dans le cas inverse (renforcement des ondes thêta et inhibition des ondes SMR), il y a eu une détérioration et un renversement des améliorations positives.

La présence de ces effets indésirables montre bien que le Neurofeedback a un effet/impact sur le corps. Dans la majorité des cas, des effets dit mineurs sont constatés. Si nous prenons l'exemple du TDAH, des cas de fatigue et de perturbations du sommeil sont le plus souvent rapportés. Mais comparés aux effets néfastes de la médication de référence (Méthylphénidate), ces effets restent négligeables. De plus, les bénéfices que sa pratique peut apporter sont bien souvent supérieurs à ces effets néfastes.

CHAPITRE III : APPLICATION DU NEUROFEEDBACK DANS LES MALADIES NEUROLOGIQUES COGNITIVES

I) Dans le TDAH :

1) Focus sur le TDAH

a. Histoire

Le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH ou ADHD en anglais) est un trouble neuro-développemental chronique qui a été décrit pour la première fois en 1845 par le Dr Hoffmann, neurologue allemand, dans son ouvrage de bande-dessinée « Der Struwwelpeter » (Crasse-tignasse en français) (50) destiné à son fils. L'une des huit histoires, romance la vie d'un jeune enfant nommé « Philippe qui gigote », qui désobéit à ses parents et qui a du mal à se concentrer ou à rester calme. Cette histoire sera la première description du TDAH. Les premiers cas en France ont été découverts par le Dr Bourneville en 1897, neurologue à l'hôpital Bicêtre à Paris, chez des enfants et des adolescents décrits comme des « anormaux » et placés dans des institutions médicales et éducatives. La première publication scientifique sur le TDAH remonte à 1902 par un pédiatre anglais nommé Still (51).

b. Présentation et épidémiologie

Il s'agit d'un syndrome chronique, invalidant, qui impacte la vie familiale, sociale et scolaire des jeunes patients, avec d'importantes implications sur leur future vie d'adulte. Le TDAH est une pathologie qui touche de 3,5 à 5,6% des enfants d'âge scolaire âgés de 6 à 12 ans en France (52), soit environ 330 000 enfants âgés de 6 à 12 ans. L'INSERM avait d'ailleurs présenté une étude en 2002 (53) qui montrait que 1 enfant par classe de primaire était concerné par le TDAH. Ce trouble persiste dans 65% des cas à l'âge adulte (54) établissant une prévalence estimée à 2,5% (55) dans cette population. Au niveau mondial, environ 3 à 7 % des enfants d'âge scolaire (56) sont concernés par cette pathologie. La plus forte prévalence se retrouve au États-Unis, où pas moins de 12% (57) des enfants et adolescents sont diagnostiqués TDAH, soit un nombre d'environ 6 millions d'enfants.

Les causes de la maladie sont majoritairement dues à un déséquilibre de certains neurotransmetteurs du cerveau, avec notamment un dysfonctionnement du circuit dopaminergique.

c. Symptomatologie

Le TDAH est caractérisé par des comportements hyperactifs/impulsifs et un trouble déficit de l'attention. Il est caractérisé par 3 symptômes qui sont persistants : l'inattention, l'impulsivité et l'hyperactivité qui peuvent avoir un retentissement handicapant sur la vie quotidienne de l'enfant.

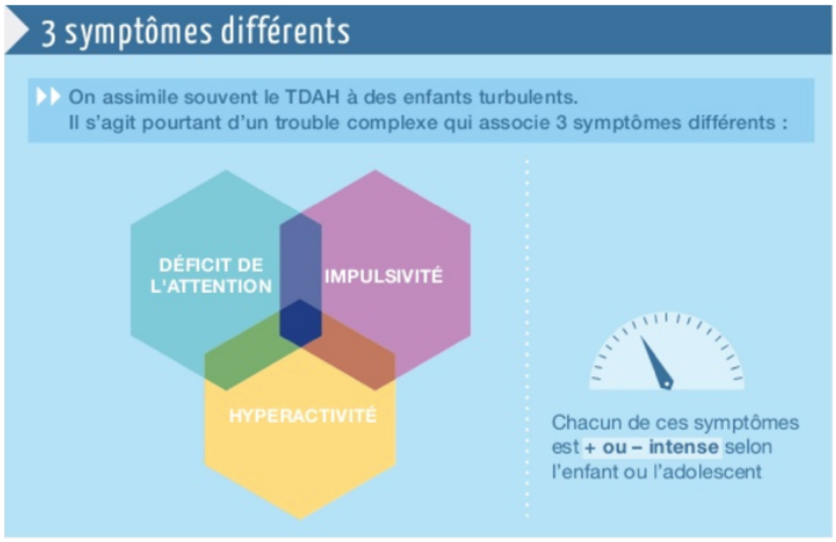


Figure 39 - Symptomatologie du TDAH (Source HAS)

- une inattention : des difficultés à se concentrer « je suis très facilement distrait »
- une impulsivité marquée « j'agis avant de réfléchir »
- une agitation incessante «je bouge trop et je ne peux pas m'en empêcher »

C'est l'une des maladies pédopsychiatriques les plus communes, mais aussi l'une des plus négligées. Elle est mal dépistée et mal prise en charge par des traitements médicamenteux qui s'avèrent peu efficaces et entraînent souvent des effets délétères (Source : Haute Autorité de Santé, décembre 2014)

Les signes cliniques chez l'enfant apparaissent :

- avant l'âge de 12 ans
- depuis plus de 6 mois
- dans au moins 2 des 3 situations de l'enfant (école-famille-entourage)
- et ne correspondant pas à son âge de développement

d. Le Diagnostic

Le diagnostic du TDAH est essentiellement clinique. Plusieurs consultations sont nécessaires, d'abord auprès du médecin de famille qui ensuite redirige la famille vers un spécialiste. Les spécialistes du TDAH sont généralement des : neuropédiatres, pédopsychiatres et neurologues. Avant d'établir le diagnostic, le spécialiste conduit plusieurs entretiens avec les parents et l'enfant seul. Il demande des informations auprès des enseignants sur le comportement de l'enfant. Une fois réalisé, il prescrit un bilan orthophonique chez un orthophoniste et un bilan neuropsychologique chez un psychologue afin de mettre en évidence d'autres troubles associés tels que des troubles du langage, autistique… S'en suit généralement la réalisation de questionnaires, avec notamment le plus connu celui de Conners où parents et enseignants attribuent des points allant de 0 à 3 sur divers items (l'enfant est-il irritable ? Se bagarre t'il souvent ? etc...) par rapport au comportement de l'enfant. L'obtention d'un score à la suite de ce questionnaire permet de suivre l'évolution de l'enfant tout au long de sa prise en charge et de voir une quelconque amélioration.

e. Prise en charge et traitements actuels

La HAS recommande (Recommandations de l'HAS-2015-02) en premier lieu une prise en charge non médicamenteuse durant 3 mois.

1/ Prise en charge non médicamenteuse :

- Approches cognitivo-comportementales
- Psychodynamiques
- Systémiques
- Psycho-éducatives
- Mesures éducatives à l'école
- Mesures sociales

Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être initié.

2/ Prise en charge médicamenteuse :

Le méthylphénidate (MPH) de la classe des amphétamines, est le seul traitement disponible à ce jour et il est indiqué pour le traitement pharmacologique du TDAH (noms commerciaux : Ritaline®, Concerta® et Quasym®). Soumis à des règles de prescription très strictes, il doit être intégré dans une approche personnalisée à chaque enfant, réévalué tous les mois et prescrit en complément d'une thérapie non-médicamenteuse. Il ne peut être initié que par un médecin spécialiste hospitalier (neurologue, neuropédiatre, pédopsychiatre ou psychiatre).

L'analyse de la littérature montre que le traitement médicamenteux est efficace sur les symptômes du TDAH (attention, hyperactivité, impulsivité). A court terme, il aide à la prise en charge des troubles cognitifs (déficits attentionnels, déficits des fonctions exécutives incluant la mémoire de travail, la planification). Il a un effet favorable sur le retentissement secondaire (troubles des apprentissages, relation sociale, estime de soi, comportement d'opposition). Il s'agit d'un traitement symptomatique et non curatif, qui est d'autant plus efficace, qu'il est initié avant l'adolescence.

A noter que, selon plusieurs études, presque 2 parents sur 3 refusent la mise sous médication de leur enfant. La principale raison est le profil de sécurité du Méthylphenidate, souvent décrié et où des effets secondaires importants ont été rapportés, notamment au niveau cardiovasculaire comme le décrit le rapport ANSM d'Avril 2017 (58).

3/ Approche multimodale :

L'intérêt d'une approche multimodale (combinaison selon les cas de thérapies non médicamenteuses, d'interventions éducatives, d'interventions psychosociales et de traitements pharmacologiques) a été démontré dans plusieurs études. Cette approche thérapeutique est plus efficace pour traiter l'ensemble des symptômes et agir sur leur impact dans les différents domaines de la vie du patient. Elle permet une prise en charge adaptée aux besoins de chaque enfant et de son entourage.

f. Conclusion

Le TDAH est une pathologie bien particulière de par le manque de connaissance et d'information du grand public. En effet, lors d'entretien avec plusieurs familles concernées, il m'était rapporté, par ces dernières, que leur entourage (amis, famille et enseignants) était dans le déni de cette pathologie. Pour eux, l'éducation de l'enfant était en cause et le TDAH était une maladie à la mode où les parents se déchargeaient en annonçant que leur enfant souffrait de ce trouble.

De plus, nous faisons face à un manque d'alternative thérapeutique efficace face au médicament (méthylphenidate). Environ 2/3 des parents refusent que leur enfant soit traité par un psychostimulant. Une véritable attente d'un nouveau traitement se fait ressentir de leur part.

2) L'application du Neurofeedback dans le TDAH :

a. Preuves d'efficacité dans le TDAH

Ensuite d'un point de vue fonctionnel et du marqueur EEG :

Plusieurs études réalisées en PET et fMRI ont fait état que les enfants atteints de TDAH avaient une sous activation des aires frontales. L'étude de Swanson et al en fMRI montre que la population pédiatrique TDAH est impactée au niveau de ce que l'on appelle le « frontline midline ». L'étude de Poil et al (59) étudie les différents niveaux d'ondes cérébrales en comparant des populations d'enfants, adolescents et adultes atteints de TDAH respectivement avec la même population mais saine. Quand on procède à une analyse comparative bande de fréquence par bande de fréquence, il est mis en évidence des différences de niveaux d'ondes cérébrales qui différencient les groupes TDAH des groupes sains. En regardant de plus près les résultats pour le groupe enfants TDAH (ADHD Children) et pour le groupe enfants sains du même âge (Children), il est démontré que le groupe TDAH dispose plus d'ondes thêta au niveau fronto-central (encadré rouge sur la figure 40) et moins de béta au niveau des aires frontales (encadré bleu sur la figure 40). Une remarque faite par les auteurs, montre que cette relation est inversée chez l'adulte. En effet, l'adulte TDAH présente moins d'ondes thêta et plus d'ondes bêta au niveau des mêmes aires que le groupe contrôle adulte. Il est important de rappeler que cette anomalie au niveau des ondes cérébrales n'est ni un critère de diagnostic du TDAH (qui rappelons-le est uniquement clinique) ni caractéristique de cette pathologie.

