

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/333886215>

Les enjeux de recherche du neurofeedback dans le trouble insomnie chronique

Article in Médecine du Sommeil · June 2019

DOI: 10.1016/j.msom.2019.05.005

CITATIONS
0

READS
228

3 authors, including:



Jean-Arthur Micoulaud Franchi

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

360 PUBLICATIONS 2,240 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



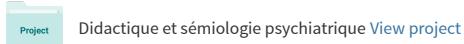
Stephanie Bioulac

Centre Hospitalier Charles PERRENS

108 PUBLICATIONS 674 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:





ELSEVIER

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



MISE AU POINT

Les enjeux de recherche du neurofeedback dans le trouble insomnie chronique

The research challenges of neurofeedback for chronic insomnia disorder

J.-A. Micoulaud-Franchi^{a,***,b,c**}, C. Daudet^d,
S. Bioulac^{a,b,c}

^a Service d'explorations fonctionnelles du système nerveux, clinique du sommeil, CHU de Bordeaux, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

^b CNRS, SANPSY, USR 3413, 33000 Bordeaux, France

^c SANPSY, USR 3413, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^d Université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

Reçu le 3 janvier 2019 ; accepté le 2 mai 2019

MOTS CLÉS

Biofeedback ;
Neurofeedback ;
Trouble insomnie chronique ;
Traitement non pharmacologique ;
Hyperéveil cortical

Résumé Le neurofeedback est une technique particulière de biofeedback qui utilise comme paramètre l'activité cérébrale, le plus souvent électroencéphalographique (EEG), dans le but de permettre, par des récompenses lors de la modification du paramètre dans le sens désiré, un entraînement et apprentissage de la régulation d'une fonction neurophysiologique qui, normalement, n'est ni perçue ni contrôlée conscientement. Parmi les paramètres de l'activité cérébrale, l'activité EEG la plus fréquemment utilisée, est l'entraînement au renforcement des rythmes sensorimoteurs (SMR). L'entraînement de l'augmentation du SMR serait relié à une activité cognitive de type « éveillé et attentif » avec inhibition accrue de l'activité motrice. Cet entraînement pourrait permettre de diminuer l'hyperéveil cortical relié à certains troubles, notamment dans le trouble insomnie chronique. Cet article présente les premières études chez l'animal dans les années 1970 ayant suggéré un effet bénéfique du neurofeedback SMR sur la qualité et la quantité du sommeil et des mécanismes d'action passant par les boucles de régulation thalamo-corticales de régulation de l'éveil et du sommeil. Il évalue ensuite les essais cliniques d'efficacité sur le sommeil à la fois chez les sujets avec trouble insomnie et sans trouble insomnie, afin de souligner les enjeux de recherche futurs du neurofeedback en médecine du sommeil. Il reste en effet nécessaire de réaliser des études contrôlées, randomisées, en double insu et des évaluations à long terme des plaintes d'insomnie et la qualité et quantité de sommeil, afin d'asseoir définitivement l'efficacité du neurofeedback et sa place dans le champ des thérapeutiques non pharmacologiques de l'insomnie. Ces études devront permettre non

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jarthur.micoulaud@gmail.com (J.-A. Micoulaud-Franchi).

seulement de répondre à la question de l'efficacité, mais aussi de permettre d'avancer dans le domaine de la mise en place optimale des protocoles de neurofeedback et de la fixation des seuils de récompenses pendant l'entraînement, de la mesure de l'effet d'apprentissage et du paramètre cérébral impacté et du sous-groupe de trouble insomnie chronique ciblé en fonction de ce paramètre, et enfin des variables non spécifiques influençant l'entraînement, l'apprentissage et l'efficacité de la thérapeutique.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Biofeedback;
Neurofeedback;
Chronic insomnia
disorder;
Non-pharmacological
therapies;
Cortical
hyper-arousal

