

Université de Paris
Ecole Doctorale Bio Borbonne Paris Cité ED 562
Hôpital Robert Debré

Etude du Neurofeedback électroencéphalographique appliqué au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Par Aurore Bussalb

Thèse de doctorat de neurosciences

Dirigée par Richard Delorme

Présentée et soutenue publiquement le

Devant un jury composé de :

Prénom Nom, titre [ex. : Maître de conférence], établissement, rôle par rapport à la thèse
[ex : Rapporteur, Président ou encore directeur de thèse]



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/fr/>

A mon cher grand-père, René Marty.

REMERCIEMENTS

RESUME DE THESE

Mots-clés

ABSTRACT

Keywords

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction	6
1.1	Définition du Neurofeedback	7
1.1.1	Acquisition de l'électroencéphalogramme	7
1.1.2	Exemples d'application de l'électroencéphalogramme . . .	11
1.1.3	Historique du Neurofeedback	11
1.1.4	Principe du Neurofeedback	12
1.2	Les champs d'application du Neurofeedback	18
1.2.1	De nombreuses applications	18
1.2.2	Neurofeedback et Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)	20
1.3	Objectifs de la thèse	26
1.4	Contribution et résumé des chapitres	26
1.5	Liste des publications	28
2	Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta- analyse	30
3	Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neuro- feedback	31
4	Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au sein d'une population d'enfants TDAH	32

Chapitre 1

Introduction

Les concepts sur lesquels porte le travail décrit dans ce manuscrit sont définis dans cette première partie introductive. Tout d'abord, la technique du neurofeedback (NFB)-électroencéphalogramme (EEG), qui est au centre de ce travail, est présentée en détail, puis ses diverses applications sont listées. Dans la suite du manuscrit, seule l'une d'entre elles est étudiée : il s'agit du TDAH chez l'enfant, dont les principales caractéristiques sont exposées dans cette partie.

Une fois ces concepts décrits, les objectifs de cette thèse sont énoncés et la contribution de chaque chapitre est mise en évidence. Enfin, les analyses présentées dans ce manuscrit ont fait l'objet de publications scientifiques et d'une communication orale dont les références sont fournies à la fin de ce chapitre. ,

1.1 Définition du Neurofeedback

Le NFB est une technique d'apprentissage à visée thérapeutique permettant de modifier un paramètre d'activité cérébrale au moyen d'une information en temps réel associée à une récompense [Arns et al., 2014]. L'activité cérébrale qui nous intéresse ici est l'EEG, dont les caractéristiques sont tout d'abord rappelées. Ensuite, la découverte et l'évolution de la méthode du NFB-EEG sont retracées, puis son principe est décrit précisément.

1.1.1 Acquisition de l'électroencéphalogramme

L'EEG est un examen électrophysiologique du cerveau, non invasif, permettant d'enregistrer de manière amplifiée l'activité électrique du cerveau [Nunez et al., 2006].

Génération de l'EEG

Cette activité cérébrale est enregistrée grâce à des électrodes placées sur le scalp qui détectent la sommation de l'activité électrique d'un grand nombre de neurones actifs de manière synchrone. Cette activité électrique est générée par les potentiels post-synaptiques dans les dendrites apicaux des cellules pyramidales du cortex [Hallez et al., 2007]. Le cortex désigne la substance grise périphérique des hémisphères cérébraux, il se compose de six couches qui comportent différents types de neurones : les cellules pyramidales à l'origine de l'EEG se situent dans les couches III et V (la sixième étant la plus profonde). Ces cellules sont d'excellents dipôles électriques grâce à leur longue dendrite apicale perpendiculaire à la surface corticale [Bekkers, 2011].

Rythmes cérébraux

L'EEG est un signal de très faible amplitude (de l'ordre de $50\mu V$), elle est d'ailleurs proportionnelle au degré de synchronisation des neurones pyramidaux [Hallez et al., 2007]. Ainsi, en fonction de l'activité de ces neurones, différents rythmes cérébraux vont être présents sur l'EEG.

Les rythmes cérébraux correspondent à des oscillations électromagnétiques dans une bande de fréquence donnée, dont les bornes peuvent varier selon les études et sont présents sur l'EEG selon l'état psychologique d'un sujet [Marzbani et al., 2016] :

- *les ondes delta* (moins de 4Hz) : observées lorsqu'un grand nombre de groupes de neurones est synchrone, c'est à dire pendant le sommeil profond,
- *les ondes theta* (4-8Hz) : observées durant un état de somnolence, sous hypnose ou lors de la mémorisation d'informations par exemple,
- *les ondes alpha* (8-12Hz) : observées notamment durant un état de relaxation les yeux fermés,
- *les ondes beta* (12-30Hz), dont les ondes Rythme Sensorimoteur (SMR) entre 12 et 15Hz : observées durant un état d'attention et de vigilance mentale par exemple,
- *les ondes gamma* (30-100Hz) : observées en particulier durant l'apprentissage.

Afin d'interpréter la présence de ces rythmes cérébraux sur l'EEG, il faut prendre en considération la zone sur laquelle ils sont observés car chaque aire cérébrale a des fonctions spécifiques, comme par exemple [Marzbani et al., 2016] :

- *la zone frontale* est impliquée dans la mémoire et la concentration,
- *la zone temporale* est impliquée dans le langage et la lecture,
- *la zone occipitale* est impliquée dans l'apprentissage visuel,
- *la zone pariétale* est impliquée dans la résolution de problèmes,
- *la zone centrale* est impliquée dans l'attention.

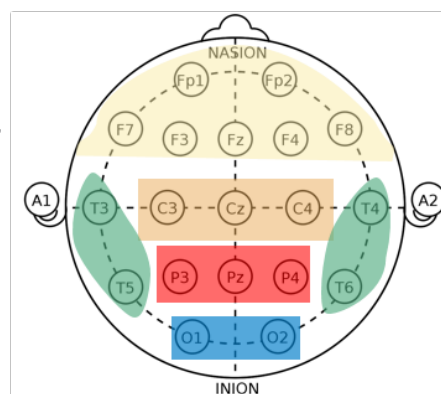
Ces différentes fonctions sont résumées à la Figure 1.1 où les principales électrodes, placées en accord avec le système EEG 10-20 défini par la suite, sont représentées ainsi que les aires cérébrales qu'elles couvrent.

Zone frontale

Impliquée dans :
mémoire, concentration,
jugement, planification,
...

Zone temporale

Impliquée dans : lecture,
langage, mémoire, ...



Zone occipitale

Impliquée dans :
apprentissage
visuel, ...

Zone centrale

Impliquée dans : attention,
empathie, intégration
sensorielle, ...

Zone pariétale

Impliquée dans : résolution
de problèmes, position dans
l'espace, ...

FIGURE 1.1 – Représentation des aires cérébrales avec des exemples de leurs fonctions. Les principales électrodes du système international 10-20 sont également présentées.

Enregistrement de l'EEG

L'EEG est enregistré sur le cuir chevelu à l'aide d'électrodes dont le nombre et le placement varient en fonction de ce qu'on cherche à observer. Le placement des électrodes suit généralement le système international 10-20 qui a été mis en place en 1948 afin d'harmoniser les enregistrements à travers le monde [Jasper and Penfield, 1949; Sharbrough, 1991] et qui est représenté à la Figure 1.2.

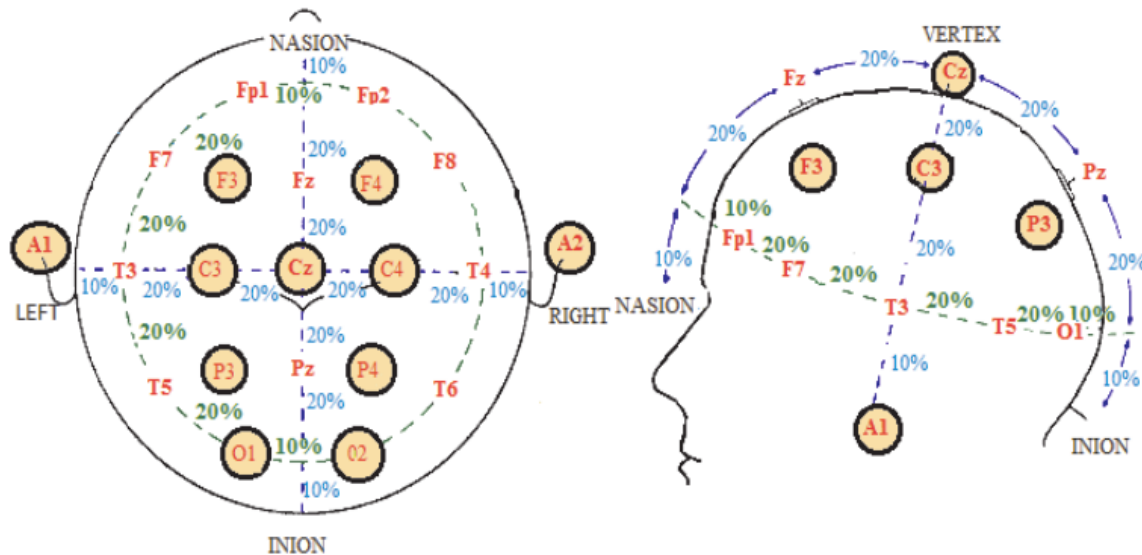


FIGURE 1.2 – Placement des électrodes enregistrant l'EEG suivant le système international 10-20. Les pourcentages sont calculés par rapport à la distance totale entre le nasion et l'inion, et par rapport à la distance totale entre les mastoïdes gauche et droit (A1 et A2). Les électrodes les plus couramment utilisées sont cerclées de noir sur fond beige [Marzbani et al., 2016].

Le système 10-20 couvre l'ensemble des aires cérébrales du cortex, en répartissant les électrodes de manière régulière entre les points de repère de la tête : le nasion, le vertex et l'inion.

Comme on peut le voir sur les Figures 1.2 et 1.1, le nom des électrodes est constitué d'une lettre et d'un chiffre ou de la lettre z, cette nomenclature est définie par Jasper and Penfield [1949] :

- la lettre renseigne la position de l'électrode sur le scalp : F, T, C, P et O correspondent respectivement aux régions Frontale, Temporale, Centrale, Pariétale et Occipitale,
- le chiffre indique quant à lui si l'électrode est placée sur l'hémisphère droit (chiffre pair) ou sur l'hémisphère gauche (chiffre impair),
- la lettre z est associée aux électrodes qui se trouvent sur la ligne médiane du crâne,
- les électrodes Fp sont situées en pré-frontal,
- les électrodes A1 et A2 sont généralement des électrodes de référence.

Le nombre et le placement des électrodes varie selon le but de l'application de

l'EEG : par exemple enregistrer l'EEG afin de mener une localisation de sources (c'est à dire déterminer les sources corticales à l'origine de l'EEG) demande une forte densité spatiale [Lantz et al., 2003].

Par ailleurs, le type des électrodes d'enregistrement peut également être différent : alors que les électrodes à gel sont considérées comme le *gold standard*, l'utilisation des électrodes sèches se répand de plus en plus du fait notamment de leur facilité d'utilisation. Cependant, leur fiabilité n'est pas encore parfaitement démontrée [Lopez-Gordo et al., 2014].