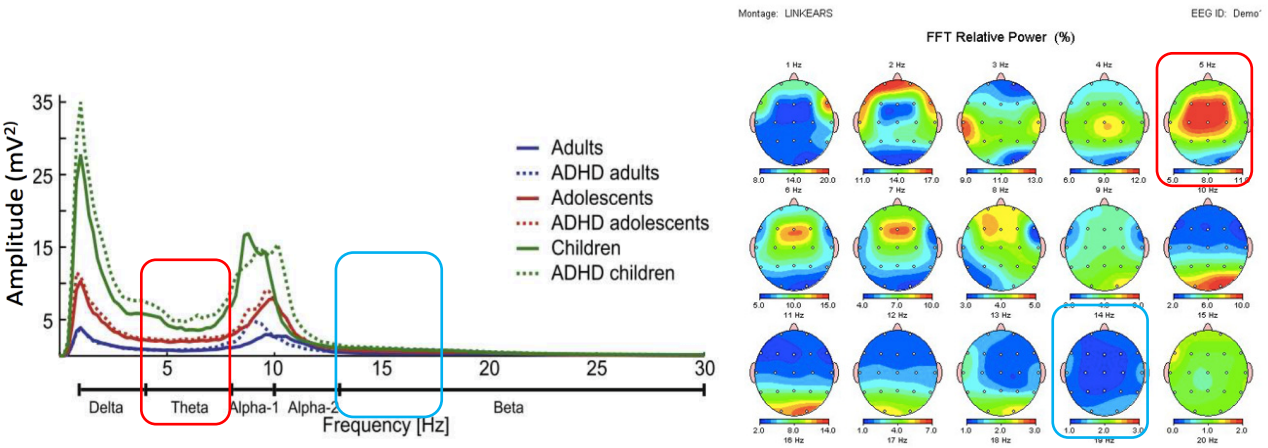


Figure 40 – Amplitude des niveaux d'ondes cérébrales, Poil et al. *(59)*

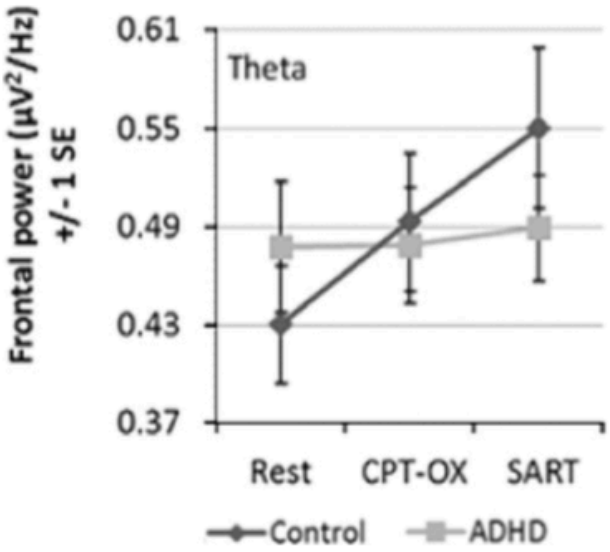


Figure 41 - Comparaison du niveau d'ondes thêtas enfants TDAH vs enfants sains, Skirrow et al. *(60)*

Skirrow dans son étude (60) montre également une différence significative du niveau d'ondes thêtas au niveau frontal chez des enfants TDAH vs groupe contrôle. Pour arriver à ce résultat, il compare l'activité cérébrale, en particulier des ondes thêtas, au niveau frontal à la fois au repos et sous des tâches qui demandent une attention de plus en plus continue. Il utilise le CPT (« Continous Performance Task » ou Performance Continue sous Tache) et le SART (« Sustained Attention to Response Task » ou Réponse de l'Attention Soutenue à la Tâche). Au repos, on observe que le groupe contrôle (courbe noire) présente un niveau plus faible que le groupe TDAH (courbe grisée). En revanche, lors de taches, mobilisant l'attention, on remarque que le groupe contrôle arrive à moduler ses ondes thêtas et à les augmenter. En d'autres mots, sous tache, une production d'ondes cérébrales thêtas est réalisée. Pour comparer avec le groupe TDAH, on voit bien que sous tâche, le niveau d'ondes reste sensiblement équivalent à celui du repos. Cette étude de Skirrow confirme celle de Poil, en montrant qu'un enfant TDAH présente moins d'ondes thêtas au niveau des aires fronto-centrales.

Ces deux études (Poil et Skirrow) sont vraiment intéressantes, car elles permettent de montrer que fonctionnellement avec la technique de l'EEG, il est possible d'observer quelque chose qui est caractéristique de l'enfant TDAH (déficit ou excès d'ondes) même si cela ne constitue en aucun cas un critère de diagnostic de la pathologie.

b. Les protocoles utilisés dans le TDAH :

A l'heure actuelle, quatre protocoles de Neurofeedback sont reconnus dans l'application du TDAH :

- Theta down-training : diminution des ondes thêtas
- SMR up-training : augmentation des ondes SMR
- Beta up-training : augmentation des ondes betas
- SCPs : augmentation d'un potentiel évoqué lent

i. Protocole SCP

Pour compléter les études que nous avons décrites plus haut (Gani et Steiner), Gevensleben s'est intéressé aux effets sur l'EEG et les rythmes cérébraux que pouvait avoir le Neurofeedback. En 2009, il publie (61) un papier sur le résultat de ses recherches, montrant que chez 102 enfants diagnostiqués TDAH et ayant effectués pour le groupe NFB, 36 séances de Neurofeedback d'une durée de 50 minutes chacune, soit sur protocole TBR ou SCP.

Il montre une modification des marqueurs EEG au cours des séances de Neurofeedback. On voit qu'au cours des sessions de Neurofeedback, les enfants TDAH ont de plus en plus de facilité à moduler leurs thêta/beta ratio. Cela nous prouve que ces enfants contrôlent et qu'un apprentissage a eu lieu. C'est-à-dire qu'intra et inter session, ils modifient leurs activités et que cette modulation d'une séance à l'autre se renforce et que réellement un apprentissage est réalisé.

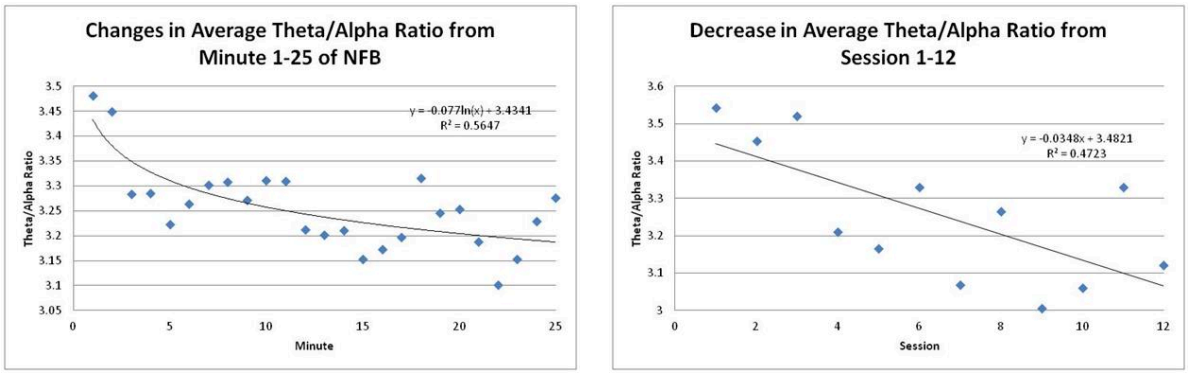


Figure 42 - Modulation du Theta/Alpha Ratio intra et intersession, Gevensleben et al. *(61)*

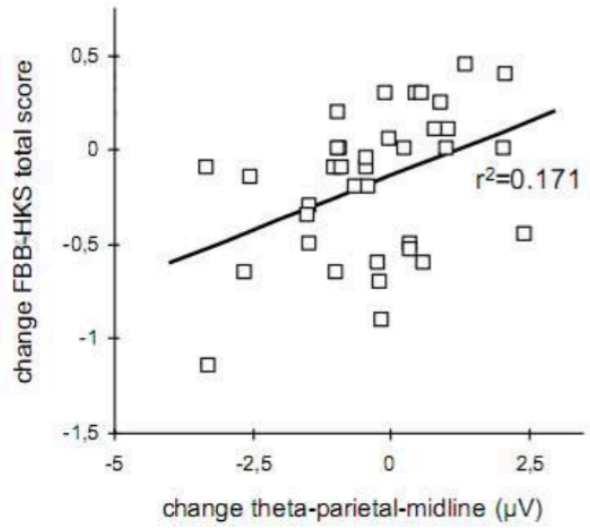


Figure 43 - Corrélation entre score clinique d'inattention et la modification du niveau d'ondes thêtas pariétal central.

Ce qui est encore plus intéressant et qui est démontré dans cette étude, c'est qu'il a pu être possible d'associer la modification de ces neuromarqueurs avec des scores cliniques. Sur la figure 43, on voit bien que les changements en zone thêta pariétal centrale sont corrélés avec le score clinique de l'inattention « FBB-HKS ». Cela démontre que l'efficacité clinique est bien démontrée avec ce marqueur EEG.

ii. Protocole SMR

L'étude de Martjin Arns (62) vient tirer profit des boucles cortico-thalamiques et expliquer le lien entre la modification des zones profondes du cerveau profond avec la technique de l'EEG, qui d'une certaine manière « ne capte que » l'activité cérébrale à la surface du cerveau. Le Cortex communique avec les zones profondes et donc si on arrive à moduler l'activité corticale, on arrive à stimuler ces zones.

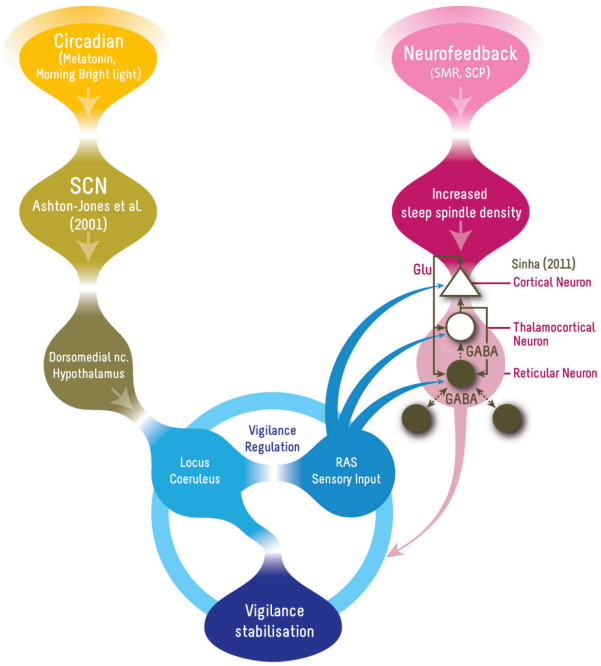


Figure 44 - Effet du protocole SMR sur la vigilance et le sommeil, Arns (62)

C'est ainsi que M.Arns dans son étude expose la voie d'activation suivante :

1. Protocole de Neurofeedback SMR
2. Augmentation des fuseaux du sommeil
3. Activation du système ascendant réticulo-corticulaire :
    1. Neurones corticaux
    2. Neurones thalamiques
    3. Neurones réticulaires
4. Effet sur la vigilance et le sommeil

Une belle perspective pourrait être démontrée suite à cette étude, est que la pratique de NFB avec le protocole SMR chez des enfants TDAH génère plus d'ondes du sommeil et enfin de compte, l'effet observé sur l'hyperactivité est un effet qui est médié par une meilleure qualité de sommeil.

c. Les méta-analyses les plus connues

Le niveau de preuve dans le domaine du TDAH est à ce jour un des champs les plus riches en littérature scientifique du Neurofeedback. On dénombre plus de 1200 publications sur PubMed avec la mention de recherche suivante « Neurofeedback » et « TDAH (source site PubMed, Juillet 2018). Parmi toute cette littérature, quatre méta-analyses ont un impact significatif dans

la preuve d'efficacité de cette technique dans la pathologie du TDAH. Au départ, ces méta-analyses incluaient des études cliniques qui n'étaient pas toutes en double aveugle (Arns et al. 2009 & Sonuga-Barke et al. 2012) puis par la suite, elles ont incorporé de plus en plus d'études en double aveugle (Micoulaud-Franchi et al. 2014 & Cortese et al. 2016).