Summary Neurofeedback is a subtype of biofeedback technique that uses as bio-parameter brain activity, most often electroencephalographic (EEG), in order to allow, by rewards during the modification of the parameter in the desired direction, a training and learning of the regulation of a neurophysiological function that normally is neither consciously perceived nor controlled. Among the brain activity parameters, the most frequently EEG activity used is sensorimotor rhythm (SMR). The training of the production of the SMR would be linked to a cognitive activity "awake and attentive" with increased inhibition of motor activity. This learning could reduce cortical hyper-arousal associated with certain disorders, especially in chronic insomnia disorder. This article presents the first animal studies in the 1970s that suggested a beneficial effect of SMR neurofeedback on the quality and quantity of sleep. The mechanisms of action through the thalamocortical regulation loops of arousal is detailed. Then it is evaluated the clinical efficacy of SMR neurofeedback on sleep in both subjects with insomnia disorder and without insomnia disorder, to highlight the future research challenges of neurofeedback in sleep medicine. It remains necessary to carry out controlled, randomized, double-blind studies and long-term evaluations on insomnia complaints and on quality and quantity of sleep, in order to definitively establish the effectiveness of neurofeedback and its place in the field of non-pharmacological therapies of insomnia. These studies should not only answer the question of efficiency, but also allow to move forward in the field of optimal implementation of neurofeedback protocols by a better characterization of the setting of reward thresholds during training, of measurement of learning effect, of the choice of the brain activity parameter and the subgroup of chronic insomnia disorder targeted according to this parameter, and of the impact of nonspecific variables on the training, learning and effectiveness of therapy.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les techniques de biofeedback sont basées sur le paradigme du conditionnement opérant et permettent l'entraînement et l'apprentissage de la régulation d'une fonction physiologique qui, normalement, n'est ni perçue ni contrôlée conscientement [1]. Un paramètre mesurant cette fonction physiologique est traité par une interface technique afin de fournir au sujet une information continue et en temps réel (« biofeedback »), le plus souvent sous forme visuelle ou auditive. Les changements réalisés dans la direction désirée sont renforcés positivement au cours de l'entraînement [1,2]. Le sujet pourrait ainsi apprendre à contrôler cette activité biologique afin d'obtenir éventuellement un effet thérapeutique sur un processus pathologique. Un type spécifique de biofeedback, appelé « neurofeedback » utilise comme paramètre l'activité cérébrale, le plus souvent électroencéphalographique (EEG) [3]. L'hypothèse émise est qu'il se produit, au cours des entraînements répétés, un apprentissage afin de produire une activité cérébrale spécifique par l'intermédiaire d'une activité cognitive, dans une

perspective psychophysiologique d'interrelations entre les processus neurophysiologiques et cognitifs [4,5]. Différents protocoles de neurofeedback ont été proposés et évalués pour le traitement de divers troubles neurologiques et psychiatriques [6].

Parmi les cibles de paramètres de l'activité cérébrale, l'activité EEG la plus fréquemment utilisée est l'entraînement à la modulation des rythmes sensorimoteurs (SMR — Sensorimotor rhythm) [7]. Le SMR est un rythme situé dans la bande fréquentielle 12–15 Hz sur des électrodes EEG en regard du cortex sensorimoteur (c'est-à-dire, les positions des électrodes C3 ou C4) [8,9] et correspond au rythme mu en arceau décrit par Henri Gastaut [10] :

- l'entraînement par neurofeedback à l'augmentation du SMR serait relié à une activité cognitive de type « éveillé et attentif » associée à une inhibition de l'activité motrice (« détendue ») [11]. Cet entraînement pourrait permettre de diminuer l'hyperéveil cortical relié à certains troubles. Ainsi, le neurofeedback sur SMR a été évalué dans l'épilepsie et le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Pour revue voir : [12,13] ;

Neurofeedback dans les troubles insomnies chroniques : enjeux de recherche

- l'entraînement par neurofeedback à la diminution du SMR serait relié à une activité cognitive de type préparation motrice et imagerie motrice [9]. Cet entraînement pourrait permettre de diminuer le déficit moteur après une lésion cérébrale. Ainsi, le neurofeedback sur SMR a été évalué dans la rééducation post AVC pour lequel il existe un essai contrôlé randomisé très bien construit confirmant son efficacité [14]. Pour revue voir : [7].