Ce qui différencie les électrodes sèches des électrodes à gel est notamment la valeur de l'impédance qui, lorsqu'elle est faible, rend compte du bon contact entre la peau et les électrodes [Lopez-Gordo et al., 2014]. L'impédance est généralement obtenue en envoyant un faible courant de 10Hz entre 2 électrodes et en mesurant l'opposition à ce flux de courant [Kappenman and Luck, 2010]. La peau du crâne est couverte par des cellules de peau morte qui conduisent à une forte impédance. Ainsi, pour la diminuer, les électrodes à gel sont imprégnées d'un électrolyte qui facilite la transduction des courants ioniques. Toutefois, l'utilisation de ce type d'électrodes n'exclut pas la mesure de l'impédance qui doit être faible [Lopez-Gordo et al., 2014]. En général, en l'absence de gel conducteur, l'impédance se situe entre 150 et 200 k Ω et tombe entre 5 et 10K Ω après application du gel [Lopez-Gordo et al., 2014]. Une faible impédance signifie que le niveau de bruit dans le signal est réduit [Kappenman and Luck, 2010].

Enfin, afin d'obtenir le tracé des signaux EEG présenté à la Figure 1.3, ceux-ci sont amplifiés à l'aide d'un amplificateur, qui peut être conforme à la norme ISO-60601-2-26 [International Electrotechnical Commission, 2012].

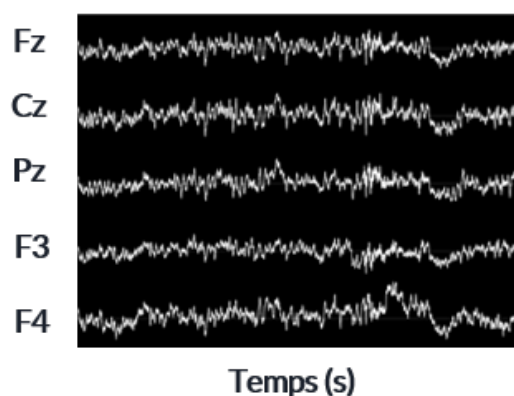


FIGURE 1.3 – Exemple d'EEG réel enregistré sur 5 secondes.

1.1.2 Exemples d'application de l'électroencéphalogramme

L'EEG a diverses applications : il peut être analysé en temps réel dans le cadre, par exemple, de l'épilepsie, du suivi d'une personne dans le coma ou d'un enfant prématuré et des interfaces cerveau machine (*Brain Computer Interface* (BCI) en anglais) [Li et al., 2010]. De plus il est également utilisé dans le milieu de la recherche notamment pour la localisation de sources [Latif and Sanei, 2006].

Dans le cadre de cette thèse, l'EEG est analysé en temps réel durant l'entraînement par NFB défini précisément par la suite.

1.1.3 Historique du Neurofeedback

Les prémices du NFB remontent au début des années 1930, peu après l'enregistrement du premier EEG humain et de la découverte des ondes alpha par Hans Berger en 1929 [Berger, 1929]. En effet, Durup and Fessard [1935] et Loomis et al. [1936] ont observé que les ondes alpha de l'EEG, oscillant entre 8 et 12Hz, pouvaient être contrôlées grâce au conditionnement classique [Pavlov, 1929]. Ce conditionnement, également appelé conditionnement répondant ou pavlovien, consiste à apprendre un comportement en associant un stimuli de l'environnement à des réactions automatiques de l'organisme.

Plus tard, ce qui peut être considéré comme le premier entraînement par NFB a été mené par le Dr. Kamiya qui, en se basant sur les travaux de Durup and Fessard [1935], a demandé aux sujets de son étude de contrôler le rythme alpha à l'aide d'un retour auditif [Kamiya, 1969], ce qu'ils ont réussi à faire.

Une preuve solide de la modulation de l'EEG a été rapportée dans les années 1960 par le Dr. Stermann et son équipe [Stermann et al., 1969] : l'expérience originelle consistait à entraîner le cerveau des chats en leur apprenant quoi faire pour obtenir de la nourriture. En effet, les chats devaient dans un premier temps actionner un levier pour remplir leur bol de nourriture. Ensuite, une fois cette étape maîtrisée, l'expérience s'est complexifiée avec l'ajout d'un son qui, lorsqu'il retentissait, empêchait les chats d'obtenir leur nourriture lorsqu'ils appuyaient sur le levier. Une fois le silence revenu, le chat pouvait à nouveau recevoir de la nourriture en actionnant le levier.

C'est durant cette phase de son expérience, au moment où le chat attend la fin du son, que le Dr. Stermann a extrait un rythme particulier au niveau de leur cortex sensorimoteur : le SMR, qui correspond aux fréquences entre 12 et 15Hz. Ensuite, le but du Dr. Stermann a été d'entraîner les chats à produire ce rythme en leur donnant de la nourriture, non plus grâce au levier, mais lorsqu'ils réussissaient à l'émettre pendant une demi seconde, ce que les chats ont vite

appris à faire. Cette expérience a été la première à montrer que le comportement du cerveau pouvait être affecté par la modulation de l'EEG.

Peu de temps après, le Dr. Sterman a été approché par la NASA pour évaluer la toxicité du carburant utilisé pour les fusées, connu pour son risque de provoquer de violentes crises d'épilepsie, sur les astronautes. Afin de mettre en évidence son effet épiléptogène, ce carburant a été testé sur des chats parmi lesquels ceux qui avaient précédemment appris à moduler leur SMR. Comme attendu, au contact de ce carburant, les chats ont souffert de convulsions, mais ceux ayant participé à l'expérience du SMR ont présenté moins de crises ou ont eu une meilleure tolérance aux effets nocifs du carburant [Sterman et al., 1974]. Cette expérience a permis de démontrer que le contrôle de l'activité cérébrale pouvait être associé à des bénéfices cliniques, ouvrant ainsi la voie aux expériences incluant les humains.

En 1972, une patiente épileptique a entraîné son SMR grâce à la technique du NFB : elle a réussi à moduler son SMR, conduisant à la quasi-disparition de ses crises d'épilepsie durant les séances [Sterman et al., 1974].

Alors que l'épilepsie a été la première application du NFB, un autre usage thérapeutique possible commence à être étudié dans la foulée : le TDAH chez l'enfant Lubar and Shouse [1976]. Cette étude est divisée en trois phases : tout d'abord, l'enfant module les ondes cérébrales d'intérêt dans le bon sens, puis ensuite dans le sens inverse et enfin à nouveau dans le bon sens. Des résultats encourageants sont observés.

A la suite de ces observations prometteuses, d'autres chercheurs se sont penchés sur cette technique, cependant, faute d'une technologie suffisamment puissante, il leur était impossible d'obtenir des preuves cliniques plus solides. C'est pourquoi, après les années 80, le NFB est tombé en désuétude [Masterpasqua and Healey, 2003].

Il faut attendre les années 2000 pour que la communauté scientifique et médicale s'intéresse de nouveau sérieusement au NFB, conduisant à une explosion du nombre d'articles scientifiques publiés visant à mieux comprendre ses effets, illustrée à la Figure 1.4.

Les dates clés de l'histoire du NFB sont résumées à la frise présentée à la Figure 1.5.

1.1.4 Principe du Neurofeedback

Définition du NFB

Le NFB a pour but d'apprendre à un sujet à auto-réguler son activité cérébrale à l'aide de retours auditifs et/ou visuels en temps réel intégrés dans un jeu sérieux

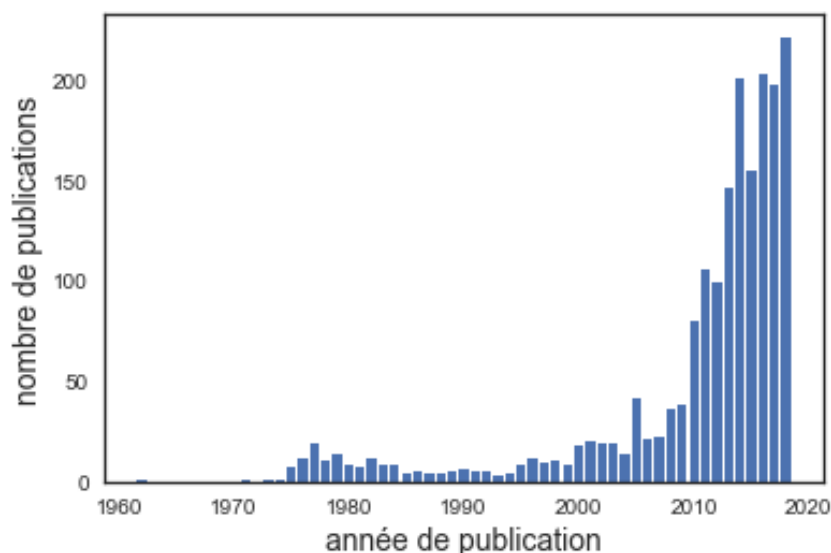


FIGURE 1.4 – Evolution du nombre de publications sur le NFB par année, entre 1962 et 2018. La base de données PubMed a été questionnée avec les termes de recherche "Neurofeedback OR EEG Biofeedback".



FIGURE 1.5 – Dates clés de l'histoire du NFB.

[Wang et al., 2010]. Ces retours lui permettent de suivre la régulation de son rythme cérébral : s'il est modulé de la manière souhaitée, une récompense auditive et/ou visuelle est attribuée, sinon le sujet doit prendre une action corrective.

Le NFB est basé sur le conditionnement opérant [Reynolds, 1975] où le conditionnement n'est pas lié à des réponses réflexes de l'organisme, comme c'est le cas pour le conditionnement classique, mais à l'influence de l'environnement, qui renforce positivement ou négativement le conditionnement [Skinner, 1948].

L'activité cérébrale enregistrée lors du NFB est couramment l'EEG dont les caractéristiques sont décrites en 1.1.1. Cependant d'autres modalités telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (*functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) en anglais) sont parfois utilisées [Sulzer et al., 2013].

Le fMRI mesure la réponse *Blood-Oxygen-Level dependent* (BOLD), c'est à dire les différences du signal dues à des changements locaux de la concentration d'hémoglobine désoxygénée dans le tissu cérébral qui est dépendante de l'activité neuronale [Dewiputri and Tibor, 2013]. Dans le cas du fMRI-NFB, c'est à partir du signal BOLD que le *feedback* est calculé [Dewiputri and Tibor, 2013].

Alors que l'EEG possède une résolution temporelle élevée, sa résolution spa-

tiale est quant à elle faible, contrairement au fMRI. Ainsi des études ont mis en place un couplage de ces deux modalités pour pallier leurs faiblesses et conduire à des protocoles de NFB plus efficaces [Perronnet et al., 2017].

Cependant, bien que prometteur ce couplage est difficile à mettre en place, notamment à cause du feedback fMRI. Un couplage plus souvent observé est celui entre l'EEG et l'électromyogramme (EMG) : cette fois-ci le sujet doit réguler son activité cérébrale en même temps que son activité musculaire et est donc récompensé sur les deux [Bink et al., 2014].

Dans la suite de cete thèse, seul le NFB-EEG, simplement noté NFB, est étudié.

Etapas de l'entraînement par NFB

Le NFB est un entraînement cognitif en boucle fermée : une représentation de l'activité cérébrale est retournée en temps réel au sujet afin de l'aider à la réguler [Enriquez-Geppert et al., 2017]. Cet entraînement s'effectue en cinq temps [Enriquez-Geppert et al., 2017], détaillés par la suite :

1. l'acquisition du signal EEG,
2. le pré-traitement en temps réel du signal,
3. l'extraction des marqueurs d'intérêt du signal qui doivent être modulés par le sujet (les neuromarqueurs),
4. la génération du *feedback*,
5. le sujet module son activité, en adaptant sa stratégie en fonction du retour qu'il a reçu.