On retrouve les quatre méta-analyses suivantes :

1/ Arns et al. 2009 (63) **& Arns et.al 2013** (64) **:**

Le Dr Arns est un auteur connu pour avoir crédibilisé le champ du Neurofeedback en montrant les différents enjeux du Neurofeedback grâce à la publication de plusieurs de ses articles dans des revues de renoms comme « The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences », ou encore The Journal of Neurotherapy ». Il a créé sa propre société de Neurofeedback nommée « Brainclinics Research Institute »

Cette méta-analyse de 2009 est essentielle. Le Dr Arns a soulevé l'idée qu'il était peut-être intéressant de regarder plus en détail l'utilisation du Neurofeedback dans le TDAH. Quinze études cliniques regroupant 1194 patients sont incorporées dans cette méta-analyses. Sur ces quinze études, seules quatre sont randomisées. Cette méta-analyse montre que lorsque le Neurofeedback est comparé à la médication (sous Methylphenidate MPH), on observe une ffet non négligeable sur l'inattention de 0,9903 (p value = 0,0000) et un peu moindre sur l'hyperactivité avec un effet de 0,6583 (p value = 0,01153).

Lors de la publication en 2013 d'un article (64), sur le follow-up de sa précédente méta-analyse, le Dr Arns dresse les conclusions suivantes : « Une méta-analyse sur le Neurofeedback qui a débuté en 2009, a montré des effets importants sur l'inattention et l'impulsivité, et des effets moyens sur la composante hyperactivité ». Il ajoute « sur la base des études disponibles et présentées dans cette revue, on peut conclure que les protocoles d'entraînements TBR, SMR et SCP sont des traitements cliniquement efficaces (modules) pour les enfants atteints de TDAH et plusieurs résultats cliniques, neurophysiologiques et de neuro-imagerie soutiennent sa spécificité. Les effets du Neurofeedback semblent durables, si l'on en juge par les données limitées disponibles. »

2/ Sonuga-Barke et al. 2012 (65)

La deuxième méta-analyse a été publiée dans le célèbre « American Journal of Psychiatry ». Elle avait pour but de regrouper toutes les études de traitements et prises en charges non pharmacologiques qui ont été testées chez les enfants souffrant de TDAH. Elle regroupe 8 études (soit 273 enfants), dont 4 sont des études randomisées en double-aveugle.

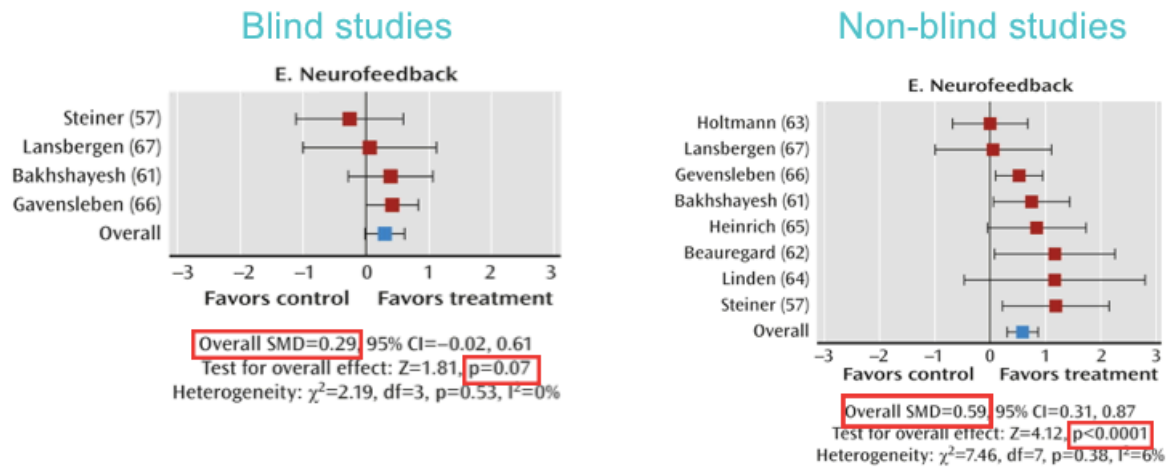


Figure 45 - Résultats méta-analyse Sonuga et al. (adaptée de L.Mayaud)

Cette méta-analyses montre que dans les études randomisées en non double-aveugle (« Non-blind studies ») nous avons un effet significativement modeste autour de 0,59 et avec une p value inférieure à 0,0001. Tandis que dans le cas des études randomisées et en double aveugle (« Blind studies »), l'effet diminue à 0,29 pour une p value de 0,07. Cela montre bien une tendance.

Pour comparer, dans les Thérapies Cognitives et Comportementales, nous avons respectivement un effet de 0,64 et 0,40 dans le cas des études en non double-aveugle contre un effet de 0,24 (p = 0,34) et 0,02 (p=0,92) en double aveugle. On remarque que dans ce cas il n'y pas de tendance.

Cette méta-analyse fut redoutable lors de sa publication car elle remettait en cause toute stratégie non-médicamenteuse pour les enfants souffrant de TDAH. Et le Neurofeedback, par rapport à ces autres thérapies non pharmacologiques, ne s'en sortait pas mieux voire pas du tout.

3/ Micoulaud-Franchi et al. 2015 (38)

C'est à la suite de la conclusion rendue par Sonuga-Barke en 2013 (65), que le neuropsychiatre français, Jean-Arthur Micoulaud-Franchi décide avec son équipe du CHU de Bordeaux de refaire une méta-analyse en 2015. Il s'agit d'une méta-analyse réalisée sur un ensemble de 263 patients atteints de TDAH, soit 5 études randomisées en double aveugle. Sur les 263 enfants, 146 ont reçu des séances de Neurofeedback (groupe EEG-NF) tandis que les autres constituaient le groupe témoin. Dans cette méta-analyse, le neuropsychiatre et son équipe vont aller plus loin dans la recherche d'efficacité clinique du Neurofeedback, puisqu'ils vont séparer la dimension hyperactivité de celle de l'inattention. Grâce à ces critères préalablement définis, il sera montré que l'inattention était statistiquement significativement améliorée chez les enfants évalués par leurs enseignants et leurs parents. Pour éviter tout biais dans les résultats, l'évaluation sur les effets ressentis chez leurs enfants a été séparée de celles des enseignants. En effet, pour les chercheurs, les parents avaient un regard biaisé car ils étaient au courant si l'enfant recevait ou non des séances de Neurofeedback. A contrario les enseignants eux n'avaient aucune information sur ce point.

Les résultats donnés par le Dr Micoulaud-Franchi sont les suivants :
"Sur l'évaluation des parents (probablement sans insu), le score TDAH global (SMD = -0,49 [-0,74, -0,24]), le score d'inattention (SMD = -0,46 [-0,76, -0,15]) et le score d'hyperactivité / impulsivité (SMD = -0,34 [-0,59, -0,09]) ont été significativement améliorés chez les patients recevant EEG-NF par rapport aux témoins. Concernant l'évaluation des enseignants (évaluation probablement à l'insu), **seul le score d'inattention était significativement amélioré** chez les patients recevant EEG-NF par rapport aux témoins (SMD = -0,30 [-0,58, -0,03]).

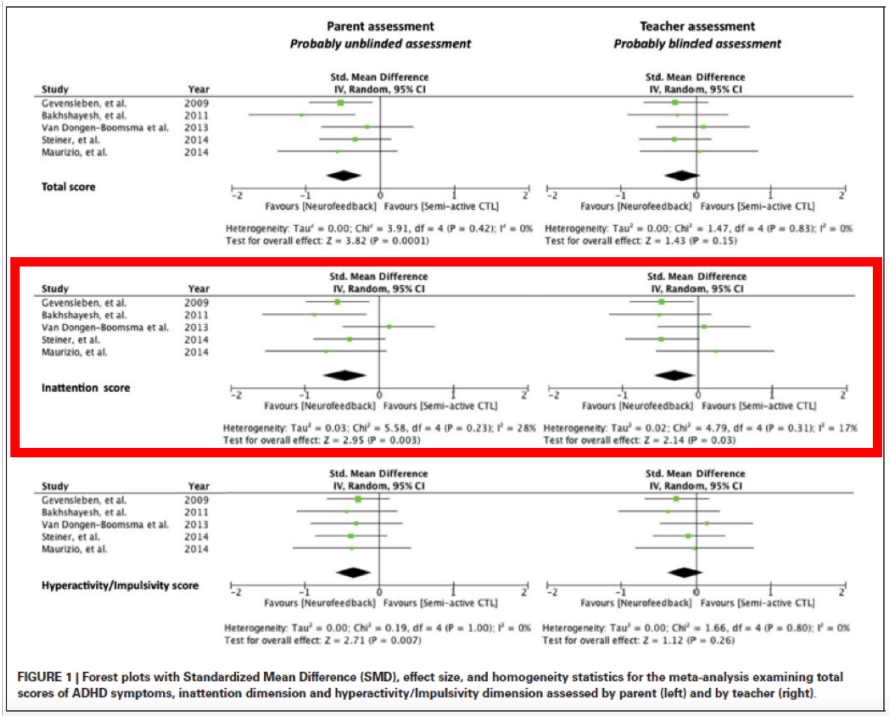


Figure 46 - Résultats méta-analyse J.A Micoulaud-Franchi et al.

Il conclut par « Cette méta-analyse de l'EEG-NF chez les enfants atteints de TDAH met en évidence une amélioration de la dimension inattention des symptômes du TDAH. »
Ces résultats sont en adéquation avec ceux trouvés par Arns en 2009, qui avait également observé une taille d'effet plus importante du Neurofeedback sur la dimension inattention que l'hyperactivité.

4/ Cortes et al. 2016 (66) **:**

Il s'agit de la méta-analyse la plus récente sur le TDAH, publiée par Samuele Cortese, considéré comme l'un des grands spécialistes dans le TDAH. C'est l'aboutissement d'un travail de recherche en collaboration avec de nombreux spécialistes du TDAH et du Neurofeedback comme Edmund J.S Sonuga-Barke ou encore Daniel Brandeis pour ne pas les citer. Mais surtout, fait part à cette méta-analyse, le comité Européen des Guidelines sur le TDAH (EAGG). Cette méta-analyse a été publiée dans le plus grand journal de pédopsychiatrie « JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY (JAACAP) ». Elle regroupe 13 études randomisées (soit 520 patients) mais seulement 7 sont en double-aveugle. La conclusion rendue par Cortese et son équipe montre que l'utilisation du Neurofeedback dans le traitement du TDAH « n'est pas un traitement efficace ». Aucun effet significatif du Neurofeedback est trouvé par les auteurs.

Ce résultat est en contradiction avec la précédente méta-analyse de JA Micoulaud-Franchi qui lui, avait établi un effet significatif du Neurofeedback dans le traitement du TDAH. Lors de la 2e Journée Nationale sur le Neurofeedback (25 Janvier 2017) qui a été organisée par l'association NExT (67) à l'ESPCI PARIS, j'ai pu échanger avec le Dr Micoulaud- Franchi et assisté, par la même occasion, à une table ronde sur « les enjeux de la recherche clinique sur le Neurofeedback ». Lors de cette journée, il a été évoqué les résultats et conclusions de la méta-analyse de Cortese (66).