Le trouble insomnie chronique a été associé à une hyperactivation sympathique du système nerveux autonome et à un hyperéveil cortical [15], qui peuvent être des cibles physiologiques par biofeedback ou neurofeedback [16] :

- l'hyperactivation sympathique peut notamment être évaluée par la variabilité du rythme cardiaque. Ainsi, il a été proposé des entraînements par biofeedback sur la variabilité du rythme cardiaque (ou biofeedback par cohérence cardiaque) pour apprendre au patient souffrant d'insomnie chronique à diminuer son niveau d'activation sympathique. Pour revue voir : [2]. Cette hyperactivation sympathique peut aussi être associée à un état de tension musculaire et il a été proposé des entraînements par biofeedback sur l'activité électromyographique (EMG) pour apprendre au patient souffrant d'insomnie chronique à se détendre [16] ;
- l'hyperéveil cortical peut notamment être évalué par l'activité EEG pendant l'éveil ou le sommeil [15]. Cet hyperéveil cortical serait le reflet d'une dysrégulation des boucles thalamo-corticales impliquées dans l'éveil et le sommeil [16]. Ainsi, il a été proposé des entraînements par neurofeedback sur le rythme SMR pour apprendre aux patients souffrant d'insomnie chronique à diminuer leur hyperéveil cortical et favoriser l'endormissement et le maintien du sommeil [16].

Ces techniques de biofeedback ou neurofeedback soulèvent des questions concernant leurs niveaux de preuve d'efficacité. Si elles sont pratiquées en clinique il est conseillé de les intégrer à la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) dans le but de renforcer l'impact de la TCC sur l'hyperactivation sympathique et/ou l'hyperéveil cortical [2]. Cependant, concernant le neurofeedback, il semble trop tôt actuellement pour pouvoir conseiller un protocole type de neurofeedback à appliquer dans le trouble insomnie chronique, même intégré dans une prise en charge de TCC. Le neurofeedback reste une technique devant bénéficier d'évaluations supplémentaires. Ces évaluations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité, mais soulèvent aussi des questions de recherche importantes dans le domaine général du neurofeedback et plus spécifiquement dans le domaine de la prise en charge non pharmacologique du trouble insomnie chronique. Cet article a donc pour objectif de présenter ces enjeux de recherche. Cet article présentera tout d'abord les premières études chez l'animal dans les années 1970 ayant suggéré un effet bénéfique du neurofeedback SMR sur la qualité et la quantité du sommeil et des mécanismes d'action passant par les boucles de régulation thalamo-corticales de l'éveil et du sommeil. Puis, cet article évaluera les premiers essais cliniques d'efficacité sur le sommeil à la fois chez les sujets avec trouble insomnie et sans trouble insomnie. Enfin, il sera détaillé les résultats du premier essai randomisé contrôlé

en double insu d'efficacité chez les patients souffrant de trouble insomnie chronique publié dans la revue *Brain* en 2018, afin d'analyser les enjeux de recherche futurs du neurofeedback en médecine du sommeil.

Les premiers essais chez l'animal

Les études de l'équipe de Sterman

Chez le chat l'activité SMR peut être mesurée par des électrodes corticales [17]. Cette activité EEG peut être conditionnée par neurofeedback avec récompense par nourriture [17,18]. Ainsi, au fur et à mesure des entraînements par neurofeedback, le chat peut apprendre à produire une quantité plus importante de SMR. Cet entraînement est relié à un état comportemental du chat éveillé, attentif, calme et d'inhibition motrice (Fig. 1).