La première étape consiste à *enregistrer l'EEG* comme expliqué précédemment dans la partie 1.1.1. Le choix du nombre et du placement des électrodes se fait en fonction de l'application du NFB, dont les principales sont décrites en 1.2.

Le signal EEG étant de faible amplitude, il est très facilement perturbé par des artefacts d'origine physiologique (générés par le corps du patient) et d'origine environnementale. Les artefacts physiologiques les plus couramment observés sont les clignements et mouvements d'yeux [Iwasaki et al., 2005] et les artefacts musculaires causés par exemple par des mouvements du visage ; les artefacts environnementaux sont le plus souvent dus aux lignes électriques (50Hz en Europe et 60Hz aux Etats-Unis).

Ces artefacts se superposent à l'activité électrique du cerveau pouvant fausser l'extraction du marqueur d'intérêt et donc rendre incorrect le *feedback* délivré [Enriquez-Geppert et al., 2017]. C'est pourquoi des *méthodes de rejet ou de*

correction d'artefacts en temps réel sont implémentées pour s'assurer que les récompenses sont bien calculées à partir du signal EEG et non sur du bruit.

Les méthodes de rejet consistent à ne pas extraire de marqueur d'intérêt d'un segment artefacté d'une durée donnée de l'EEG (appelée époque). Pour sélectionner les époques à garder, certaines études définissent un seuil sur l'amplitude du signal : si l'amplitude du signal d'une époque est supérieure à ce seuil, cette époque est rejetée [Gevensleben et al., 2009; Heinrich et al., 2004]. La valeur de ce seuil peut être fixe ou adaptative et peut différer ou non selon les canaux.

D'autres études se basent sur la géométrie Riemannienne pour rejeter les époques artefactées [Barthélemy et al., 2019; Bioulac et al., 2019]. la matrice de covariance de chaque segment, dont l'équation est donnée en équation Eq. (1.1), est calculée pour un sous-ensemble de canaux (par exemple les canaux centraux) : les segments dont la matrice de covariance se retrouve à l'extérieur d'une région d'acceptabilité définie grâce à une référence d'EEG propres sont alors rejetés.

$$\Sigma = \frac{1}{N-1}XX^T, \quad (1.1)$$

avec X une matrice ($C \times N$) correspondant à une époque du signal EEG, avec N le nombre d'échantillons temporels et C le nombre de canaux.

Dans le cas où des artefacts sont détectés, l'utilisateur peut en être informé et adopter une action corrective, à l'instar de ce qui est implémenté dans Bioulac et al. [2019].

Dans certains cas, les artefacts oculaires ne sont pas rejetés, mais sont corrigés en temps réel [Barthélemy et al., 2017; Maurizio et al., 2014; Bioulac et al., 2019] en se basant sur le principe de la séparation aveugle de sources (la *Blind Source Separation* (BSS) en anglais). Les signaux EEG sont le résultat d'un mélange de sources cérébrales et non cérébrales : le but de la BSS est d'estimer ces sources à partir des signaux et d'identifier la source qui correspond à l'artefact oculaire pour la supprimer.

En ce qui concerne les artefacts électriques, ils sont corrigés à l'aide d'un filtre coupe-bande qui supprime le 50 ou 60Hz [Bioulac et al., 2019].

Ensuite, la troisième étape consiste à *extraire le marqueur à moduler* lors de la session de NFB, appelé par la suite neuromarqueur : celui-ci, tout comme les électrodes utilisées, dépend de l'application du NFB.

Le neuromarqueur correspond le plus souvent aux ondes cérébrales listées en 1.1.1, isolées au niveau de certaines électrodes. Dans certains cas, le neuromarqueur est un ratio de deux ondes cérébrales [Gevensleben et al., 2009].

Les caractéristiques de l'EEG étant différentes d'un sujet à l'autre, notamment

à cause de l'âge, de la présence d'une maladie, de la capacité à effectuer une tâche ou du volume du cerveau [Enriquez-Geppert et al., 2017; Klimesch, 1999; Moretti et al., 2004; Alkoby et al., 2017], la personnalisation des bandes de fréquence est parfois proposée par les applications de NFB. En effet, il est supposé qu'adapter la définition des bandes de fréquence au sujet conduira à une meilleure efficacité [Enriquez-Geppert et al., 2017].

Une façon de personnaliser les bandes de fréquence est de se baser sur la fréquence du pic alpha du sujet [Alkoby et al., 2017; Escolano et al., 2014; Bazanova et al., 2018; Bioulac et al., 2019], qui est propre à chaque individu [Haegens et al., 2014; Aurlen et al., 2004; Smit et al., 2006]. Un exemple de ce pic est présenté à la Figure 1.6.

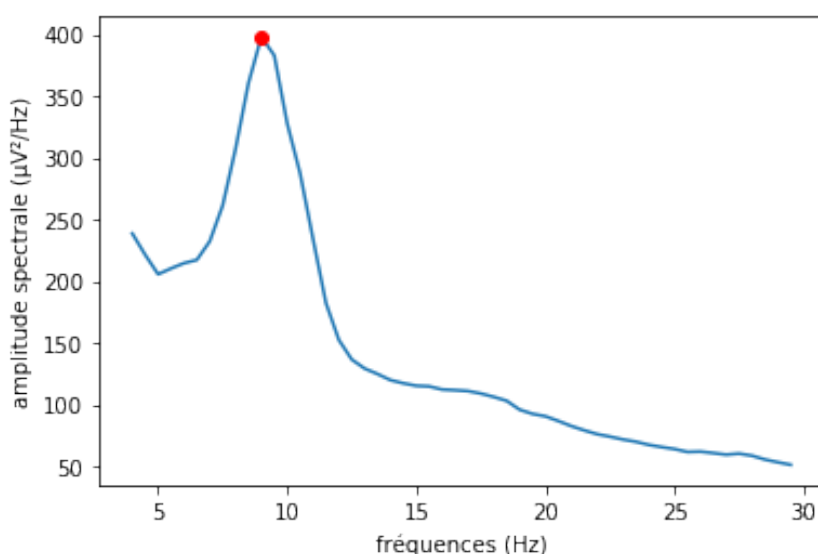


FIGURE 1.6 – Spectre d'un signal EEG obtenu les yeux fermés au repos. L'*individualized Alpha Peak Frequency* (iAPF) correspond au point rouge.

Enfin, certaines applications de NFB proposent d'entraîner le neuromarqueur qui correspond le mieux au profil EEG du sujet [Bioulac et al., 2019; Kerson and Collaborative Neurofeedback Group, 2013], comme expliqué dans le cas du traitement du TDAH décrit en 1.2.2.

Une fois le neuromarqueur extrait, l'étape suivante est de *délivrer le feedback au sujet*. Pour ce faire, la valeur du neuromarqueur est comparée à un seuil qui peut être fixe ou adaptatif, défini manuellement ou automatiquement [Arns et al., 2014].

En effet, le seuil peut être fixe tout au long de la session [Kropotov et al., 2005; Monastra et al., 2002], ou bien évoluer entre les sessions ou au sein même d'une session [Christiansen et al., 2014]. Utiliser un seuil incrémental a pour but d'adapter les récompenses octroyées au sujet en fonction de ses performances et de le garder motivé [Bauer et al., 2016; Lansbergen et al., 2011].

Le *feedback* présenté au sujet dépend donc du résultat de la comparaison entre la valeur du neuromarqueur et celle du seuil. Par ailleurs, en fonction du temps durant lequel le neuromarqueur est modulé comme souhaité, les récompenses peuvent varier [Bioulac et al., 2019].

Enfin, en fonction du *feedback* qu'il reçoit, le *sujet va moduler son activité cérébrale* dans la direction attendue, en appliquant et en adaptant des stratégies. Les caractéristiques des sujets qui réussissent à apprendre à contrôler correctement leur activité cérébrale, les *learners*, ont fait l'objet de plusieurs études : Friedrich et al. [2014] note que les *learners* se caractérisent par un état d'esprit positif et sont motivés.

Le *feedback* délivré peut-être visuel, auditif ou tactile ou bien combiné [Vernon et al., 2004].

Toutes ces étapes sont résumées à la Figure 1.7.

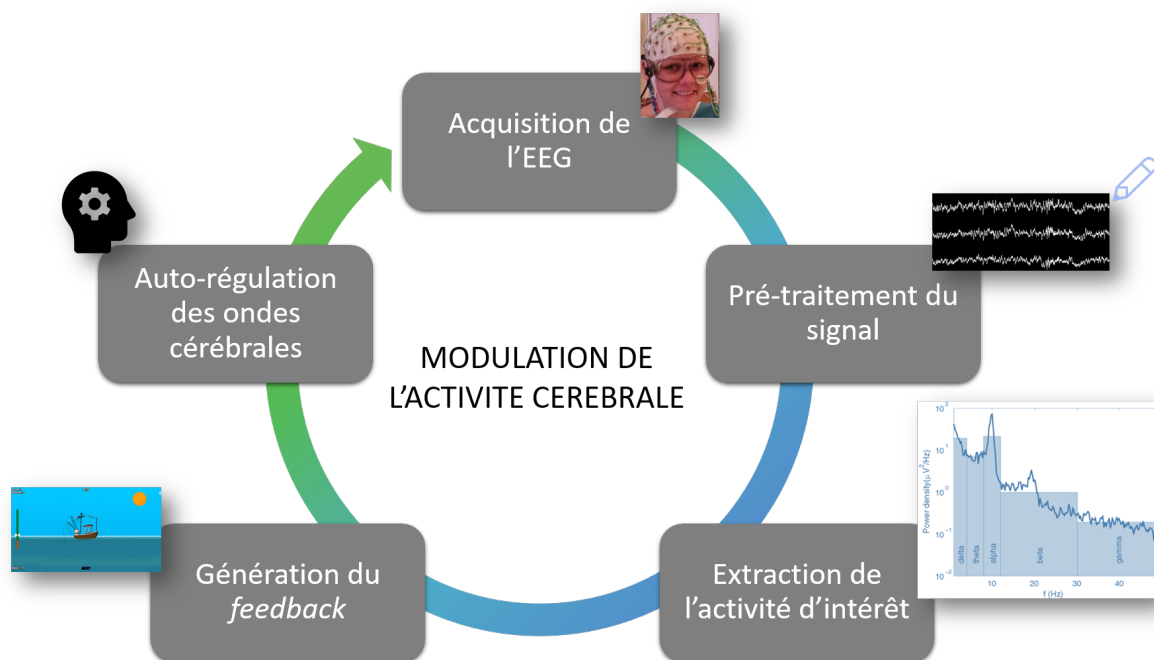


FIGURE 1.7 – Schématisation du principe de NFB.

Déroulement d'un traitement par NFB

Une session de NFB se divise généralement en plusieurs blocs d'entraînement de quelques minutes séparés par une courte période de repos. Parmi ces blocs, certaines applications incluent un bloc dit de transfert durant lequel aucun retour n'est donné à l'utilisateur alors que celui-ci doit moduler son activité cérébrale [Bioulac et al., 2019; Bluschke et al., 2016; Gani et al., 2008; Strehl et al., 2006]. Cette phase de transfert a pour but de faciliter la transposition du contrôle appris durant les sessions de NFB à la vie de tous les jours [Arns et al., 2014]. Dans

certains cas, afin d'aider cette transposition, une carte représentant l'interface du jeu sérieux est fournie au sujet afin qu'il puisse la regarder en modulant son activité cérébrale en dehors des sessions de NFB [Leins et al., 2007].