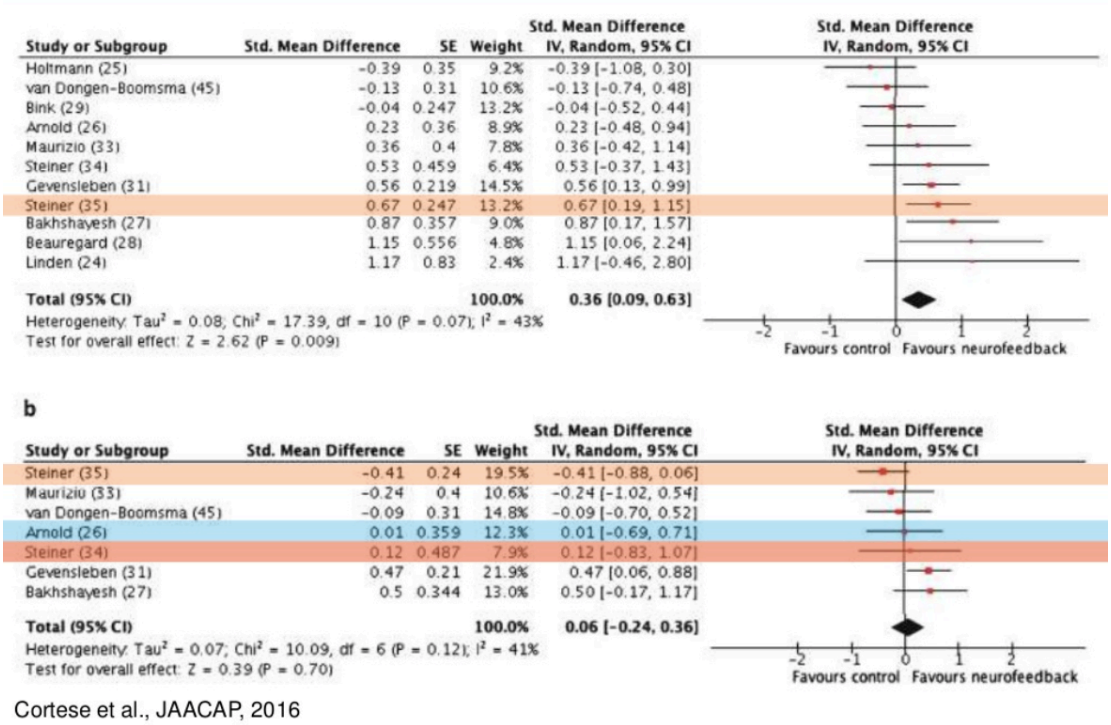


Figure 47 - Liste des études incorporées dans la méta-analyse de Cortese et al. (66) (adaptée de JA Micoulaud-Franchi)

L'équipe du Dr Micoulaud-Franchi, à la suite de sa publication, a décidé de regarder plus en détails les études qui avaient été incluses par Cortese car depuis 2014 (date de publication de la méta-analyse Micoulaud-Franchi et al. (38)) aucune autre étude clinique sur l'utilisation du Neurofeedback dans le TDAH n'avait été publiée. En regardant de plus près, ils se sont aperçus que :

- Deux papiers de Steiner [(68), (69)] qui je cite « ont probablement des tailles de populations grandes ouvertes » avec des dates d'inclusions similaires. Il est donc fort probable que plusieurs patients aient été inclus dans ces deux études au même moment.

- l'étude de Arnold (70), que le Dr Micoulaud-Franchi avait décidé de ne pas inclure car il s'agit d'une étude de faisabilité et non d'efficacité, et par ailleurs, le choix du matériel de Neurofeedback pour cette étude « n'était pas adapté par rapport au paramètre recherche ». Il voulait voir s'il était possible de faire croire à des enfants réalisant des séances de Neurofeedback placebo, c'est-à-dire sans entraînement d'ondes cérébrales, qu'ils suivaient un vrai traitement de Neurofeedback (avec des protocoles d'entraînements des ondes cérébrales). Mais le but n'était pas de montrer une efficacité. De plus, pour cette étude, ils ont utilisé un matériel de Neurofeedback qu'employait la NASA pour ses astronautes dans les années 70 alors que d'autres dispositifs plus récents et plus performants étaient disponibles au moment de l'étude. D'ailleurs dans la partie discussion de ce papier, Arnold explique que « la plus grosse limitation de cette étude était le choix du matériel de Neurofeedback » (70).

C'est pour ces raisons que le Dr Micoulaud-Franchi n'avait pas ajouté cette étude à sa méta-analyse, car elle cherchait à évaluer le Neurofeedback via une étude de faisabilité et dont limite était le matériel de Neurofeedback lui-même.

Le message dans les enjeux du Neurofeedback : il faut qu'il y ait des études contrôlées, randomisées, bien construites, mais il faut également, que le(s) protocole(s) de Neurofeedback utilisé(s) favorise(nt) l'apprentissage et que l'on s'assure bien de ce dernier en mesurant l'évolution du paramètre physiologique d'intérêt.

d. Vers une personnalisation des protocoles ?

Adam Clarke s'est intéressé aux différents profils EEG que les enfants TDAH pouvaient avoir. Selon lui, un enfant TDAH âgé de 7 ans ne pouvait pas montrer un profil EEG (ou de rythmes cérébraux) identique à un adolescent TDAH âgé de 13 ans. Il a été établi dans la littérature scientifique, depuis plusieurs années, que les enfants souffrant de TDAH présentent généralement une activité thêta en excès au niveau frontal et une diminution du rythme beta au niveau de la région postérieure du crâne. On peut citer notamment les recherches de Lubar et al (31) et celle Clarke et al. (71) publiée en 2001. Dans cette dernière, Adam Clarke montre que certains enfants TDAH présentent un profil EEG différent de ce que la littérature avait expliqué jusqu'à maintenant. En effet, il constate qu'environ 20% des enfants participant à l'étude, présentent un rythme beta à l'opposé des autres participants, avec un excès d'ondes betas dans leurs enregistrements EEG. Cette distinction est d'autant plus forte qu'elle est distinguée en fonction du sexe, prédominance chez les garçons, et du comportement. Cet excès est associé à des sauts d'humeur et des crises de colère plus fréquentes. En s'appuyant sur ses recherches et résultats, Adam Clarke a décidé d'investiguer plus en détails, la piste de ces différents profils EEG. En 2011, il publie, ce qui est, la première étude scientifique (72) établissant un lien entre les différents profils comportementaux d'enfants TDAH avec des profils EEG bien précis. Cette étude est réalisée en comparant le profil EEG de 155 enfants et adolescents TDAH de sexe masculin avec 109 sujets d'un groupe contrôle du même âge et du même sexe. Dans cette étude, il a également été établi le lien entre le profil EEG et le comportement de chaque enfant.

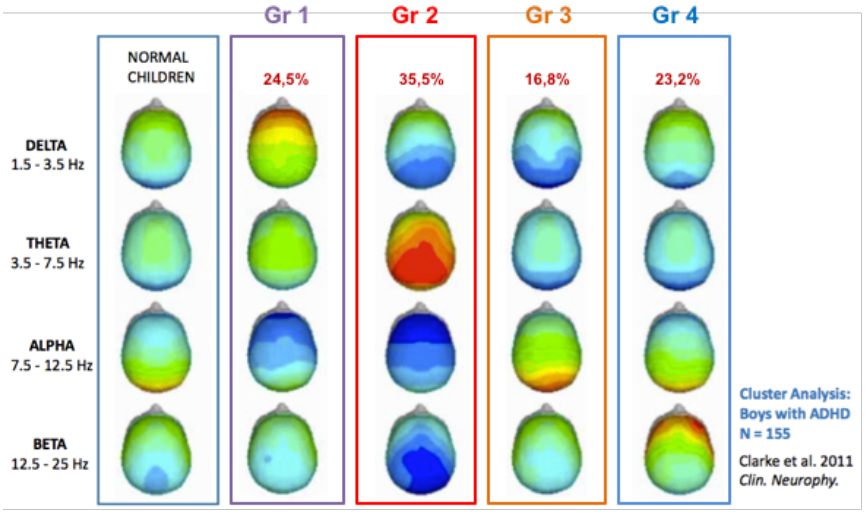


Figure 48 - Sous-types de profils des ondes cérébrales chez des enfants TDAH, Clarke et al. (72)

C'est ainsi, qu'il distingue cinq sous-groupes de profils EEG « anormaux », qu'il regroupera en quatre, expliqué par les similitudes que présentaient deux sous-groupes.

Le Groupe 1 (24,5% des patients) présente quant à lui un excès d'ondes lentes (ondes delta) avec un déficit des ondes alpha. Lors de sa précédente étude en 2001 (71), A.Clarke avait déjà identifié ce sous-groupe, en associant ce profil EEG avec un retard de maturation du SNC. En associant ces données EEG au comportement, cela confirme le retard de maturation. Ce groupe d'enfants semble plus impulsif et est plus attiré par l'utilisation d'un mauvais langage que les autres groupes.

Groupe 2 : En les regroupant, ce sous-groupe (Groupe 2) représente la plus grande proportion de l'étude avec 35,5% des patients. Il présente un excès du rythme thêta dans les régions centrale et postérieure associé à un déficit des rythmes delta et beta au niveau postérieur et du rythme alpha au niveau fronto-central. Ce type de profil EEG est défini comme étant un profil de sous-activation de l'activité corticale (« hypoarousal cortical » en anglais). Au niveau du comportement, ces enfants étaient généralement plus heureux que les autres groupes et moins sujets à la dépression et l'anxiété.

Le groupe 3 est celui qui représente la plus faible proportion de l'étude avec 16,8% de patients. Il est défini par une élévation fronto-centrale de l'activité alpha avec une réduction de l'activité delta globale et activité thêta fronto-centrale. Il est intéressant de noter que ce profil numéro 4 est observé dans la tranche d'âge la plus élevée (13 ans) des garçons de l'étude. En effet, cet excès d'ondes alphas par rapport aux autres enfants, serait tout simplement dû à une maturation plus avancée du SNC que les enfants plus jeunes. Cette hyperactivité des ondes alphas, montre que ces enfants sont dans un « brouillard ». Par rapport aux autres sujets, ce groupe présente un nombre accru de TOC.

Le groupe 4 (23,2% des sujets), est caractérisé par une activé beta en excès sur l'ensemble du crâne avec une déficience des ondes thêta fronto-centrales et ondes alpha frontales. Ce groupe est caractérisé comme étant celui des enfants « surexcités ». Au niveau du comportement, ce groupe présente des niveaux d'impulsivité plus élevés avec l'utilisation d'un langage contenant des « gros mots », leur conférant un comportement « délinquant ». En revanche, ils sont moins confrontés aux problèmes de jalousie et au besoin de dormir.

Cette étude ouvre un champ important dans l'utilisation du Neurofeedback dans le TDAH. On se rend compte que les enfants souffrant de cette maladie, ne présentent pas les mêmes profils d'anomalies des rythmes cérébraux. A l'heure actuelle, nous sommes incapables d'expliquer réellement ces différences. La communauté scientifique et médicale laisse entendre que des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, ainsi que le cumul de plusieurs pathologies (TDAH, autismes, troubles du langage…) seraient responsables de ces différences inter-patients. Mais cela reste à prouver. Une chose est sûre, Adam Clarke avec cette étude ouvre le champ à une personnalisation des protocoles de Neurofeedback. Cela permettrait à la fois d'observer des effets cliniques significatifs, en entrainant les rythmes cérébraux qui sont anormaux, mais surtout une meilleure sécurité. En effet, comme nous l'avons expliqué plus haut (partie effets indésirables), l'application d'un mauvais protocole de Neurofeedback peut amener à une aggravation de la pathologie. Appliquer un protocole standard, par exemple un protocole TBR (diminution du thêta et augmentation du béta) n'est pas judicieux chez un enfant qui ne dispose que de peu d'ondes thêta.

L'idéal serait avant de commencer les séances, de dresser le profil EEG de l'enfant et de lui appliquer le protocole qui lui conviendra le mieux.

3) Neurofeedback vs Methylphenidate dans le TDAH

Deux études comparent l'efficacité de la technique du Neurofeedback dans le TDAH avec le traitement de référence, qui est le Méthylphenidate (MPH). La première, menée en 2012 en Norvège chez 91 patients âgés de 7 à 16 ans. Trois groupes composent cette étude, le premier étant le groupe Neurofeedback où 91 enfants effectuent 30 sessions avec le protocole Beta up-training (augmentation des ondes b), un groupe MPH et un groupe control. Basé sur l'observation menée par les parents des enfants, le groupe Neurofeedback présentait des améliorations similaires au point de vue des symptômes au groupe MPH.

La seconde en Espagne, chez 23 enfants TDAH avec une étude de follow-up à 6 mois. Deux groupes, le premier Neurofeedback (NFB) avec 40 sessions sur le protocole TBR et un groupe MPH. Des effets similaires sur la symptomatologie ont été observés dans les deux groupes et une amélioration significative des performances académiques est ressortie pour le groupe NFB.