Sterman et al. (1970) a pu montrer dans son travail pionnier publié dans la revue *Science* que des chats entraînés à augmenter la puissance spectrale EEG dans la bande de fréquence et localisation SMR pendant la veille, présentent plus de fuseaux de sommeil et une qualité de sommeil améliorée (avec moins de fragmentation) pendant le sommeil suivant l'apprentissage [19]. Huit chats, pour lesquels l'EEG cortical était mesuré, ont été répartis en deux groupes réalisant de manière croisée : du neurofeedback SMR pour apprentissage de diminution de l'hyperéveil cortical et du neurofeedback appelé LVF (pour *Low Voltage Fast*), qui consistait à un apprentissage inverse, c'est-à-dire, d'augmentation de l'hyperéveil cortical. Les chats réalisaient 60 sessions de chaque type de neurofeedback. Seul le neurofeedback SMR entraîne une augmentation des fuseaux et de la continuité du sommeil, suggérant un effet neurophysiologique spécifique de ce type d'entraînement cérébral en comparaison à l'entraînement des rythmes rapides EEG. Ces travaux ont donc suggéré que les effets de l'entraînement par neurofeedback pouvaient avoir un effet à long terme, de type neuroplasticité, l'apprentissage de la régulation cérébrale SMR en état d'éveil pouvant avoir un effet sur la régulation cérébrale dans l'état de sommeil [11].

Les mécanismes neurophysiologiques supposés

Le mécanisme proposé pour expliquer les résultats de Sterman et al. est que la bande de fréquence et la localisation SMR chevauchent considérablement ceux des fuseaux de sommeil qui se produisent pendant le sommeil non REM (Fig. 2). L'entraînement par neurofeedback SMR modifierait ainsi la régulation thalamo-corticales de l'éveil et du sommeil impliquée à la fois dans le SMR et les fuseaux. De plus, une augmentation du nombre de fuseaux pourrait entraîner une amélioration de la qualité du sommeil (c'est-à-dire, une latence plus courte de l'endormissement et une moindre fragmentation du sommeil).

Le modèle explicatif issu d'expérimentation avec enregistrement intracérébral chez l'animal [11,20] est le suivant Fig. 3. L'inhibition motrice au niveau du cortex sensorimoteur (S1) dans un état attentionnel vigil diminuerait l'activité des efférences motrices au niveau du noyau ventrolatéral postérieur (vLP) du complexe ventrobasal thalamique et du noyau rouge du tronc cérébral, entraînant