L'entraînement par NFB se compose de plusieurs sessions dont le nombre et la fréquence par semaine est variable, même lorsque le NFB est appliqué au même trouble [Enriquez-Geppert et al., 2017]. La répétition de cet exercice de modulation cérébrale mène au phénomène de neuroplasticité [Van Doren et al., 2017; Ros et al., 2010] qui est la capacité du cerveau de se modifier lors d'un apprentissage. Ce phénomène permet une réorganisation neuronale durable [Van Doren et al., 2017].

1.2 Les champs d'application du Neurofeedback

Le NFB peut être utilisé dans différents cas dont les principaux sont détaillés ici. Parmi ces applications, l'une d'entre elles est présentée plus précisément car elle est exclusivement étudiée dans la suite : le TDAH chez l'enfant.

1.2.1 De nombreuses applications

Comme détaillé précédemment, l'EEG comporte plusieurs composantes fréquentielles dont chacune correspond à une fonction physiologique différente. En effet, par exemple, les ondes delta sont observées lorsque le sujet est endormi, les ondes theta lorsqu'il somnole, les ondes alpha lorsqu'il est relaxé, les ondes beta lorsqu'il est attentif et les ondes gamma lorsqu'il est en plein processus cognitif [Marzbani et al., 2016].

Par ailleurs, la zone sur laquelle elles sont observées est également à prendre en considération, étant donné leurs fonctions différentes comme résumées à la Figure 1.1.

Certains troubles se caractérisent par un surplus ou un défaut d'un rythme cérébral dans une zone donnée, comme décrit par la suite. Ainsi, établir un protocole de NFB consiste à identifier ces rythmes à moduler et l'aire du cortex à entraîner, et à déterminer s'il faut diminuer ou augmenter la présence de ce neuromarqueur, en se basant sur la littérature existante [Micoulaud-Franchi et al., 2019].

Les applications du NFB peuvent donc être assez diverses, les principales sont décrites ici.

Trouble du spectre autistique

Le trouble du spectre autistique est un trouble neurodéveloppemental qui impacte considérablement les interactions sociales et qui est toujours présent à l'âge adulte. Les EEG des enfants autistes présentent des anomalies comparés à ceux des enfants sains, notamment [Coben et al., 2010; Kouijzer et al., 2010] :

- une activité dans les hautes fréquences de beta liée à l'anxiété,
- une forte activité du ratio delta/theta correspondant à un déficit d'attention.

Lors de la plupart des entraînements par NFB pour traiter le trouble du spectre autistique, il est demandé aux enfants de diminuer à la fois leur ratio theta/alpha et d'augmenter la production d'ondes beta dans l'aire centrale [Thompson et al., 2010] et en pariétal, frontal et temporal [Othmer, 2007].

Epilepsie

La recherche concernant le NFB appliqué à l'épilepsie remonte au début de l'utilisation du NFB avec Sterman et al. [1974]. Le protocole le plus couramment utilisé est l'augmentation du SMR dans les zones centrales qui mène à une réduction du taux de crises d'épilepsie graves [Hughes, 2008; Walker, 2010].

Gestion de la douleur

Le NFB a également été étudié dans la diminution de la douleur en visant directement le traitement de la perception de la douleur. Le NFB a, par exemple, été utilisé dans le cas de lombalgies chroniques en entraînant les ondes alpha de façon à ce qu'elles soient synchrones sur l'ensemble des aires cérébrales [Mayaud et al., 2019].

Autres applications

D'autres applications existent comme la diminution de l'anxiété via un protocole de diminution des ondes alpha [Budzynski et al., 2009] et le traitement de la dépression grâce à l'augmentation des ondes alpha et theta tout en diminuant les ondes beta [Hurt et al., 2014]. Une application qui fait l'objet de nombreuses recherches est le TDAH, décrite plus précisément dans la section suivante.

1.2.2 Neurofeedback et TDAH

Définition du TDAH

Le TDAH (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* en anglais) est un trouble psychiatrique chronique qui touche environ 5% d'enfants en âge d'aller à l'école, ce qui représente 2.5 millions d'enfants en Europe [The American Psychiatric Association, 2013]. En France, ce nombre se situe entre 3.5 et 5.6% pour les enfants âgés de 6 à 12 ans [Lecendreux et al., 2011]. Au niveau mondial, environ 3 à 7% des enfants d'âge scolaire sont concernés par ce trouble. La plus forte prévalence se retrouve aux Etats-Unis où 12% des enfants et adolescents sont diagnostiqués TDAH [Collins and Cleary, 2016].

Ce trouble se caractérise par l'existence de trois groupes de symptômes [Haute Autorité de Santé, 2014] :

- le déficit attentionnel : l'enfant est dans l'incapacité de mener une tâche jusqu'au bout, il est distrait, il refuse ou évite les tâches qui demandent une attention soutenue,
- l'hyperactivité motrice : l'enfant ne cesse de s'agiter, il ne peut pas rester assis quand les conditions l'exigent, il fait preuve de peu d'organisation,
- l'impulsivité : l'enfant a du mal à patienter, il a besoin d'agir et a tendance à interrompre les activités d'autrui, notamment en leur coupant la parole.

Pour certains enfants, un seul type de symptômes peut être prédominant, alors que d'autres les présentent tous de façon équivalente [The American Psychiatric Association, 2013]. Par ailleurs, de récentes études ont montré que les différents symptômes évoluent tout au long de la vie du patient [CFD, 2017; Epstein and Loren, 2013]. En effet, les symptômes du TDAH peuvent perdurer jusqu'à l'âge adulte [Faraone et al., 2006] : la prévalence des adultes TDAH augmente [Chung et al., 2019], ce qui en fait une problématique en plein essor. Toutefois, dans la suite du manuscrit, seul le TDAH chez l'enfant est étudié.

En plus des symptômes décrits plus haut, le TDAH impacte négativement le bien-être des enfants : ceux-ci ont, pour la plupart, une faible estime d'eux-mêmes [Shaw-Zirt et al., 2005] et de mauvais résultats scolaires [Barry et al., 2002]. Par ailleurs, ce trouble s'accompagne souvent de comorbidités telles que par exemple des troubles de l'humeur et des troubles du comportement [Monastra, 2005]. Ainsi, afin d'être pris en charge de façon adaptée, il est important de diagnostiquer le TDAH au plus tôt.

Ce trouble est majoritairement dû à un déséquilibre de certains neurotransmetteurs du cerveau, notamment du circuit dopaminergique, dit circuit de la récompense [Daley and Birchwood, 2010; Punja et al., 2016]. Toutefois, les causes du TDAH ne sont pas encore claires et font l'objet de discussions dans les dif-

férentes communautés scientifiques [Galéra and Bouvard, 2014]. En effet, des facteurs génétiques et environnementaux entrent en jeu comme par exemple le tabagisme durant la grossesse et l'exposition à des pesticides durant la première année de vie [Galéra and Bouvard, 2014].

En ce qui concerne les facteurs génétiques, des études montrent que le TDAH est fortement transmissible d'une génération à l'autre : dans les familles où un enfant a été diagnostiqué TDAH, plus de 30% de frères et soeurs sont aussi TDAH [Monastra, 2005].

Des études fMRI et *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) ont montré des différences significatives au niveau de la taille et de la symétrie de régions cérébrales impliquées dans l'attention entre les patients TDAH et sains au même âge, notamment au niveau du lobe frontal [Monastra, 2005].

En ce qui concerne le phénotype EEG des enfants TDAH, Lubar [1991] concluent que les enfants souffrant du TDAH présentent un excès d'ondes theta et un déficit d'ondes beta par rapport aux enfants sains du même âge, toutefois cette observation a été nuancé par [Arns et al., 2012] qui précisent que seuls certains enfants TDAH présenteraient ce phénotype.

Diagnostic du TDAH

Le diagnostic du TDAH repose dans un premier temps sur des questionnaires cliniques évaluant le comportement de l'enfant, qui peuvent ensuite être complétés par des mesures objectives de fonctions exécutives telles que les *Continuous Performance Task* [Barkley, 1991] à l'instar du *Test of Variables of Attention* (TOVA) [Forbes, 1998].

En France, le diagnostic du TDAH est établi par un spécialiste (neuropédiatre, pédopsychiatre ou neurologue en général) qui se base sur trois classifications [Haute Autorité de Santé, 2014] :

- la CIM-10 : Classification Internationale des Maladies proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé,
- le DSM-5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* dans sa 5^{ème} révision de l'Association américaine de psychiatrie,
- la CFTMEA : Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent.

L'apparition au cours de l'enfance et le caractère persistant des symptômes s'exprimant dans différents contextes de la vie de l'individu (en privé et en public) sont des critères fondamentaux pour le diagnostic du TDAH [Haute Autorité de Santé, 2014]. Par ailleurs, il est important de s'assurer que le comportement de l'enfant est bien dû au TDAH et n'est pas naturel : les symptômes doivent porter

préjudice au bon développement de l'enfant, aussi bien dans ses interactions sociales qu'au cours de son apprentissage.

Un appareil ayant pour but d'aider le diagnostic du TDAH chez l'enfant en se basant sur leur EEG a été approuvé par la U.S. Food and Drug Administration [2013] [Neb, 2015], cependant les nouvelles études remettent en question l'utilisation de cet appareil [Arns et al., 2013; Zhang et al., 2017]. Ainsi, des marqueurs objectifs cérébraux obtenus grâce à l'EEG ou par fMRI ne permettraient pas d'améliorer le diagnostic pour un individu, mais peuvent aider à distinguer différents groupes de patients [Johnstone et al., 2005; Zhang et al., 2017; Clarke et al., 2011]. En effet, certains enfants TDAH présentent une augmentation d'ondes theta et/ou une diminution d'ondes beta dans l'aire frontale, ou une diminution du SMR dans l'aire centrale [Monastera, 2005; Janzen et al., 1995; Loo et al., 2018].

Le diagnostic du TDAH repose donc principalement sur les observations du comportement de l'enfant par leurs parents et leurs enseignants, qui souffrent de subjectivité et pourraient mener à des diagnostics erronés [Lambez et al., 2019].

Traitements existants

La HAS recommande en première intention une prise en charge non-médicamenteuse durant 3 mois à l'instar des thérapies cognitivo-comportementale [Haute Autorité de Santé, 2014]. Ces thérapies se basent sur un système de récompenses pour encourager l'enfant à contrôler son TDAH [Evans et al., 2011; Sonuga-Barke et al., 2004]. Cependant, si ces approches se révèlent peu efficaces, un traitement médicamenteux peut être envisagé. En France seul le méthylphénidate (MPH) peut être prescrit en suivant des règles très strictes [Haute Autorité de Santé, 2014]. Dans d'autres pays, d'autres molécules sont autorisées comme la lisdexamfetamine et les non-stimulantes telles que l'atomoxetine et la guanfacine [Luan et al., 2017].

Même si le traitement médicamenteux est prescrit, la Haute Autorité de Santé [2014] recommande de poursuivre les thérapies comportementales : un tel traitement multimodal est fortement conseillé dans le cadre du TDAH chez l'enfant.

Bien que très couramment utilisée, la prise de MPH occasionne de fréquents effets secondaires, notamment la diminution de l'appétit, le retard de croissance et des insomnies [De Sousa and Kalra, 2012]. Ainsi, malgré son efficacité [Taylor, 2014; Storebø et al., 2015; Swanson et al., 2017], certains parents et médecins se tournent vers des alternatives non-pharmacologiques, comme par exemple les thérapies cognitivo comportementales [Berger et al., 2008] qui se révèlent néanmoins moins efficaces que la prise de médicaments [Sonuga-Barke et al.,

2013].