II) Autres pistes :

1) L'Épilepsie :

a. Présentation et épidémiologie

L'épilepsie est une maladie neurologique se manifestant par la répétition de crises épileptiques. Une crise épileptique est définie par la Fédération Française de Neurologie, comme « une manifestation clinique transitoire, liée à une activité électrique anormale des cellules nerveuses du cortex cérébral ». On distingue trois types de crises épileptiques :

- Crises généralisées : la décharge est étendue à l'ensemble du cerveau
- Crises partielles ou focal : qui prennent leur origine dans une zone localisée du cerveau
- Crises circonstancielles/accidentelles : liées à un facteur tel que l'alcool, une hypoglycémie etc…

On estime à environ 500 000, le nombre de personnes, de tout âge, qui sont concernées par cette maladie (Source Fédération Française de Neurologie). Le traitement de référence dans l'épilepsie est une prise en charge médicamenteuse à base de carbamazépine ou la lamotrigine. D'autres médicaments peuvent être prescrits en fonction du type de crise et de l'âge du patient. Le traitement médicamenteux est efficace chez environ 70% des patients épileptiques [Cochrane, 2017], ouvrant un champ d'application au Neurofeedback pour les patients non-répondants, dits pharmacorésistants.

Le Neurofeedback et l'épilepsie sont intimement liés. En effet, la première efficacité clinique Neurofeedback a été démontrée dans l'épilepsie. Comme expliqué dans la partie « Histoire du Neurofeedback », c'est Sterman (25) et ses équipes, en réalisant des tests sur l'agent pro-convulsivant utilisé dans le carburant des fusées spatiales, qui découvrit en 1969 que des chats ayant réalisé des séances de Neurofeedback étaient moins sujets à des crises épileptiques. Sur la lancée de cette découverte, Sterman et Friar (27) montreront des résultats plus qu'intéressants chez l'homme, en traitant une jeune femme de 23 ans atteinte d'épilepsie généralisée et pharmacorésistante. Ils observeront un arrêt total des crises d'épilepsie sur la période de temps où sont réalisées les séances.

A ce jour, deux protocoles de Neurofeedback et un protocole de Biofeedback sont utilisés dans l'épilepsie : les protocoles SMR et SCP. L'objectif à travers l'utilisation de ces protocoles est de venir diminuer l'excitabilité corticale permettant ainsi de réduire le nombre et la survenue

des crises. Une récente étude de 2014 du Dr JA Micoulaud-Franchi (73) fait un état des lieux sur l'utilisation du Biofeedback dans la prise en charge de l'épilepsie pharmacorésitante.

Tableau 1 – Biofeedback et épilepsies.

Biofeedback	EEG		GSR
	SMR	SCP	
Date de la première étude	1972	1993	2004
Équipes à l'origine du protocole	B. Sterman et JF. Lubar	N. Birbaumer et B. Kotchoubey	M. Trimble et Y. Nagai
Principe du protocole	Augmentation du rythme SMR (généralement en C3)	Diminution de l'amplitude négative des SCP en Cz	Augmentation de la conductance cutanée
Raisons physiologiques hypothétiques	Diminution des influx sensoriels	Diminution du niveau d'excitabilité corticale	
Nombre d'études publiées	63	4	1
Nombre d'études jugées de qualité suivant les critères de l'EBM	1 (Lantz et Sterman, 1988)	1 (Kotchoubey et al., 2001)	1 (Nagai et al., 2004)

SMR : rythmes sensorimoteurs ; SCP : *slow cortical potential* ; EEG : électroencéphalographie ; GSR : *galvanic skin response*.

Figure 49 - Les différents protocoles de Neuro et Biofeedback dans l'épilepsie, crédit JA Micoulaud Franchi et al. (73)

Le premier protocole est le protocole de Neurofeedback SMR. Son utilisation est justifiée par le fait qu'entraîner un sujet à augmenter son rythme cérébral permet d'observer une diminution des influx sensoriels et donc l'excitabilité neuronale corticale aboutissant à une élévation du seuil épileptogène. C'est ce mécanisme d'action que Sterman démontra après les expériences réalisées chez le chat (25), en utilisant ce même protocole SMR. A noter que ce même protocole est utilisé chez l'enfant atteint de TDAH, car ce dernier permet d'améliorer les capacités d'attention.

Le second protocole de Neurofeedback est le protocole d'entraînement SCP. Ici, on va chercher à diminuer l'amplitude négative de ces SCP en produisant des SCP positives. Les ondes SCP négatives sont associées à une augmentation de l'excitabilité neuronale, conduisant ainsi plus fréquemment à l'arrivée de crises épileptiques. Comme l'indique le Dr Micoulaud-Franchi dans son étude (73) : « Plus le SCP est négatif et plus le niveau d'excitabilité de ces neurones serait élevé et donc, plus le seuil de déclenchement de l'activité paroxystique serait bas, ce qui augmenterait le risque de crise d'épilepsie ». A noter que dans le TDAH, c'est l'inverse, on va venir chercher à augmenter cette amplitude négative.

Le troisième protocole ne correspond pas à une application de Neurofeedback. Il s'agit d'un protocole de Biofeedback (car le feedback ne se fait pas au niveau de l'activité cérébrale), appelé GSR pour Glavanic Skin Response. Il est basé sur la conductance cutanée, où en entrainant un sujet à l'augmenter, permettrait d'abaisser le seuil épileptogène.

b. Quel est le niveau d'efficacité du Neurofeedback dans l'épilepsie ?

Deux méta-analyses ont été réalisées dans ce domaine, chez des patients épileptiques pharmacorésistants. Dans leur papier, le Dr JM Micoulaud-Franchi et ses équipes (73) expliquent en détail ces méta-analyses et apportent un avis critique. La première est l'œuvre de Sterman (74), qui a regroupé 24 études publiées sur la période 1972-1996. Au total ce sont 243 patients épileptiques pharmacorésistants qui sont inclus dans cette méta-analyse. Ces derniers ont suivi un entraînement de Neurofeedback via un protocole SMR. Les conclusions donnent lieu à des résultats plus qu'encourageants, puisqu'en effet 82% des patients de l'étude ont présenté une réduction de plus de 50% du nombre de crises épileptiques. Cependant comme le mentionne JA Micoulaud-Franchi, aucune taille d'effet n'a été réalisée dans cette méta-analyse, ne permettant pas de statuer ou non sur la réelle efficacité.

La seconde méta-analyse a été réalisée par Tan et al. (75), où 87 patients à travers 10 études furent rassemblés. Sur ces dix études, neuf faisaient appel à un protocole d'entraînement SMR et une au protocole SCP. Au final chez 74% des sujets, il a été observé une réduction du nombre de crises épileptiques. Une taille d'effet a été calculé et montre un effet significatif ($g = -0,199$). Cependant, la critique apportée par le Dr Micoulaud-Franchi explique que le faible nombre de patients inclus et l'absence de groupe témoin ne permet pas de conclure avec certitude, sur l'efficacité du Neurofeedback.

A ce stade d'avancée de la recherche, des signes encourageants ont été démontrés. En revanche, le Neurofeedback ne peut être utilisé qu'en complément de l'approche médicamenteuse. Il n'est pas possible de statuer quant à l'efficacité certaine du Neurofeedback dans la prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistantes en utilisation seule. Pour cela, il faudrait réaliser des études plus approfondies, notamment avec des tailles de population adéquate, une randomisation en double aveugle, la comparaison avec un groupe témoin et une évaluation de l'efficacité dans le temps via une étude de follow-up [Micoulaud-Franchi et al, 2014].

2) Troubles dépressifs

La dépression est considérée comme la maladie du siècle. L'OMS estime qu'environ 300 millions de personnes dans le monde sont confrontées à ce trouble. Avec des exigences socio-professionnelles qui augmentent. L'INSERM estime qu'un français sur cinq est ou sera concerné par un trouble dépressif au cours de sa vie. Toutes les tranches d'âges sont touchées par cette maladie, qui peut conduire dans certains cas de figure à des envies suicidaires. Dans la majorité des cas, cette maladie est prise en charge par des traitements médicamenteux, tels que des antidépresseurs, dont la France est championne du monde au niveau des prescriptions. Récemment, des prises en charge non-médicamenteuses ont été adoptées dans le traitement de la dépression. Nous pouvons citer les approches par : la sophrologie, le yoga et relaxation etc...

Le Neurofeedback dispose de quelques applications dans cette pathologie, avec notamment la théorie de l'asymétrie préfrontale des ondes alphas. En effet, il est établi qu'une hyperactivité frontale droite de l'alpha (ou hypoactivité frontale gauche) est associée à un syndrome dépressif (76). Une prise en charge par Neurofeedback, consiste à entraîner ce rythme alpha au niveau frontal afin de retrouver un équilibre entre l'activité frontale droite et gauche. Cette approche s'appelle la méthode ALAY pour alpha symetry approach (approche symétrique de l'alpha). Cependant à ce jour, la littérature scientifique est assez divergente sur l'efficacité du Neurofeedback sur l'humeur et la gestion des émotions. Aucun effet n'est signalé dans l'étude de Escolano et al. (77) tandis que les études de Rosenfeld et al. (78), Baher et al. (79), et Peeters et al. (80) montrent des effets positifs de l'entrainement des ondes alphas sur l'humeur et la gestion des émotions. Par contre, l'étude menée par Escolano et al. (77) a montré que l'entraînement de l'alpha a des effets significatifs sur les effets cognitifs avec notamment une amélioration de la mémoire de travail et de la vitesse d'exécution.

TABLE I. Proportion of participants with improved memory performance in the two training groups

Group	Backward digit span task	Operation span task	Word pair task
Ctrl	52%	60%	68%**
Alpha	96%*,**	76%**	100%*,**

Figure 50 - Effets de l'entrainement de l'alpha par Neurofeedback sur la mémoire et exécution des tâches, Escolano et al. (77)

Le Neurofeedback peut représenter une stratégie thérapeutique intéressante dans les troubles dépressifs en se positionnant entre la psychothérapie et la neurophysiologie. Il est nécessaire de développer des protocoles d'entraînement adaptés, validés par des études et de développer des marqueurs de réponses spécifiques afin de suivre l'évolution à long terme des patients.

3) Troubles migraineux :

a. Présentation de la pathologie

La migraine est définie par l'INSERM comme étant un trouble qui « se caractérise par des crises répétées se manifestant essentiellement par de pénibles maux de tête, appelés céphalées ». 1/5e des migraines sont accompagnées de symptômes neurologiques survenant avant l'apparition des céphalées. Il s'agit de ce que l'on appelle l'aura. Ce trouble touche environ 15% de la population et les femmes sont les plus touchées. Les crises de migraines sont dues à une excitabilité neuronale anormale et peuvent durer dans les cas les plus sévères jusqu'à 72 heures. Plusieurs facteurs peuvent causer des migraines (alcool, manque de sommeil, alimentation…). La prise en charge se fait essentiellement par éviction des facteurs déclenchants (par exemple : éviter de consommer trop d'alcool, dormir suffisamment) et par traitements médicamenteux lors des crises. Les médicaments utilisés sont généralement des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou triptans.

b. L'application du Neurofeedback dans la migraine

Deux études ont montré des effets intéressants. La première est l'étude de Walker publiée en 2011 (81) sur l'application du Neurofeedback dans les troubles migraineux, montre à travers l'enregistrement de l'activité cérébrale de 71 sujets migraineux (âgés de 17 à 62 ans) que tous ces patients migraineux présentent un excès d'ondes beta au niveau cortical. Ce profil EEG des patients migraineux est utilisé dans les recherches et travaux de nos jours.

Sur les 71 sujets de l'étude, 46 ont réalisé des séances de Neurofeedback sur un protocole Beta down (diminution du rythme beta) / alpha up (augmentation du rythme alpha). Les 25 autres sujets quant à eux, ont reçu un traitement médicamenteux. Dans le groupe Neurofeedback, 54% ont observé une disparation totale des migraines et 39% ont signalé une baisse de la fréquence et de l'intensité des crises migraineuses de plus de 50%. Pour comparer au groupe ayant reçu le médicament, seuls 8% ont constaté une diminution de l'intensité et de la fréquence des

migraines. 68% des patients du groupe médicament n'ont observé aucun effet sur leurs migraines, contre seulement un patient du groupe du Neurofeedback.