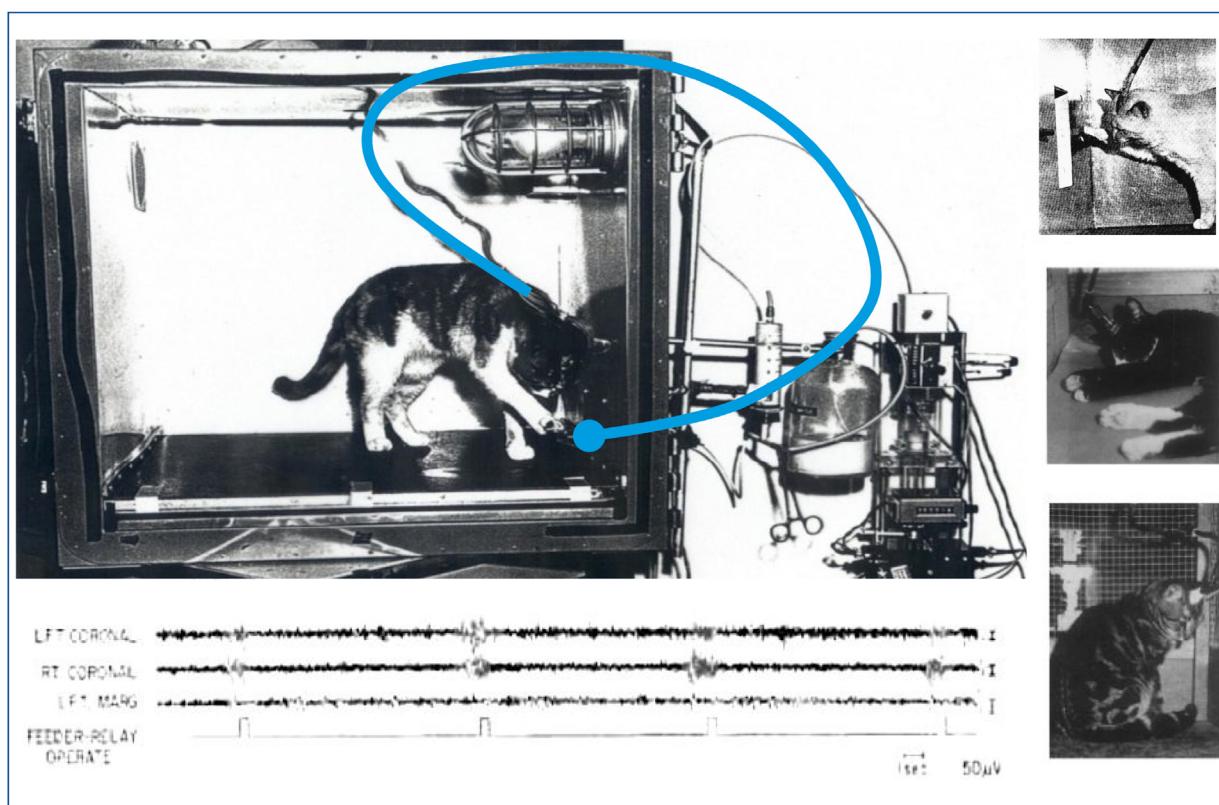


Figure 1. Principe de conditionnement opérant par neurofeedback dans les études de Sterman. Alors que le renforcement était identique : récompense alimentaire dès l'apparition de bouffées de SMR (surlignée en bleu), le comportement des chats (à droite) pour produire le plus spécifiquement cette activité EEG pouvait être variable en fonction du chat, adapté de [13].

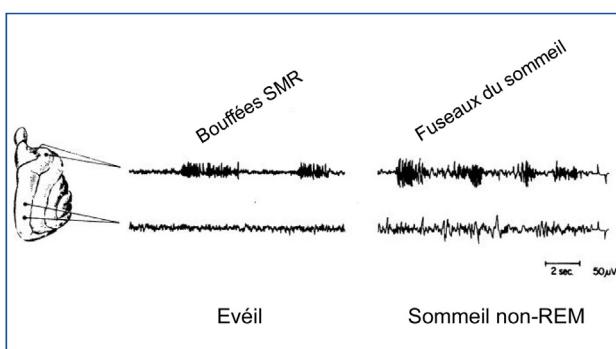


Figure 2. Relation entre bouffées de SMR à l'éveil et fuseaux du sommeil en sommeil non REM chez le chat, issue de [19].

une réduction de la tension musculaire et du réflexe myotatique [11]. Il existerait alors une diminution de l'activité des afférences somatiques favorisant le passage d'une activité rapide non rythmique à une activité oscillatoire rythmique entre le noyau réticulaire (nRt) du thalamus et le vLP [11]. Ces activités oscillatoires se propageraient par les boucles thalamo-corticales à S1 et donneraient naissance aux bouffées de SMR enregistrées en EEG. Le mécanisme d'action du neurofeedback sur le SMR passerait ainsi par une réduction de l'activité des efférences et afférences dans le système sensorimoteur, conduisant à une diminution de l'hyperéveil cortical en éveil et une facilitation de création de fuseaux en sommeil [20]. Le neurofeedback SMR aurait donc un effet

sur les boucles de régulation thalamo-corticales de l'éveil et du sommeil.