Le NFB est une autre approche non-médicamenteuse et non-invasive pour réduire les symptômes du TDAH [Arns et al., 2015; Marzbani et al., 2016]. Plusieurs protocoles d'entraînement ont été proposés et étudiés :

- les protocoles basés sur les oscillations neuronales, qui visent à moduler la puissance dans des bandes fréquences données : augmentation du SMR [Beauregard and Levesque, 2006], diminution du rythme theta et/ou augmentation du beta [Arns et al., 2015; Kropotov et al., 2005] ; lorsque ces deux dernières bandes sont contrôlées simultanément on parle du protocole Theta-Beta Ratio (TBR) [Lubar and Bahler, 1976; Arns et al., 2013],
- les protocoles basés sur les *slow cortical potentials*, qui consistent à réguler les seuils d'excitation corticale en se concentrant sur l'activité générée par des signaux extérieurs [Heinrich et al., 2004; Banaschewski and Brandeis, 2007],
- les protocoles basés sur les *Event-Related Potentials* (ERP) : l'amplitude de l'onde P300 peut être considérée comme un marqueur neurophysiologique spécifique de l'attention sélective [Fouillen et al., 2017]. L'onde P300 est un ERP endogène c'est à dire qu'il est lié à la réaction de la personne au stimulus et non aux caractéristiques de ce dernier.

Par ailleurs les protocoles peuvent également être individualisés comme décrit en 1.1.4.

Efficacité du NFB

La performance du NFB dans le traitement du TDAH a fait l'objet de plusieurs études cliniques [Escolano et al., 2014; Maurizio et al., 2014; Strehl et al., 2017] et de méta-analyses [Arns et al., 2009; Micoulaud-Franchi et al., 2014; Sonuga-Barke et al., 2013; Cortese et al., 2016; Catala-Lopez et al., 2017; Lambez et al., 2019]. Dans ces études, l'efficacité du NFB est principalement évaluée à l'aide d'échelles cliniques telles que, par exemple, l'ADHD Rating Scale [Pappas, 2006] et la Conners [Conners, 2008] qui sont des questionnaires destinés aux parents, enseignants et médecins évaluant le comportement de l'enfant.

Avant le début de l'entraînement par NFB, les évaluateurs remplissent ces questionnaires dans le but d'obtenir un score rendant compte de la sévérité des symptômes : généralement, plus le score est haut, plus ils sont prononcés [Pappas, 2006; Conners, 2008]. Par ailleurs, certaines échelles permettent de calculer un score pour les composantes inattention, hyperactivité et pour les symptômes totaux [Pappas, 2006] conduisant ainsi à une caractérisation plus précise du trouble. Ces questionnaires sont ensuite remplis à l'issue de l'entraînement par les mêmes personnes afin de quantifier l'évolution des symptômes.

Les évaluations des enseignants et des parents sont le plus souvent utilisées : bien que subjectives elles sont tout de même considérées comme fiables [McGough and Barkley, 2004]. Les récentes méta-analyses décrivent les parents comme non-aveugles au traitement suivi par leur enfant (ils sont dits *Most Proximal* (MProx)), alors que les enseignants sont considérés comme probablement aveugles (*Probably Blind* (PBlind)) et donc potentiellement insensibles à un éventuel effet placebo [Micoulaud-Franchi et al., 2014; Cortese et al., 2016]. Cependant, des études ont montré qu'enseignants et parents n'évaluent pas de la même façon les symptômes du TDAH [Sollie et al., 2013; Narad et al., 2015; Minder et al., 2018], ce qui questionne sur la pertinence de se baser sur les évaluations PBlind pour mettre en évidence un effet placebo.

Alors que les parents notent une amélioration significative des symptômes après l'entraînement par NFB, les enseignants n'observent pas des résultats aussi favorables [Arns et al., 2009; Sonuga-Barke et al., 2013; Cortese et al., 2016], ce qui ne permet pas de conclure clairement quant à l'efficacité du NFB. Par ailleurs, la plupart des études sur l'efficacité du NFB appliqué aux enfants TDAH souffent d'un faible nombre de patients inclus [Baumeister et al., 2016; Heinrich et al., 2004] et de la difficulté, tant d'un point technique qu'éthique [La Vaque and Rossiter, 2001; Birbaumer, 1991; Holtmann et al., 2014] de mettre en place un groupe contrôle qui permettrait de démontrer la présence d'un éventuel effet placebo.

En effet, dans les études d'efficacité, le NFB peut être comparé à différents types de contrôles [Arns et al., 2014] :

- des contrôles aux conditions semi-actives qui visent à analyser les effets non-spécifiques du NFB tels que l'importance de l'interaction entre le sujet et le thérapeute ; ces contrôles ne sont pas censés avoir un effet clinique sur le TDAH. Parmi ces contrôles, on trouve les thérapies cognitives ou l'EMG-Biofeedback qui renvoie un *feedback* basé sur l'activité d'un muscle donné [Bakhshayesh et al., 2011],
- des contrôles aux conditions actives qui, eux, sont connus pour avoir un effet clinique sur les symptômes du TDAH à l'instar d'un autre protocole de NFB [Leins et al., 2007] ou de la prise de psychostimulants [Meisel et al., 2014],
- des contrôles aux conditions placebo, le *sham*-NFB, qui sont souvent considérés comme la référence absolue en recherche. Il s'agit d'un groupe contrôle où tout est identique, sauf le *feedback* qui n'est pas calculé sur l'activité électrique du cerveau [?]. Ce type de contrôle permet que le sujet et tous les évaluateurs soient aveugles au traitement, évitant ainsi tout effet placebo.

Afin de confronter la performance du NFB appliqué au TDAH aux autres

traitements décrits en 1.2.2, des histogrammes représentant la distribution de l'efficacité de chaque traitement (quantifiée par une taille d'effet définie en ??) obtenue dans des études cliniques sont tracés à la Figure 1.8. Les études incluses pour le NFB correspondent à celles sélectionnées suivant les critères d'inclusion présentés en ??, celles pour les trois autres traitements (médicaments psychostimulants, médicaments non psychostimulants et thérapie comportementale) proviennent des plus récentes méta-analyses sur le sujet à disposition au moment où ce travail a été effectué [Luan et al., 2017; Catala-Lopez et al., 2017].

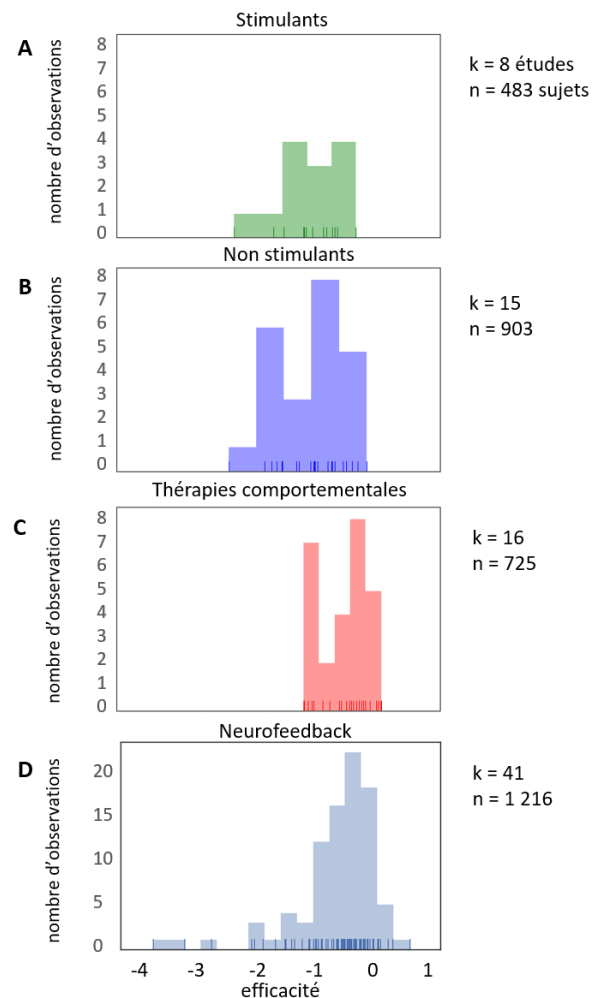


FIGURE 1.8 – Distribution de l'efficacité des traitements couramment utilisés pour les enfants TDAH à travers les études cliniques menées : psychostimulants (A), non psychostimulants (B), thérapies comportementales (C), NFB (D). k correspond au nombre d'études incluses et n au nombre de sujets. Une valeur d'efficacité négative est en faveur du traitement.

En se basant sur ces histogrammes, les traitements médicamenteux (A et B) sont les plus performants, le NFB (D) présente de bons résultats, en partie meilleurs que les thérapies comportementales (C).

L'efficacité du NFB sur le long terme a fait l'objet de quelques études, mais avec un nombre de sujets plutôt faible. Il est observé notamment que l'entraînement par NFB des enfants TDAH conduit à une amélioration de la mémoire de

travail encore présente un an après la fin du traitement [Dobrakowski and Łebicka, 2019]. Par ailleurs, la diminution des symptômes du TDAH chez les enfants ayant effectué du NFB reste stable 6 mois après l'intervention contrairement aux enfants ayant pris du méthylphénidate [Geladé et al., 2018].

Comme tout traitement, le NFB peut provoquer des effets secondaires notamment de la fatigue, des maux de tête, de l'anxiété, des perturbations du sommeil et de l'irritabilité qui sont généralement observés dans les 24 à 48h suivant la séance et se dissipent au-delà [Hammond and Kirk, 2007].

1.3 Objectifs de la thèse

Le NFB a fait l'objet de nombreuses études pour déterminer son efficacité dans le cadre du TDAH chez l'enfant comme souligné précédemment. Malheureusement, aucun consensus n'a encore été clairement atteint, ainsi le travail effectué au cours de cette thèse a pour but de déterminer les facteurs de réussite de l'entraînement par NFB pour les enfants TDAH en se basant sur des données cliniques mais aussi physiologiques.

Les trois sous objectifs de ce travail, chacun développé dans un chapitre, sont les suivants :

- étudier l'efficacité du NFB chez les enfants TDAH à l'aide d'une méthode couramment utilisée : la méta-analyse,
- identifier les paramètres méthodologiques et cliniques influençant la performance de ce traitement,
- analyser la distribution d'un marqueur de l'attention (le TBR) au sein d'une population d'enfants TDAH pour mieux cibler l'entraînement par NFB.

1.4 Contribution et résumé des chapitres

Ce manuscrit est divisé en cinq parties, dont les trois centrales (les chapitres ??, ?? et ??) ont chacune pour but de remplir un des objectifs précédemment énoncés.

Avant de chercher à déterminer les facteurs de réussite de l'entraînement par NFB, son efficacité sur les enfants TDAH est évaluée à l'aide d'une méthode couramment utilisée [Sonuga-Barke et al., 2013; Micoulaud-Franchi et al., 2014; Cortese et al., 2016] et présentée dans le chapitre ?? : la méta-analyse. Les résultats de ce type d'analyse ont un impact important sur la communauté scientifique : Micoulaud-Franchi et al. [2016] a notamment réagi à la méta-analyse

de Cortese et al. [2016] en discutant certains points de cette analyse.