Une autre étude, de Stokes et al. (82) a évalué l'efficacité sur 37 sujets migraineux avec un protocole d'entraînement de diminution de l'activité beta (Beta down) sur 40 séances. Un suivi (follow-up) à 14,5 mois fut également réalisé pour statuer sur la longévité des effets. Au final sur les 37 patients, 26 (soit 70%) ont vu diminuer d'au moins 50% la fréquence de leurs crises. Ce résultat s'est avéré stable 14,5 mois après la réalisation de la dernière séance de Neurofeedback.

III) Effet « neurofeedback » ou effet « placebo » ? :

La question de l'effet placebo dans le Neurofeedback est un sujet qui revient assez souvent sur la table. Une étude de 2017, de Schabus et al. (83) relance le débat. Il s'agit de comparer l'efficacité d'un vrai Neurofeedback (« Genuine Neurofeedback ») avec un Neurofeedback placebo appelé « sham Neurofeedback » dans l'insomnie. L'étude est désignée en double aveugle de sorte que chacun des 25 sujets effectue 12 séances de chaque méthode après une période de wash-out et que les opérateurs ne sont pas au courant de la méthode que reçoit le sujet. La distinction entre ces deux méthodes se fait sur la pertinence du feedback de l'activité cérébrale du sujet. Le Genuine Neurofeedback renvoie un feedback à l'écran en s'appuyant sur l'activité cérébrale du sujet, tandis que le « sham Neurofeedback » renvoie un feedback sur une activité cérébrale lambda. Les résultats montrent que ces deux méthodes obtiennent des résultats similaires sur l'insomnie des sujets. Un effet est constaté certes, mais il est équivalent dans les deux méthodes. Il apparait que les effets soient dus à des facteurs non spécifiques au Neurofeedback, notamment par le fait d'être pris en charge par des opérateurs durant la nuit et de bénéficier de leur empathie.

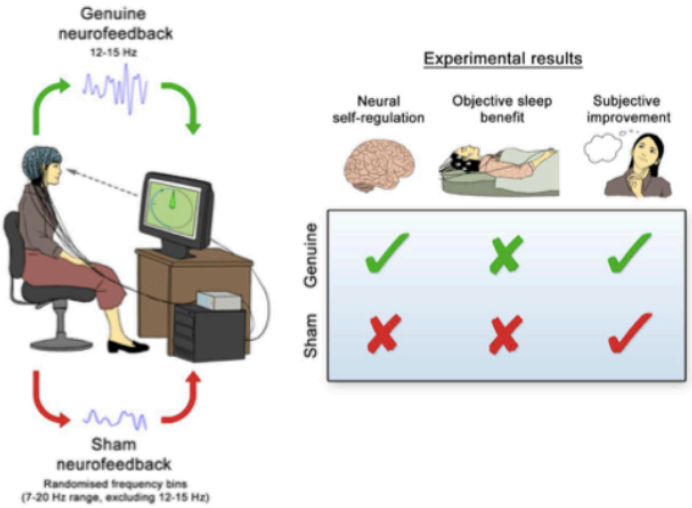


Figure 51 - Effet placebo du Neurofeedback ? Schabus et al., 2017 (83)

Les conclusions de l'étude montrent que le Genuine Neurofeedback ne présente aucun avantage par rapport au Neurofeedback placebo, et donc que son utilisation dans la prise en charge non-médicamenteuse de l'insomnie n'est pas recommandée. Une récente étude (84) menée par des chercheurs de l'université de McGill au Canada, reprend les résultats de l'étude Schabus pour appuyer la thèse de l'effet placebo du Neurofeedback. Pour eux, l'efficacité est majoritairement

due aux facteurs environnants de la séance de Neurofeedback. Cette hypothèse vient corroborer celle amorcée par un bon nombre de scientifiques quelques années plus tôt. Pour eux, les effets cliniques que peut apporter le Neurofeedback ne sont pas à discuter, en revanche, concernant leurs causes c'est une toute autre question. Les scientifiques avancent dans leurs études, que les effets de la pratique du Neurofeedback sont dus à des non facteurs non spécifiques à la modulation de l'activité cérébrale. Parmi ces facteurs nous retrouvons des facteurs psychologiques, situationnels et motivationnels. Cependant sur des pathologies comme l'épilepsie ou la migraine on peut se demander si ces facteurs ont réellement un impact, car c'est le propre sujet qui est son témoin. Il aura beau se dire que tout va mieux, mais les résultats se verront sur la fréquence et l'intensité des crises post-neurofeedback.

1) Facteurs psychologiques

Il faut savoir qu'en clinique le recours au Neurofeedback se fait souvent en dernière option lorsque plusieurs thérapies ont été testées auparavant. Dans le cadre du TDAH, les familles ont vu tous les spécialistes possibles, testées différentes approches (TCC, acupuncture etc…). Quand on leur propose une technique innovante, bien qu'encore expérimentale, elles y voient une possible lueur d'espoir. C'est pourquoi il ne faut pas perdre de vue que leurs regards peuvent être biaisés et surévaluent les réels résultats dont l'enfant fait part. Dans plusieurs études, il est demandé aux parents de remplir des questionnaires sur l'évolution du comportement de l'enfant et c'est à cet instant précis que le biais peut apparaître.

2) Facteurs situationnels

Contrairement au médicament qui est pris à domicile, les séances de Neurofeedback se déroulent au cabinet du praticien ou à l'hôpital dans le cadre des études. Dans ce cadre de prises en charge, les patients sont souvent entourés par un ou plusieurs soignants (médecins, assistants…), qui prennent soin d'eux et les guident pas à pas dans leur séance. Ces facteurs situationnels sont négligeables, il est vrai que le cadre de réalisation d'une séance est un peu particulier et amène le patient à se sentir plus réceptif que s'il était chez lui. En effet, en étant entouré par des « blouses blanches », encouragé et guidé, le patient se sent plus réceptif et peut donc voir une possible progression rapidement.

Un facteur situationnel concerne également les enfants, qui associent souvent le dispositif de Neurofeedback à un jeu vidéo. C'est ici, que le feedback peut jouer un rôle important sur le

patient. Un feedback visuel sur la base d'un « jeux vidéo » ou métaphore thérapeutique stimule davantage le sujet à augmenter ses scores. Cela lui donne l'impression de disposer d'un super pouvoir en pouvant contrôler quelques choses avec son cerveau. Par exemple, une partie de course de voiture ou de pêche.

3) Facteurs motivationnels

Un troisième facteur responsable de l'effet placebo du Neurofeedfack concerne la motivation concomitante du patient et de son entourage. Le thérapeute réalisant la séance joue un rôle important, notamment sur le type de relation et de confiance qu'il va nouer avec le patient. En convaincant ce dernier et sa famille que la thérapie marche, qu'il s'agit d'une innovation et de la meilleure alternative de prise en charge non-médicamenteuse, automatiquement un transfert va s'effectuer auprès d'eux. Cela a été démontré dans le cadre de la psychothérapie, où une étude (85) montre qu'une confiance accrue dans la thérapie à la fois du soignant et du patient, permet d'observer une efficacité supérieure et dans 70% des cas attribués à ces facteurs non-spécifiques qu'à la thérapie elle-même.

De plus les consignes et encouragements que donnera le praticien au patient joueront un rôle majeur dans la réussite de la thérapie. Cela a été démontré, notamment dans une étude américaine (86) réalisée sur le décrochage scolaire. Dans cette étude, il est expliqué l'impact positif que peut avoir les encouragements des enseignants et parents sur le regain de motivation et résultats des élèves. Cette situation peut se retrouver dans le cadre du Neurofeedback, où si le sujet est encouragé pendant et après la séance sur ses performances d'activités cérébrales, il sera d'autant plus motivé pour continuer les séances et essayer de réitérer sa performance voire même de faire mieux. On retrouve ici le principe du conditionnement opérant dont le Neurofeedback fait preuve et dont nous avons expliqué le fonctionnement dans les premières parties de cette thèse.

4) Pour conclure sur l'effet placebo

Il est certain qu'un effet placebo rentre dans l'utilisation de la technique du Neurofeedback, ne serait-ce que par le fait d'installer le patient dans un cadre spécifique : assis, entouré de soignants, case EEG sur la tête, tracés EEG à l'écran etc… Ce sont des éléments qui auront plus d'impact sur le patient que le fait de prendre un simple médicament chez lui. C'est d'autant plus intéressant, que lors d'échanges que j'ai pu avoir avec un neuropédiatre pratiquant le

Neurofeedback dans le TDAH, il m'a avoué que lorsque les parents étaient réticents au départ à l'utilisation de cette technique, aucun effet sur les symptômes de l'enfant n'était observé. Cela montre que l'environnement autour du Neurofeedback est déterminant sur son efficacité. Ceci est un bel exemple de l'importance du facteur motivationnel.

Une chose est certaine, on a expliqué que le Neurofeeback a un impact sur la plasticité cérébrale qui se répercute par des effets, à différents niveaux, sur la clinique. Il suffit de regarder les effets indésirables que sa pratique peut provoquer. Pour vraiment statuer sur un effet placebo de cette technique il faudrait que des études montrent si des facteurs physiologiques et/ou sociaux ont un impact sur son efficacité et dans la positive quel est le poids de l'apport de chacun de ces facteurs. Quoiqu'il en soit, l'objectif est avant tout la santé du patient. Si cela lui permet de réduire ses symptômes voire même d'observer une guérison, pourquoi débattre sur un effet placebo ?

IV) Limites du Neurofeedback :

1) Un déficit dans la littérature scientifique

La première limite se trouve au niveau de la littérature scientifique, où peu d'études parmi le grand nombre publiées sont conçues avec les bons standards. En effet, comme discuté et évoqué par le Dr Micoulaud-Franchi, pour qu'une étude de Neurofeedback soit considérée comme de bonne qualité, il est nécessaire de disposer :

- D'une étude randomisée et en double aveugle.
- D'une taille d'échantillon suffisante pour pouvoir statuer avec une puissance significative.
- D'un groupe témoin : qui peut recevoir le médicament de référence de la pathologie, effectuer une autre thérapie non-médicamenteuse, un « sham Neurofeedback » voire ne rien faire.
- De neuromarqueurs prédéfinis afin de suivre l'évolution tout au long des séances
- De s'assurer de l'apprentissage au cours des séances et de son application dans la vie de tous les jours.
- D'une étude de suivi à 6 et/ou 12 mois pour déterminer la longévité des possibles effets dans le temps.

Le manque d'études de bonne qualité à grande échelle freine un peu la dynamique du Neurofeedback. Il conviendra également d'établir une bibliothèque de protocoles reconnus pour les différentes indications de cette technique.

a) Qualité du matériel

De plus, la qualité du matériel utilisé est un facteur conditionnant l'efficacité. Il est primordial, en effet qu'une bonne qualité de signal EEG soit nécessaire pour pouvoir espérer obtenir des résultats significatifs. Il suffit d'aller regarder les dispositifs qui se vendent sur internet et qui se vantent de pouvoir améliorer vos insomnies ou gérer votre stress. Ces dispositifs ne disposent que de deux électrodes EEG, qui n'enregistrent que l'activité cérébrale au niveau frontal. Or, nous avons vu, que pour analyser au mieux cette activité, il faut des casques EEG avec minimum 36 électrodes. Une distinction entre activité cérébrale et artefacts (clignements des yeux, contractions musculaires) est essentielle afin de s'assurer que le sujet module bien son activité cérébrale. Ce point reste encore à améliorer dans l'environnement des dispositifs de

Neurofeedback et cela explique que les séances doivent être réalisées dans un endroit calme et optimal (état relaxé).

b) Formation des soignants :

La mauvaise image du Neurofeedback auprès du corps médical est en partie expliquée par les praticiens de cette technique. En effet, pour être praticien de Neurofeedback en France comme à l'étranger, il suffit de suivre une formation (16 heures en général) et vous pouvez ouvrir votre cabinet pour recevoir des patients. Ce point est une limite conséquente du Neurofeedback, puisqu'elle ne bénéficie ni aux praticiens actuels (décriés par le corps médical) ni aux patients qui ne sont pas pris en charge par des soignants.