Les premiers essais chez l'homme réalisés par Peter Hauri

Malgré les résultats prometteurs des travaux de Sterman et al., les recherches sur l'efficacité clinique du neurofeedback dans le trouble insomnie sont peu nombreuses et une grande partie des résultats dont nous disposons aujourd'hui sont issus d'études classiques menées dans les années 1980. Les travaux pionniers de Sterman et al. ont surtout conduit à des études dans le champ de l'épilepsie et du TDAH [12, 13]. Concernant l'épilepsie, cette équipe réalisait également des tests d'exposition à un agent pouvant abaisser le seuil épileptogène : le monomethyl hydrazine (MMH) utilisé par l'armée américaine dans le comburant des fusées. Des chats, dont certains avaient été inclus dans le protocole de neurofeedback, ont participé à ces études de toxicité pharmacologique. Ce croisement expérimental, lié au hasard, permit aux auteurs de faire une découverte inattendue en constatant que les chats entraînés sont moins sensibles à l'exposition de l'agent pouvant abaisser le seuil épileptogène que les chats non entraînés [21, 22]. Sterman et Friar ont alors publié le premier cas clinique d'efficacité clinique du neurofeedback comme stratégie anti-épileptique chez une patiente de 23 ans présentant une épilepsie généralisée nocturne pharmacorésistante [23]. Ce cas clinique renforce