Ainsi, dans ce chapitre la méta-analyse de Cortese et al. [2016] qui, au moment où ce travail a été mené était la plus récente sur le sujet, est répliquée en modifiant les points soulignés par Micoulaud-Franchi et al. [2016] afin de jauger leur impact sur les conclusions émises dans la méta-analyse. Ensuite, étant donné que de nouvelles études satisfaisant les critères d'inclusion établis par Cortese et al. [2016] sont disponibles, cette méta-analyse est mise à jour : en plus des 13 études originellement incluses, 7 sont ajoutées, ce qui apporte une plus grande puissance statistique aux résultats. La réplication et la mise à jour sont effectuées, non pas avec les logiciels habituellement utilisés tels que Revman [Cochrane Collaboration and others, Copenhagen, Danemark, 2011], mais à l'aide d'un package Python développé pour cette occasion et disponible en ligne afin de favoriser la réplication et/ou la mise à jour de ce travail.

La réplication de la méta-analyse conduisant aux mêmes résultats que Cortese et al. [2016], les choix discutés par Micoulaud-Franchi et al. [2016] n'ont pas un impact assez important pour changer ses conclusions : le NFB est jugé efficace par les parents alors que les enseignants, considérés comme PBlind, ne notent aucune amélioration significative. Par ailleurs, la mise à jour confirme les résultats qui semblent commencer à se stabiliser pour les évaluations des parents.

Ce chapitre a été l'occasion de mener une revue de littérature des études d'efficacité sur le NFB appliqué aux enfants TDAH qui a permis de mettre en évidence la forte hétérogénéité d'un point de vue clinique et méthodologique de ces études.

Alors que la fiabilité des résultats des méta-analyses souffre de ces différences qui pourraient, par ailleurs, expliquer l'absence de consensus quant à l'efficacité du NFB [Alkoby et al., 2017], une analyse en tirant avantage est implémentée : la *Systematic Analysis of Biases* (SAOB) décrite dans le chapitre ??.

Les facteurs méthodologiques et/ou cliniques fortement variables entre les études tels que, par exemple, la durée du traitement, le nombre de sessions et le type de protocole de NFB suivi, sont extraits de 41 études d'efficacité sur le NFB appliqué aux enfants TDAH, dans le but de déterminer lesquels ont un impact sur l'efficacité du NFB. Pour ce faire, trois méthodes multivariées sont utilisées : la *Weighted Multiple Linear Regression* (WLS), le *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO) et le *Decision Tree* (DT).

La SAOB identifie trois facteurs qui semblent avoir un impact sur l'efficacité du NFB : tout d'abord, utiliser un matériel d'acquisition de bonne qualité conduirait à de meilleurs résultats, ensuite un traitement intensif semblerait préférable, et enfin les évaluations des enseignants seraient plus sévères quant à l'amélioration du traitement.

La personnalisation des protocoles de NFB est un facteur dont il aurait été intéressant d'étudier l'impact sur l'efficacité du NFB. Cependant, faute d'un nombre suffisant d'études ayant recours à la personnalisation, ce facteur n'a pas pu être étudié dans la SAOB. C'est pourquoi la pertinence d'une personnalisation est étudiée dans le chapitre ?? grâce à l'analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention : le TBR pour lequel de précédentes études ont montré qu'il serait variable au sein de la population TDAH [Zhang et al., 2017; Arns et al., 2013; Clarke et al., 2001].

Le TBR est extrait de 363 EEG d'enfants TDAH qui vont être partitionnés grâce à trois méthodes : le *Bayesian Gaussian Mixture Model* (BGMM), le partitionnement hiérarchique basé sur la distance de Ward et le *Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise* (DBSCAN). Si la distribution est trouvée bimodale par ces trois méthodes, les seuils calculés par chaque méthode, sont comparés, notamment grâce à une courbe *Receiver Operating Characteristic* (ROC) obtenue sur les résultats du BGMM afin de déterminer celui sur lequel il faudrait se baser pour attribuer le protocole de NFB.

Les trois méthodes s'accordent sur le fait que la distribution des TBR est bimodale, ce qui indique qu'il existe en effet deux groupes d'enfants TDAH : l'un présentant des TBR plutôt faibles et l'autre avec des TBR élevés. Ainsi, personnaliser le protocole de NFB en fonction de la valeur de TBR semblerait pertinent et après comparaison des seuils TBR obtenus, celui de 4.1 apporte le plus d'équilibre entre un faible taux de faux positifs et un taux de vrais positifs élevé.

1.5 Liste des publications

Le travail décrit dans ce manuscrit a donné lieu aux publications avec comité de lecture suivantes :

Bussalbé et al. [2019a] : A. Bussalbé, S. Collin, Q. Barthélemy, D. Ojeda, S. Bioulac, H. Blasco-Fontecilla, D. Brandeis, D. P. Ouakil, T. Ros, and L. Mayaud. Is there a cluster of high theta-beta ratio patients in attention deficit hyperactivity disorder? *Clinical Neurophysiology*, 2019a.

Bussalbé et al. [2019b] : A. Bussalbé, M. Congedo, Q. Barthélemy, D. Ojeda, E. Acquaviva, R. Delorme, and L. Mayaud. Clinical and experimental factors influencing the efficacy of neurofeedback in ADHD : a meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 10 :35, 2019b.

Les résultats de Bussalbé et al. [2019b] ont été mis à jour dans ce manuscrit.

Une partie des travaux de Bussalb et al. [2019b] ont fait l'objet d'une communication orale :

A. Bussalb, M. Congedo, R. Delorme, E. Acquaviva, Q. Barthelemy, D. Ojeda, J.A. Micoulaud-Franchi, L. Mayaud. Neurofeedback appliqué aux enfants TDAH : quels facteurs influencent son efficacité? 6ème Congrès de la SOFTAL, mai 2018.

Chapitre 2

Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta-analyse

Chapitre 3

Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback

Chapitre 4

Analyse de la distribution d'un
marqueur de l'attention au sein
d'une population d'enfants TDAH

Bibliographie

NebaHealth. <https://shop.nebahealth.com/products/neba-fda-cleared-brainwav> 2015.

Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html>, 2017.

O. Alkoby, A. Abu-Rmileh, O. Shriki, and D. Todder. Can we predict who will respond to neurofeedback? a review of the inefficacy problem and existing predictors for successful eeg neurofeedback learning. *Neuroscience*, 2017. doi : 10.1016/j.neuroscience.2016.12.050.

M. Arns, S. de Ridder, U. Strehl, M. Breteler, and A. Coenen. Efficacy of neurofeedback treatment in adhd : the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity : a meta-analysis. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(3) :180–189, 2009. doi : 10.1177/155005940904000311.

M. Arns, W. Drinkenburg, and J. L. Kenemans. The effects of qeeg-informed neurofeedback in adhd : an open-label pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 37(3) :171–180, 2012.

M. Arns, C. K. Conners, and H. C. Kraemer. A decade of eeg theta/beta ratio research in adhd : a meta-analysis. *Journal of attention disorders*, 17(5) : 374–383, 2013.

M. Arns, H. Heinrich, and U. Strehl. Evaluation of neurofeedback in adhd : the long and winding road. *Biological psychology*, 95 :108–115, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.11.013.

M. Arns, H. Heinrich, T. Ros, A. Rothenberger, and U. Strehl. Neurofeedback in adhd. *Frontiers in human neuroscience*, 9 :602, 2015.

H. Aurlen, I. Gjerde, J. Aarseth, G. Eldøen, B. Karlsen, H. Skeidsvoll, and N. Gilhus. Eeg background activity described by a large computerized database. *Clinical Neurophysiology*, 115(3) :665–673, 2004.

A. R. Bakhshayesh, S. Hänsch, A. Wyschkon, M. J. Rezai, and G. Esser. Neurofeedback in adhd : a single-blind randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, 20(9) :481, 2011. doi : 10.1007/s00787-011-0208-y.

- T. Banaschewski and D. Brandeis. Annotation : what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us—a child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(5) :415–435, 2007.
- R. A. Barkley. The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of adhd symptoms. *Journal of abnormal child psychology*, 19(2) : 149–178, 1991.
- T. D. Barry, R. D. Lyman, and L. G. Klinger. Academic underachievement and attention-deficit/hyperactivity disorder : The negative impact of symptom severity on school performance. *Journal of school psychology*, 40(3) :259–283, 2002.
- Q. Barthélemy, L. Mayaud, Y. Renard, D. Kim, S.-W. Kang, J. Gunkelman, and M. Congedo. Online denoising of eye-blinks in electroencephalography. *Neurophysiologie Clinique*, 47(5-6) :371–391, 2017.
- Q. Barthélemy, L. Mayaud, D. Ojeda, and M. Congedo. The riemannian potato field : a tool for online signal quality index of eeg. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 27(2) :244–255, 2019.
- R. Bauer, M. Fels, V. Royter, V. Raco, and A. Gharabaghi. Closed-loop adaptation of neurofeedback based on mental effort facilitates reinforcement learning of brain self-regulation. *Clinical Neurophysiology*, 127(9) :3156–3164, 2016.
- S. Baumeister, I. Wolf, N. Holz, R. Boecker-Schlier, N. Adamo, M. Holtmann, M. Ruf, T. Banaschewski, S. Hohmann, and D. Brandeis. Neurofeedback training effects on inhibitory brain activation in adhd : A matter of learning ? *Neuroscience*, 2016. doi : 10.1016/j.neuroscience.2016.09.025.
- O. M. Bazanova, T. Auer, and E. A. Sapina. On the efficiency of individualized theta/beta ratio neurofeedback combined with forehead emg training in adhd children. *Frontiers in human neuroscience*, 12 :3, 2018.
- M. Beauregard and J. Levesque. Functional magnetic resonance imaging investigation of the effects of neurofeedback training on the neural bases of selective attention and response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 31(1) :3–20, 2006. doi : 10.1007/s10484-006-9001-y.
- J. M. Bekkers. Pyramidal neurons. *Current Biology*, 21(24) :R975, 2011.
- H. Berger. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 87(1) :527–570, 1929.

- I. Berger, T. Dor, Y. Nevo, and G. Goldzweig. Attitudes toward attention-deficit hyperactivity disorder (adhd) treatment : parents' and children's perspectives. *Journal of child neurology*, 23(9) :1036–1042, 2008.
- M. Bink, C. van Nieuwenhuizen, A. Popma, I. L. Bongers, and G. J. M. van Boxtel. Behavioral effects of neurofeedback in adolescents with adhd : a randomized controlled trial. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2014. doi : 10.1007/s00787-014-0655-3.
- S. Bioulac, D. Purper-Ouakil, T. Ros, H. Blasco-Fontecilla, M. Prats, L. Mayaud, and D. Brandeis. Personalized at-home neurofeedback compared with long-acting methylphenidate in an european non-inferiority randomized trial in children with adhd. *BMC psychiatry*, 19(1) :237, 2019.
- N. Birbaumer. Clinical-psychological treatment of epileptic seizures : a controlled study. *Perspectives and promises in clinical psychology*, 1991.
- A. Bluschke, F. Broschwitz, S. Kohl, V. Roessner, and C. Beste. The neuronal mechanisms underlying improvement of impulsivity in adhd by theta/beta neurofeedback. *Scientific reports*, 6 :31178, 2016. doi : 10.1038/srep31178.
- T. H. Budzynski, H. K. Budzynski, J. R. Evans, and A. Abarbanel. *Introduction to quantitative EEG and neurofeedback : Advanced theory and applications*. Academic Press, 2009.
- A. Bussalbé, S. Collin, Q. Barthélemy, D. Ojeda, S. Bioulac, H. Blasco-Fontecilla, D. Brandeis, D. P. Ouakil, T. Ros, and L. Mayaud. Is there a cluster of high theta-beta ratio patients in attention deficit hyperactivity disorder ? *Clinical Neurophysiology*, 2019a.
- A. Bussalbé, M. Congedo, Q. Barthélemy, D. Ojeda, E. Acquaviva, R. Delorme, and L. Mayaud. Clinical and experimental factors influencing the efficacy of neurofeedback in adhd : a meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 10 :35, 2019b.
- F. Catala-Lopez, B. Hutton, A. Núñez-Beltrán, M. J. Page, M. Ridaó, D. M. Saint-Gerons, M. A. Catalá, R. Tabarés-Seisdedos, and D. Moher. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents : a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one*, 12(7) :e0180355, 2017.
- H. Christiansen, V. Reh, M. H. Schmidt, and W. Rief. Slow cortical potential neurofeedback and self-management training in outpatient care for children with adhd : study protocol and first preliminary results of a randomized controlled trial. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014. doi : 10.3389/fn-hum.2014.00943.