Il serait judicieux de limiter l'accès à l'utilisation de cette technique aux soignants diplômés d'état. Cela serait bénéfique à tout point de vue, car les patients pourront être envoyés via des prescriptions/conseils de médecins et ils seraient pris en charge par un personnel qualifié. Des professions comme psychologue, orthophoniste et psychomotricien pourraient être intéressées par l'utilisation de cette approche.

CONCLUSION & DISCUSSION

Le Neurofeedback représente une technique avec de belles perspectives au niveau thérapeutique. Et il suffit notamment de regarder les avancées réalisées ces quinze dernières années. Elle reste encore méconnue du grand public, pourtant des applications sont déjà disponibles notamment dans le TDAH et le traitement de l'épilepsie. Cependant quelques limites subsistent encore et son image s'est encore dégradée auprès du corps médical. Pour cela certaines améliorations sont nécessaires pour que dans le futur, son utilisation soit reconnue et adoptée par les soignants et prescripteurs.

Mais les choses sont en train de bouger, pour exemple la HAS qui dans ses recommandations de prises en charge du TDAH [HAS, 2014] évoque le Neurofeedback comme étant une technique intéressante car « l'utilisation d'outils informatiques présentés sous forme ludique chez les enfants TDAH tendrait à augmenter l'acceptabilité´ de cette technique et donc ses bénéfices cliniques ». Cependant, il est dit en conclusion que, des investigations plus approfondies sont nécessaires pour pouvoir parler du Neurofeedback comme recommandation non-médicamenteuse de prise en charge numéro une.

Cette technique pourrait être utilisée en approche complémentaire et non en remplacement de la médication. Il serait intéressant de voir si sa pratique ne permettrait pas de retarder la prescription d'un médicament, ou au contraire de diminuer les posologies voir accompagner une fin de traitement.

Un besoin de réglementation :

Le Neurofeedback est encore très peu connu des patients. Seuls certains professionnels de santé, notamment des médecins en ont connaissance. L'image du Neurofeedback auprès de ces professionnels est dans l'ensemble plutôt mauvaise. Une des causes principales, en particulier, s'explique par le fait que le NFB a été en quelque sorte détourné de son utilisation clinique par des personnes se déclarant soignants. En effet, un bon nombre de cabinets de NFB ont ouvert en France ces dernières années, force de constater que parmi ces « thérapeutes » très peu de soignants sont diplômés d'état. La santé est un sujet sensible, d'autant plus que le NFB nécessite des connaissances en neurophysiologie. C'est pourquoi, pour que cette technique puisse se développer et être reconnue comme une alternative de soins dans différentes pathologies, une réglementation de ce domaine est peut-être nécessaire dans les années futures. Avec notamment, pourquoi pas, proposer sa pratique par des soignants diplômés d'état, tels que des neuropsychologues, psychomotriciens, voire même des médecins de ville. Ceci serait bénéfique

à la fois pour le patient, en lui permettant d'être rassuré d'être pris en charge par un professionnel pouvant lui expliquer la technique, mais aussi pour le NFB qui redorerait son blason auprès du corps médical permettant ainsi d'être reconnu pleinement par les autorités réglementaires.

Une utilisation dans le « syndrome de Benjamin Button » ?

Comme le célèbre film, le « syndrome de Benjamin Button » correspond aux âges extrêmes de la vie : la naissance et la fin de vie. Les enfants et personnes âgées, même s'ils diffèrent au niveau de leurs âges, présentent de grandes similitudes. Notamment au niveau de leur métabolisme et des fonctions vitales qui ne sont pas aussi efficaces qu'à l'âge adulte. Il suffit d'ailleurs de constater le manque d'alternatives thérapeutiques pour la population pédiatrique. Prenons le cas du TDAH, seule le Methylphenidate est considéré comme le seul traitement efficace et indiqué dans cette pathologie. Or, un bon nombre de familles refuse ou voit d'un mauvais œil la prescription, notamment, parce qu'il s'agit d'un médicament de la classe des amphétamines. Si dans le cas contraire, prenons le cas de figure d'une personne âgée qui est polymédiquée pour traiter plusieurs pathologies à la fois (douleurs chroniques, diabète, hypertension ou autre…). Lors de mes stages en pharmacie, il m'est arrivé de voir passer au comptoir des ordonnances avec plus de quinze lignes de médicaments. Dans ce cas, pas besoin d'être un professionnel de santé pour savoir que des interactions médicamenteuses risquent d'avoir lieu.

Le Neurofeedback pourrait trouver sa place dans ces deux types de population, où le recourt à la médication est toujours un sujet sensible. C'est une alternative qui peut s'avérer intéressante dans la prise en charge de pathologies lourdes. Encore une fois, cette technique s'impose dans le champ thérapeutique. Il faut qu'une distinction soit faite entre son utilisation en clinique et celle réalisée par des personnes non soignantes et non formées.

FIN

REFERENCES

Thèses :

Montaine BERNARD. Méthodologie d'analyse des synchronisations neuronales dans les signaux EEG à l'aide de graphes d'informations temps-fréquence. Thèse, Université de Poitiers, 2002.

Joan FRUITET. Interfaces Cerveau-Machines basées sur l'imagination de mouvements brefs : vers des boutons contrôlés par la pensée. Traitement du signal et de l'image. Université Nice Sophia Antipolis, 2012. Français. <tel-00838704>

Romain GRANDCHAMP. Électroencéphalographie et Interfaces Cerveau-Machine : nouvelles méthodes pour étudier les états mentaux. Neurosciences. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2012. Français. <tel-00803635>

Geneviève MOREAU. Effets du Neurofeedback sur le fonctionnement intellectuel et les comportements d'enfants présentant un TDAH. Thèse, Université du Québec à Montréal, 2012.

Caroline PICARD. Contribution de facteurs placebo à l'efficacité du Neurofeedback chez les enfants souffrant de TDA/H. Thèse, Université du Québec à Montréal, 2013.

Kelly MINARY. Remédiation cognitive des fonctions exécutives chez l'enfant avec TDA/H : étude contrôlée d'un protocole informatisé. Sciences cognitives. 2010. <dumas-01302572>.

Anne-Claire DE LA ROCHE SAINT-ANDRÉ. Le Neurofeedback : principes, applications et perspectives dans le syndrome de gilles de la Tourette. Thèse, Université Toulouse III, 2017.

Livres :

Dr Bertrand MACE, Dr Marie-Laure MARTIN-NEGRIER, Dr Bertrand BLOCH, Dr Dominique FELLMAN. Histologie : bases fondamentales. 1re année Santé. Le Tissu Nerveux. [2e éd]. Éditions Omniscience, 2008.

Anne REMOND, Antoine REMOND. BIOFEEDBACK : Principes et applications. Éditions Elsevier MASSON, 1994.

Céline BALZANI, Jean-Arthur MICOULAUD-FRANCHI, Jean VION-DURY. Neurophysiologie clinique en psychiatrie : Pratique diagnostique et thérapeutique. Éditions Elsevier MASSON, 2015.

Dr Eric KONOFAL. Histoire illustrée de l'hyperactivité. Le TDAH et ses traitements au fil du temps. Impulsion Naturelle, Vauhallan, 2017.

Dr Michel BADER, Dr Philipe MAZET. La psychiatrie de l'enfant. Le concept du TDAH et la France de 1890 à 1980 : l'instabilité ou le village gaulois d'Astérix ? (Vol 58). Éditions PUF, 2015.

Dr Manuel BOUVARD, Dr MF LE HEUZEY, Dr MC MOUREN. L''hyperactivité de l'enfance à l'âge adulte. [2é ed]. Éditions Doin. 2006.

Bibliographie

1. **Mark-F Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso.** *Neurosciences - A la découverte du cerveau*. s.l. : PRADEL (EDITIONS), 2007.

2. **JC, SKOU.** *The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves*. s.l. : Biochim Biophys Acta., Feb 1957.

3. **Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, Lamantia, McNamara, White et al.** *Neurosciences 5e edition* . s.l. : Ed. De Boek Université, 2015.

4. **HODGKIN AL, HUXLEY AF.** *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. . s.l. : J Physiol. ; 117(4):500-44., 1952 Aug.

5. **Malsburg, Christoph von der.** s.l. : Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry P.O.Box 2841, D-3400 G□ottingen, W.-Germany, 1981.

6. **P König, A K Engel, and W Singer.** *Relation between oscillatory activity and long-range synchronization in cat visual cortex*. s.l. : Neurobiology. Vol. 92, pp 290-294, 1995.

7. **A. GRINVALD, D. SHOHAM, A. SHMUEL, A. ARIELI et et AL.** *Modern techniques in neuroscience research*. s.l. : U. Windhorst and H. Johansson, Umea, Sweden, springer édition., 1999.

8. **R., Caton.** *The electric currents of the brain*. s.l. : British Medical Journal. 2:278–278., 1875.

9. **H., Berger.** *Über das elektroenzephalogramm des menschen. Arch. Psychiatry Nervenkr. 87, 527–570. 10.1007/BF01797193*. 1929.

10. **Jasper, H. & Penfield, W. Arch. F. Psychiatr. U. Z. Neur.** *Electrocorticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus*. s.l. : Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten Volume 183, Issue 1–2, pp 163–174, 1949.

11. **F. SHARBROUGH, G. E. CHATRIAN, R. P. LESSER, H. Ludersand M. NUWER & T. W. PICTON.** *American electroencephalographic society guidelines for standard electrode position nomenclature*. s.l. : J. Clin. Neurophysiol., 8:200–202, 1991.

12. **Jasper, H.H.** *The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation*. s.l. : Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10, 371-375., 1958.

13. **ELUL, R.** *The genesis of the eeg*. . s.l. : Int. Rev. Neurobiology 15:227–272, 1972.

14. **Bernard, M.** *Méthodologie d'analyse des synchronisations neuronales dans les signaux EEG á l'aide de graphes d'informations temps-fréquence* . s.l. : Université Poitiers, 2006.

15. **Fourier, J.** *Théorie analytique de la chaleur,* . s.l. : Didot père et fils, XXII-639 p, 1822.

16. **Onton J, Makeig S.** *High-frequency broadband modulations of electroencephalographic spectra. Front Hum Neurosci. 2009;3:61. doi: 10.3389/neuro.09.061.2009.* 2009.

17. **K. SASAKI, T. TSUJIMOTO, S. NISHIKAWA, N. NISHITANI & T. ISHIHARA.** *Frontal mental theta wave recorded simultaneously with magnetoencephalography and electroencephalography.* s.l. : Neurosci Res, 26(1):79–81, 1996.

18. **Lubar, J. F.** *Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention- deficit/hyperactivity disorders.* s.l. : Biofeedback and Self-Regulation, 16, 201–224., 1991.

19. **Knott.V.** *Quantitative electroencephalography in Alzheimer's disease: comparison with a control group, population norms and mental status. J Psychiatry Neurosci.* 2001.

20. **K., Broadmann.** *Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt auf grund de zellenbaues.* s.l. : JA Barth, Leipzig, 1909.

21. **H, Penfield.W & Jasper.** *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* 1954.

22. **Durup G., Fessard A. I.** *L'électrencéphalogramme de l'homme. Observations psycho-physiologiques relatives à l'action des stimuli visuels et auditifs. L'année Psychologique 36, 1–32. 10.3406/psy.1935.30643.* 1935.

23. **J., Kamiya.** *Conscious control of brain waves. .* s.l. : Psychology Today, 1968.

24. **W.McAdam, Dale.** *Slow potential changes recorded from human brain during learning of a temporal interval.* s.l. : Psychonomic Science, 1966.

25. **Sterman M. B., LoPresti R. W., Fairchild M. D.** *Electroencephalographic and Behavioral Studies of Monomethylhydrazine Toxicity in the Cat. .* s.l. : Los Angeles: California University Los Angeles Brain Research Institute, 1969.

26. **Sterman, M.B., Howe, R.D., & Macdonald, L.R.** *Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. .* s.l. : Science, 167:1146-1148., 1970.