- W. Chung, S.-F. Jiang, D. Paksarian, A. Nikolaidis, F. X. Castellanos, K. R. Merikangas, and M. P. Milham. Trends in the prevalence and incidence of attention-deficit/hyperactivity disorder among adults and children of different racial and ethnic groups. *JAMA network open*, 2(11) :e1914344–e1914344, 2019.
- A. R. Clarke, R. J. Barry, R. McCarthy, and M. Selikowitz. Eeg-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 112(11) :2098–2105, 2001.
- A. R. Clarke, R. J. Barry, F. E. Dupuy, L. D. Heckel, R. McCarthy, M. Selikowitz, and S. J. Johnstone. Behavioural differences between eeg-defined subgroups of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 122(7) :1333–1341, 2011.
- R. Coben, M. Linden, and T. E. Myers. Neurofeedback for autistic spectrum disorder : a review of the literature. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 35(1):83, 2010.
- Cochrane Collaboration and others, Copenhagen, Denmark. Review manager (revman)[computer program]. version [5.1] copenhagen : The nordic cochrane centre, 2011.
- K. P. Collins and S. D. Cleary. Racial and ethnic disparities in parent-reported diagnosis of adhd : National survey of children’s health (2003, 2007, and 2011). *The Journal of clinical psychiatry*, 77(1) :52–59, 2016.
- C. Conners. Conners 3rd edition : Manual : Multi-health systems. *North Tona-wanda, NY, MHS Assessments*, 2008.
- S. Cortese, M. Ferrin, D. Brandeis, M. Holtmann, P. Aggensteiner, D. Daley, P. Santosh, E. Simonoff, J. Stevenson, A. Stringaris, et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(6) :444–455, 2016. doi : 10.1016/j.jaac.2016.03.007.
- D. Daley and J. Birchwood. Adhd and academic performance : why does adhd impact on academic performance and what can be done to support adhd children in the classroom ? *Child : care, health and development*, 36(4) :455–464, 2010.
- A. De Sousa and G. Kalra. Drug therapy of attention deficit hyperactivity disorder : Current trends. *Mens Sana Monographs*, 10(1) :45, 2012.

- W. I. Dewiputri and A. Tibor. Functional magnetic resonance imaging (fmri) neurofeedback : implementations and applications. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*, 20(5) :5, 2013.
- P. Dobrakowski and G. Łebecka. Individualized neurofeedback training may help achieve long-term improvement of working memory in children with adhd. *Clinical EEG and Neuroscience*, page 1550059419879020, 2019.
- G. Durup and A. Fessard. I. l'électrencéphalogramme de l'homme. observations psycho-physiologiques relatives à l'action des stimuli visuels et auditifs. *L'année psychologique*, 36(1) :1–32, 1935.
- S. Enriquez-Geppert, R. J. Huster, and C. S. Herrmann. Eeg-neurofeedback as a tool to modulate cognition and behavior : a review tutorial. *Frontiers in human neuroscience*, 11 :51, 2017. doi : 10.3389/fnhum.2017.00051.
- J. N. Epstein and R. E. Loren. Changes in the definition of adhd in dsm-5 : subtle but important. *Neuropsychiatry*, 3(5) :455, 2013.
- C. Escolano, M. Navarro-Gil, J. Garcia-Campayo, M. Congedo, and J. Minguez. The effects of individual upper alpha neurofeedback in adhd : an open-label pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 39(3-4) :193–202, 2014. doi : 10.1007/s10484-014-9257-6.
- S. W. Evans, B. K. Schultz, C. E. DeMars, and H. Davis. Effectiveness of the challenging horizons after-school program for young adolescents with adhd. *Behavior therapy*, 42(3) :462–474, 2011.
- S. V. Faraone, J. Biederman, and E. Mick. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder : a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological medicine*, 36(2) :159–165, 2006.
- G. B. Forbes. Clinical utility of the test of variables of attention (tova) in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychology*, 54(4) :461–476, 1998.
- M. Fouillen, E. Maby, L. Le Career, V. Herbillon, and J. Mattout. ERP-based BCI for children with adhd : motivations and trial design. 2017.
- E. V. Friedrich, G. Wood, R. Scherer, and C. Neuper. Mind over brain, brain over mind : cognitive causes and consequences of controlling brain activity. *Frontiers in human neuroscience*, 8 :348, 2014.
- C. Galéra and M.-P. Bouvard. Facteurs de risque précoces et trajectoires développementales du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (tdah). In *Annales*

Médico-psychologiques, revue psychiatrique, volume 172, pages 293–297. Elsevier, 2014.

- C. Gani, N. Birbaumer, and U. Strehl. Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd). *Int J Bioelectromagn*, 10(4) :209–232, 2008.
- K. Geladé, T. W. Janssen, M. Bink, J. W. Twisk, R. van Mourik, A. Maras, and J. Oosterlaan. A 6-month follow-up of an rct on behavioral and neurocognitive effects of neurofeedback in children with adhd. *European child & adolescent psychiatry*, 27(5) :581–593, 2018.
- H. Gevensleben, B. Holl, B. Albrecht, C. Vogel, D. Schlamp, O. Kratz, P. Studer, A. Rothenberger, G. H. Moll, and H. Heinrich. Is neurofeedback an efficacious treatment for adhd? a randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7) :780–789, 2009. doi : 10.1111/j.1469-7610.2008.02033.x.
- S. Haegens, H. Cousijn, G. Wallis, P. J. Harrison, and A. C. Nobre. Inter-and intra-individual variability in alpha peak frequency. *Neuroimage*, 92 :46–55, 2014.
- H. Hallez, B. Vanrumste, R. Grech, J. Muscat, W. De Clercq, A. Vergult, Y. D'Asseler, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, S. Van Huffel, et al. Review on solving the forward problem in eeg source analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 4(1) :46, 2007.
- D. C. Hammond and L. Kirk. Negative effects and the need for standards of practice in neurofeedback. *Biofeedback*, 35(4), 2007.
- Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, 2014.
- H. Heinrich, H. Gevensleben, F. J. Freisleder, G. H. Moll, and A. Rothenberger. Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder : evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biological psychiatry*, 55(7) :772–775, 2004. doi : 10.1016/j.biopsych.2003.11.013.
- M. Holtmann, B. Pniewski, D. Wachtlin, S. Wörz, and U. Strehl. Neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd)—a controlled multicenter study of a non-pharmacological treatment approach. *BMC pediatrics*, 14(1) :202, 2014.

- J. R. Hughes. Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain : their relationships with epilepsy and behavior. *Epilepsy & Behavior*, 13(1) :25–31, 2008.
- E. Hurt, L. E. Arnold, and N. Lofthouse. Quantitative eeg neurofeedback for the treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, learning disorders, and epilepsy. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 23(3) :465–486, 2014.
- International Electrotechnical Commission. 60601-2-26 :2012, 2012.
- M. Iwasaki, C. Kellinghaus, A. V. Alexopoulos, R. C. Burgess, A. N. Kumar, Y. H. Han, H. O. Lüders, and R. J. Leigh. Effects of eyelid closure, blinks, and eye movements on the electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology*, 116(4) :878–885, 2005.
- T. Janzen, K. Graap, S. Stephanson, W. Marshall, and G. Fitzsimmons. Differences in baseline eeg measures for add and normally achieving preadolescent males. *Biofeedback and self-regulation*, 20(1) :65–82, 1995.
- H. Jasper and W. Penfield. Electrocorticograms in man : effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 183(1-2) :163–174, 1949.
- J. Johnstone, J. Gunkelman, and J. Lunt. Clinical database development : Characterization of eeg phenotypes. *Clinical EEG and Neuroscience*, 36(2) :99–107, 2005.
- J. Kamiya. Operant control of the eeg alpha rhythm and some of its reported effects on consciousness. *Alerted states of consciousness*, 489, 1969.
- E. S. Kappenman and S. J. Luck. The effects of electrode impedance on data quality and statistical significance in erp recordings. *Psychophysiology*, 47(5) : 888–904, 2010.
- Kerson and Collaborative Neurofeedback Group. A proposed multisite double-blind randomized clinical trial of neurofeedback for adhd : need, rationale, and strategy. *Journal of attention disorders*, 17(5) :420–436, 2013.
- W. Klimesch. Eeg alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance : a review and analysis. *Brain research reviews*, 29(2-3) :169–195, 1999.
- M. E. Kouijzer, H. T. van Schie, J. M. de Moor, B. J. Gerrits, and J. K. Buitelaar. Neurofeedback treatment in autism. preliminary findings in behavioral, cognitive, and neurophysiological functioning. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(3) :386–399, 2010.

- J. D. Kropotov, V. A. Grin-Yatsenko, V. A. Ponomarev, L. S. Chutko, E. A. Yakovenko, and I. S. Nikishena. Erps correlates of eeg relative beta training in adhd children. *International journal of psychophysiology*, 55(1) :23–34, 2005. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2004.05.011.
- T. J. La Vaque and T. Rossiter. The ethical use of placebo controls in clinical research : the declaration of helsinki. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 26(1) :23–37, 2001.
- B. Lambez, A. Harwood, E. Z. Golumbic, and Y. Rassovsky. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in adhd : A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 2019.
- M. M. Lansbergen, M. van Dongen-Boomsma, J. K. Buitelaar, and D. Slaats-Willemse. Adhd and eeg-neurofeedback : a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *Journal of neural transmission*, 118(2) :275–284, 2011.
- G. Lantz, R. G. De Peralta, L. Spinelli, M. Seeck, and C. Michel. Epileptic source localization with high density eeg : how many electrodes are needed ? *Clinical neurophysiology*, 114(1) :63–69, 2003.
- M. Latif and S. Sanei. Localization of brain abnormal signal sources using blind source separation. In *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, pages 1170–1173. IEEE, 2006.
- M. Lecendreux, E. Konofal, and S. V. Faraone. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in france. *Journal of attention disorders*, 15(6) :516–524, 2011.
- U. Leins, G. Goth, T. Hinterberger, C. Klinger, N. Rumpf, and U. Strehl. Neurofeedback for children with adhd : a comparison of scp and theta/beta protocols. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 32(2) :73–88, 2007. doi : 10.1007/s10484-007-9031-0.
- Y. Li, J. Long, T. Yu, Z. Yu, C. Wang, H. Zhang, and C. Guan. An eeg-based bci system for 2-d cursor control by combining mu/beta rhythm and p300 potential. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(10) :2495–2505, 2010.
- S. K. Loo, J. J. McGough, J. T. McCracken, and S. L. Smalley. Parsing heterogeneity in attention-deficit hyperactivity disorder using eeg-based subgroups. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(3) :223–231, 2018.
- A. L. Loomis, E. N. Harvey, and G. Hobart. Electrical potentials of the human brain. *Journal of experimental Psychology*, 19(3) :249, 1936.