27. **Sterman, M. B., & Friar, L.** *Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. .* s.l. : Electroencephalography and clinical neurophysiology, 33(1), 89-95., 1972.

28. **Sterman, M.B., MacDonald, L.R., & Stone, R.K.** *Biofeedback training of the sensorimotor EEG rhythm in man: Effects on epilepsy. .* s.l. : Epilepsia 15, 395-417., 1974.

29. **Lubar, J. F., & Shouse, M. N.** *EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR).* s.l. : Biofeedback and Selfregulation, 1(3), 293-306., 1976.

30. **Lubar, J.F, et al.** *Use of biofeedback in the treatment of seizure disorders and hyperactivity*. s.l. : B. B. Lahey & A. E. Kazdin (Eds.), 1977.

31. **Lubar, J. F.** *Neurofeedback for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder*. . s.l. : In M. S. Schwartz & Associates (Eds.), Biofeedback: A practitioner's guide (2nd ed., pp. 493–522). New York: Guildford Press., 1995.

32. **Pavlov, I. L. P.** "*Les réflexes conditionnels*.". 1929.

33. **Micoulaud-Franchi JA, et al.** *Biofeedback et épilepsie pharmacorésistante : le retour d'une thérapeutique ancienne ?*. s.l. : Revue neurologique, http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.10.011, 2014.

34. **Antoine Rémond, Anne Rémond.** *BIOFEEDBACK : Principes et applications* . s.l. : ELSEVIER MASSON , 1994.

35. **HAS.** *Accident vasculaire cérébral : méthodes de rééducation de la fonction motrice chez l'adulte*. s.l. : Haute Autorité de Santé, Juin 2012.

36. **HAS**. *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale*. s.l. : Haute Autorité de Santé, 2006.

37. **Leigh R. Hochberg, Daniel Bacher, Beata Jarosiewicz, Nicolas Y. Masse, John D. Simeral, Joern Vogel, Sami Haddadin, Jie Liu, Sydney S. Cash, Patrick van der Smagt & John P. Donoghue.** *Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm* . s.l. : Nature volume 485, pages 372–375 , 2012.

38. **Micoulaud-Franchi JA, Geoffroy PA, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P.** *EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials*. . s.l. : Frontiers in human neuroscience., 2014.

39. **Monastra, V. J., Lynn, S., Linden, M., Lubar, J. F., Gruzelier, J., and LaVaque, T. J.** *Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attentiondeficit/ hyperactivity disorder*. . s.l. : Appl. Psychophysiol. Biofeedback 30, 95–114. doi: 10.1007/s104, 2005.

40. **Sherlin, L. H., Arns, M., Lubar, J., Heinrich, H., Kerson, C., Strehl, U., et al.** *Neurofeedback and basic learning therory: implications for research and practice*. s.l. : J. Neurother. 15, 292–304. doi: 10.1080/10874208.2011.62 3089, 2011.

41. **Arns, M., Heinrich, H., and Strehl, U.** *Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road*. s.l. : Biol. Psychol. 95, 108–115. doi: 10.1016/j. biopsycho.2013.11.013, 2014.

42. **Joseph B, Dyer CA.** *Relationship between myelin production and dopamine synthesis in the PKU mouse brain*. . s.l. : Journal of Neurochemistry 86(3):615-26. , 2003.

43. **Shaw P, et al.** *Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Clinical Outcome in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* . s.l. : Arch Gen Psychiatry. 63(5):540-9, 2007.

44. **Ghaziri J, et al.** *Neurofeedback training induces changes in white and gray matter*. s.l. : Clinical EEG and Neuroscience, 2013.

45. **Lévesque J, Beauregard M, Mensour B.** *Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study*. s.l. : Neuroscience Letters 394 (2006) 216–221, 2006.

46. **Gani, C, Birbaumer, N et Strehl, U.** *Long Term Effects after Feedback of Slow Cortical Potentials and of Theta-Beta-Amplitudes in Children with Attentiondeficit/hyperactivity Disorder (ADHD)*. . s.l. : International Journal of Bioelectromagnetism Vol. 10, No. 4, pp.209-232, 2008, 2008.

47. **Steiner NJ, Frenette EC, Rene KM, Brennan RT, Perrin EC.** *In-school neurofeedback training for ADHD: sustained improvements from a randomized control trial*. . s.l. : Pediatrics. 2014 Feb 1:peds-2013. , 2014.

48. **Hammond, C et al.** *Negative Effects and the Need for Standards of Practice in Neurofeedback D*. . s.l. : Biofeedback Volume 35, Issue 4, pp. 139–145, 2007.

49. **al., S.M. Staufenbiel et.** *Effect of beta and gamma neurofeedback on memory and intelligence in the elderly*. s.l. : Biological Psychology (2013), 2013.

50. **H.Hoffmann.** *Der Struwwelpete*. 1845.

51. **Still, G. F.** *The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children*. 1902.

52. **Lecendreux, M., Konofal, E., & Faraone, S. V.** *Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France*. . s.l. : Journal Of Attention Disorders, 15(6), 516-524. doi : 10.1177/1087054710372491, 2011.

53. **INSERM.** *Expertise collective Inserm-Troubles mentaux : dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent*. 2002.

54. **Faraone, S. V., J. Biederman and E. Mick.** *The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder : a meta-analysis of follow-up studies*. . s.l. : Psychol Med 36(2) : 159-165., 2006.

55. **Simon, V., P. Czobor, S. Balint, A. Meszaros and I. Bitter.** *Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder : meta-analysis*. s.l. : Br J Psychiatry 194(3) : 204-211., 2009.

56. **Association, American Psychiatric.** *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. . Washington DC : American Psychiatric Association, 1994.

57. **Cleary, Sean D.** *Racial and Ethnic Disparities in Parent-Reported Diagnosis of ADHD*. s.l. : The Journal of Clinical Psychiatry, 2015.

58. **ANSM.** *Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France*. 2017.

59. **Poil, S.-S. et al.** *Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD)*. s.l. : Clinical Neurophysiology 125 (2014) 1626–1638, 2014.

60. **Skirrow C., et al.** *Normalisation of frontal theta activity following methylphenidate treatment in adult attention-deficit/hyperactivity*. . s.l. : EuropeanNeuropsychopharmacology(2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.015, 2014.

61. **Gevensleben H, et al.** *Distinct EEG effects related to neurofeedback training in children with ADHD: A randomized controlled trial* . s.l. : International Journal of Psychophysiology 74 (2009) 149–157, 2009.

62. **Arns, Martijn, and J. Leon Kenemans.** *Neurofeedback in ADHD and insomnia: vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks*. s.l. : Neuroscience & Biobehavioral Reviews 44 (2014): 183-194. , 2014.

63. **Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A.** *Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis*. . s.l. : Clin EEG Neurosci.;40(3):180-9. , 2009.

64. **Arns, M., et al.** *Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road*. s.l. : Biol. Psychol., http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.013, 2013.

65. **al., Sonuga-Barke EJ et.** *Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments*. . s.l. : Am J Psychiatry.;170(3):275-89. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070991. , 2013.

66. **Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Holtmann M, Aggensteiner P, Daley D, Santosh P, Simonoff E, Stevenson J, Stringaris A, Sonuga-Barke EJ.** *Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials*. s.l. : Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 30;55(6):444-5, 2016.

67. **[En ligne] http://www.afpbn.org/next.**

68. Steiner NJ, Sheldrick RC, Gotthelf D, Perrin EC. *Computer-based attention training in the schools for children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary trial*. s.l. : Clin Pediatr (Phila).50:615-622. , 2011.

69. Steiner NJ, Frenette EC, Rene KM, Brennan RT, Perrin EC. *Neurofeedback and cognitive attention training for children with attentiondeficit hyperactivity disorder in schools*. . s.l. : J Dev Behav Pediatr. 35:18-27. , 2014.

70. Arnold LE, Lofthouse N, Hersch S, et al. *EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial*. s.l. : J Atten Disord. 17:410-419., 2013.

71. Adam R. Clarke, et al. *EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder* . s.l. : Clinical Neurophysiology Volume 112, Issue 11, November 2001, Pages 2098-2105, 2001.

72. al., A.R. Clarke et. *Behavioural differences between EEG-defined subgroups of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. s.l. : Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1333–1341, 2011.

73. Micoulaud-Franchi JA, et al. *Biofeedback et épilepsie pharmacorésistante : le retour d'une thérapeutique ancienne ?*. s.l. : Revue neurologique (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.10.011, 2014.

74. Sterman MB, et al. *Basic Concepts and Clinical Findings in the Treatment of Seizure Disorders with EEG Operant Conditioning*. s.l. : Clin Electroencephalogr. 2000 Jan;31(1):45-55., 2000.

75. Tang G, et al. *Meta-Analysis of EEG Biofeedback in Treating Epilepsy* . s.l. : Clin EEG Neurosci. 2009 Jul;40(3):173-9., 2009.

76. Keune PM, et al. *Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), cognitive style, and the temporal dynamics of frontal EEG alpha asymmetry in recurrently depressed patients*. s.l. : Biol Psychol. déc 2011;88(2-3):243-52., 2011.

77. Escolano C, et al. *A controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder*. s.l. : Front Behav Neurosci. 2014; 8: 296., 2014.

78. Rosenfeld, J. P., et al. *The clinical use of an alpha asymmetry protocol in the neurofeedback treatment of depression: Two case studies*. . s.l. : Journal of Neurotherapy, 2(3), 10–23.http://dx.doi.org/10.1300/J184v02n03_02, 1997.

79. Baehr, E., Rosenfeld, J. P., & Baehr, R. *Clinical use of an alpha asymmetry neurofeedback protocol in the treatment of mood disorders: Follow-up study one to five years post therapy*. s.l. : Journal of Neurotherapy, 4(4), 11–18. http://dx.doi.org/10.1300/J, 2001.

80. Peeters F, et al. *Neurofeedback As a Treatment for Major Depressive Disorder – A Pilot Study* . s.l. : PLoS One. 2014; 9(3): e91837., 2014.

81. JE, Walker. *QEEG-guided neurofeedback for recurrent migraine headaches*. s.l. : Clin EEG Neurosci. 2011 Jan;42(1):59-61. , 2011.

82. Stokes, D-A, et al. *Neurofeedback and biofeedback with 37 migraineurs: a clinical outcome study*. s.l. : Behav Brain Funct. 2010; 6: 9., 2010.

83. Schabus M, et al. *Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia*. s.l. : Brain. 2017 Apr; 140(4): 1041–1052., 2017.

84. Thibault T, Raz A. *When can neurofeedback join the clinical armamentarium?* s.l. : Lancet Psychiatry. 2016 Jun;3(6):497-8. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30040-2 , 2016.

85. I., Wickramasekera. *How does biofeedback reduce clinical symptoms and do memories and beliefs have biological consequences? Toward a model of mind-body healing*. . s.l. : Appl Psychophysiol Biofeedback. 1999 Jun;24(2):91-105. , 1999.

86. Vallerand R J, Fortier M. *Self-determination and persistence in a real-life setting: Toward a motivational model of high school dropout*. s.l. : Journal of Personality and Social Psychology 72(5):1161-76 · June 1997, 1997.

87. Lubar JF, Swartwood MO, Swartwood JN, O'Donnell PH. *Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance*. . s.l. : Biofeedback Self Regul. 20(1):83-99., 1995.

88. Sterman, M. B., Fairchild, M. D., & Van Twyver, H. B. *Subconvulsive effects of monomethylhydrazine on runway performance in the cat*. . s.l. : California univ Los Angeles brain research inst., 1969.

89. Hsueh, JJ et al. *Neurofeedback training of EEG alpha rhythm enhances episodic and working memory*. . s.l. : Hum Brain Mapp. 2016 Jul;37(7):2662-75. doi: 10.1002/hbm.23201. Epub 2016 Apr 1., 2016.

90. Thibault T, Raz A. *When can neurofeedback join the clinical armamentarium?* s.l. : Lancet Psychiatry. 2016 Jun;3(6):497-8. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30040-2, 2017.