- M. A. Lopez-Gordo, D. Sanchez-Morillo, and F. P. Valle. Dry eeg electrodes. *Sensors*, 14(7) :12847–12870, 2014.
- R. Luan, Z. Mu, F. Yue, and S. He. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in psychiatry*, 8 :229, 2017.
- J. F. Lubar. Discourse on the development of eeg diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback and Self-regulation*, 16(3) :201–225, 1991.
- J. F. Lubar and W. Bahler. Behavioral management of epileptic seizures following eeg biofeedback training of the sensorimotor rhythm. *Biofeedback and Self-regulation*, 1(1) :77–104, 1976.
- J. F. Lubar and M. N. Shouse. Eeg and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (smr). *Biofeedback and Self-regulation*, 1(3) :293–306, 1976.
- H. Marzbani, H. R. Marateb, and M. Mansourian. Neurofeedback : a comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. *Basic and clinical neuroscience*, 7(2) :143, 2016.
- F. Masterpasqua and K. N. Healey. Neurofeedback in psychological practice. *Professional Psychology : Research and Practice*, 34(6) :652, 2003.
- S. Maurizio, M. D. Liechti, H. Heinrich, L. Jäncke, H.-C. Steinhausen, S. Walitza, D. Brandeis, and R. Drechsler. Comparing tomographic eeg neurofeedback and emg biofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychology*, 95 :31–44, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.10.008.
- L. Mayaud, H. Wu, Q. Barthélemy, P. Favenne, Y. Delpierre, M. Congedo, A. Dupeyron, and M. Ritz. Alpha-phase synchrony eeg training for multi-resistant chronic low back pain patients : an open-label pilot study. *European Spine Journal*, 28(11) :2487–2501, 2019.
- J. J. McGough and R. A. Barkley. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(11) :1948–1956, 2004.
- V. Meisel, M. Servera, G. Garcia-Banda, E. Cardo, and I. Moreno. Reprint of “neurofeedback and standard pharmacological intervention in adhd : a randomized controlled trial with six-month follow-up”. *Biological psychology*, 95 : 116–125, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.09.009.

- J.-A. Micoulaud-Franchi, P. A. Geoffroy, G. Fond, R. Lopez, S. Bioulac, and P. Philip. Eeg neurofeedback treatments in children with adhd : an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014. doi : 10.3389/fnhum.2014.00906.
- J.-A. Micoulaud-Franchi, F. Salvo, S. Bioulac, and T. Fovet. Neurofeedback in attention-deficit/hyperactivity disorder : Efficacy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2016. doi : 10.1016/j.jaac.2016.09.493.
- J.-A. Micoulaud-Franchi, J.-M. Batail, T. Fovet, P. Philip, M. Cermolacce, A. Jaumard-Hakoun, and F. Vialatte. Towards a pragmatic approach to a psychophysiological unit of analysis for mental and brain disorders : An eeg-copeia for neurofeedback. *Applied psychophysiology and biofeedback*, pages 1–22, 2019.
- F. Minder, A. Zuberer, D. Brandeis, and R. Drechsler. Informant-related effects of neurofeedback and cognitive training in children with adhd including a waiting control phase : a randomized-controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, pages 1–12, 2018. doi : 10.1007/s00787-018-1116-1.
- V. J. Monastra. Electroencephalographic biofeedback (neurotherapy) as a treatment for attention deficit hyperactivity disorder : rationale and empirical foundation. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 14(1) :55–82, 2005.
- V. J. Monastra, D. M. Monastra, and S. George. The effects of stimulant therapy, eeg biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 27 (4) :231–249, 2002.
- D. V. Moretti, C. Babiloni, G. Binetti, E. Cassetta, G. Dal Forno, F. Ferreric, R. Ferri, B. Lanuzza, C. Miniussi, F. Nobili, et al. Individual analysis of eeg frequency and band power in mild alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(2) :299–308, 2004.
- M. E. Narad, A. A. Garner, J. L. Peugh, L. Tamm, T. N. Antonini, K. M. Kingery, J. O. Simon, and J. N. Epstein. Parent–teacher agreement on adhd symptoms across development. *Psychological assessment*, 27(1) :239, 2015. doi : 10.1037/a0037864.
- P. L. Nunez, R. Srinivasan, et al. *Electric fields of the brain : the neurophysics of EEG*. Oxford University Press, USA, 2006.
- S. Othmer. Progress in neurofeedback for the autism spectrum. In *38 th Annual Meeting of the Association for Applied Psychophysiology & Biofeedback*.

- Portland, OR : Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback, 2007.
- D. Pappas. Adhd rating scale-iv : Checklists, norms, and clinical interpretation. *Journal of psychoeducational assessment*, 24(2) :172–178, 2006.
- I. Pavlov. Les réflexes conditionnels. 1929.
- L. Perronnet, A. Lécuyer, M. Mano, E. Bannier, F. Lotte, M. Clerc, and C. Barillot. Unimodal versus bimodal eeg-fmri neurofeedback of a motor imagery task. *Frontiers in human neuroscience*, 11 :193, 2017.
- S. Punja, L. Shamseer, L. Hartling, L. Urichuk, B. Vandermeer, J. Nikles, and S. Vohra. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (adhd) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), 2016.
- G. S. Reynolds. A primer of operant conditioning, rev. 1975.
- T. Ros, M. A. Munneke, D. Ruge, J. H. Gruzelier, and J. C. Rothwell. Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *European Journal of Neuroscience*, 31(4) :770–778, 2010.
- F. Sharbrough. American electroencephalographic society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J clin Neurophysiol*, 8 :200–202, 1991.
- B. Shaw-Zirt, L. Popali-Lehane, W. Chaplin, and A. Bergman. Adjustment, social skills, and self-esteem in college students with symptoms of adhd. *Journal of Attention Disorders*, 8(3) :109–120, 2005.
- B. F. Skinner. 'superstition' in the pigeon. *Journal of experimental psychology*, 38(2) :168, 1948.
- C. M. Smit, M. J. Wright, N. K. Hansell, G. M. Geffen, and N. G. Martin. Genetic variation of individual alpha frequency (iaf) and alpha power in a large adolescent twin sample. *International Journal of Psychophysiology*, 61(2) : 235–243, 2006.
- H. Sollie, B. Larsson, and W.-T. Mørch. Comparison of mother, father, and teacher reports of adhd core symptoms in a sample of child psychiatric outpatients. *Journal of Attention Disorders*, 17(8) :699–710, 2013. doi : 10.1177/1087054711436010.
- E. J. Sonuga-Barke, M. Thompson, D. Daley, and C. Laver-Bradbury. Parent training for attention deficit/hyperactivity disorder : is it as effective when delivered as routine rather than as specialist care? *British Journal of Clinical Psychology*, 43(4) :449–457, 2004.

- E. J. Sonuga-Barke, D. Brandeis, S. Cortese, D. Daley, M. Ferrin, M. Holtmann, J. Stevenson, M. Danckaerts, S. van der Oord, M. Döpfner, R. W. Dittmann, E. Simonoff, A. Zuddas, T. Banaschewski, J. Buitelaar, D. Coghill, C. Hollis, E. Konofal, M. Lecendreux, I. C. Wong, and J. Sergeant. Nonpharmacological interventions for adhd : Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*, 2013. doi : 10.1176/appi.ajp.2012.12070991.
- M. Serman, R. LoPresti, and M. Fairchild. Electroencephalographic and behavioral studies of monomethylhydrazine toxicity in the cat. Technical report, CALIFORNIA UNIV LOS ANGELES BRAIN RESEARCH INST, 1969.
- M. Serman, L. MacDonald, and R. K. Stone. Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man : effects on epilepsy. *Epilepsia*, 15(3) :395–416, 1974. doi : 10.1111/j.1528-1157.1974.tb04016.x.
- O. J. Storebø, H. B. Krogh, E. Ramstad, C. R. Moreira-Maia, M. Holmskov, M. Skoog, T. D. Nilausen, F. L. Magnusson, M. Zwi, D. Gillies, et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents : Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *Bmj*, 351 :h5203, 2015.
- U. Strehl, U. Leins, G. Goth, C. Klinger, T. Hinterberger, and N. Birbaumer. Self-regulation of slow cortical potentials : a new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 118(5) :e1530–e1540, 2006. doi : 10.1542/peds.2005-2478.
- U. Strehl, P. Aggensteiner, D. Wachtlin, D. Brandeis, B. Albrecht, M. Arana, C. Bach, T. Banaschewski, T. Bogen, A. Flaig-Rohr, et al. Neurofeedback of slow cortical potentials in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : A multicenter randomized trial controlling for unspecific effects. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 2017. doi : 10.3389/fnhum.2017.00135.
- J. Sulzer, S. Haller, F. Scharnowski, N. Weiskopf, N. Birbaumer, M. L. Belfari, A. B. Bruehl, L. G. Cohen, R. C. DeCharms, R. Gassert, et al. Real-time fmri neurofeedback : progress and challenges. *Neuroimage*, 76 :386–399, 2013.
- J. M. Swanson, L. E. Arnold, B. S. Molina, M. H. Sibley, L. T. Hechtman, S. P. Hinshaw, H. B. Abikoff, A. Stehli, E. B. Owens, J. T. Mitchell, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder : symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(6) :663–678, 2017.

- E. Taylor. Uses and misuses of treatments for adhd. the second birgit olsson lecture. *nordic Journal of psychiatry*, 68(4) :236–242, 2014.
- The American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, 5 edition, 2013.
- L. Thompson, M. Thompson, and A. Reid. Neurofeedback outcomes in clients with asperger's syndrome. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 35(1) : 63, 2010.
- U.S. Food and Drug Administration. De novo classification request for neuropsychiatric 32 eeg-based assessment aid for adhd (neba) system. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K112711.pdf, 2013.
- J. Van Doren, H. Heinrich, M. Bezold, N. Reuter, O. Kratz, S. Horndasch, M. Berking, T. Ros, H. Gevensleben, G. H. Moll, et al. Theta/beta neurofeedback in children with adhd : feasibility of a short-term setting and plasticity effects. *International Journal of Psychophysiology*, 112 :80–88, 2017.
- D. Vernon, A. Frick, and J. Gruzelier. Neurofeedback as a treatment for adhd : A methodological review with implications for future research. *Journal of Neurotherapy*, 8(2) :53–82, 2004.
- J. E. Walker. Using qeeg-guided neurofeedback for epilepsy versus standardized protocols : enhanced effectiveness ? *Applied psychophysiology and biofeedback*, 35(1) :29, 2010.
- Q. Wang, O. Sourina, and M. K. Nguyen. Eeg-based" serious" games design for medical applications. In *2010 International Conference on Cyberworlds*, pages 270–276. IEEE, 2010.
- D.-W. Zhang, S. Roodenrys, H. Li, R. J. Barry, A. R. Clarke, Z. Wu, Q. Zhao, Y. Song, L. Liu, Q. Qian, et al. Atypical interference control in children with ad/hd with elevated theta/beta ratio. *Biological psychology*, 128 :82–88, 2017.