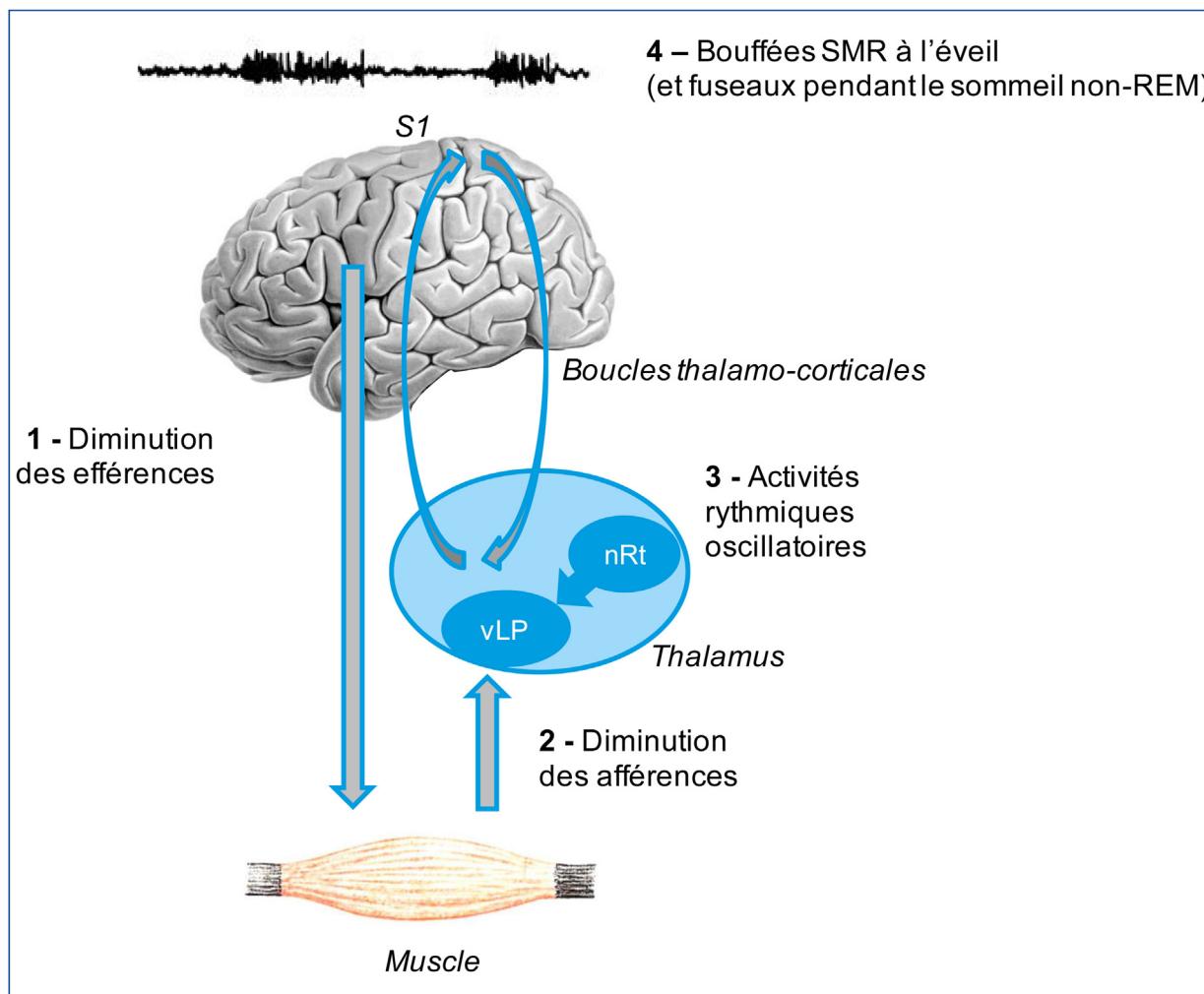


Figure 3. Mécanismes d'action supposés du neurofeedback SMR. S1 : cortex sensorimoteur ; nRt : noyau réticulaire ; vLP : noyau ventrolatéral postérieur, adapté de [11,20].

l'hypothèse d'une diminution du niveau d'excitabilité corticale par neurofeedback et d'assez nombreux essais cliniques furent réalisés [20,24], ainsi que des études sur les mécanismes d'action. En parallèle, le premier cas clinique dans le TDAH fut publié en 1976 [25], et ouvrit également le champ à d'assez nombreux essais cliniques [26], pour lesquels l'étude de ces mécanismes d'action reste cependant moins fréquente.

Pour le trouble insomnie, quatre essais cliniques randomisés (3 en ouvert et 1 en simple insu) [16,27–29], ont été publiés avant l'essai clinique randomisé contrôlé en double insu de 2017 qui sera discuté plus loin [30]. Les deux premiers dans les années 1980 sont ceux de Peter Hauri [16,27] et représentent dans le domaine général du neurofeedback les premiers essais cliniques d'efficacité de grande envergure. Les travaux de Peter Hauri soulignent l'intérêt pour le neurofeedback dans le milieu en pleine expansion de la médecine du sommeil américaine des années 1960–1980. Ainsi, Peter Hauri eut un rôle majeur dans le domaine du sommeil. La classification internationale des troubles du sommeil souligne d'ailleurs cela en ouverture : « En mémoire de Peter Hauri, Ph. D. mentor, collègue et ami » [31]. Il a développé la

conceptualisation de l'insomnie psychophysiologique comme réponse conditionnée, a décrit les mécanismes des traitements comportementaux de l'insomnie [32] et a collaboré avec Alan Rechtschaffen, qui, avec Anthony Kales ont développé les premiers critères de codage du sommeil ayant inspiré ensuite le manuel de l'AASM. Par ailleurs, William Dement, élève de Nathaniel Kleitman, travaillait à la même époque avec Joe Kamiya, un des pionniers du neurofeedback en ayant développé le premier dans les années 1960 des protocoles de conditionnement de l'activité alpha [33]. Il existe donc historiquement une confluence intéressante entre l'établissement des laboratoires du sommeil et les premières expérimentations en neurofeedback [34].

Les deux essais des années 1980

Le premier essai clinique publié par Hauri en 1981 incluait 48 sujets (30 femmes, 18 hommes, d'âge moyen de 41 ans) souffrant de trouble insomnie chronique (que l'on pourrait considérer d'« objectif », les sujets présentant une efficacité du sommeil < 85 % ou un délai d'endormissement > 30 min à la PSG) randomisés en

4 groupes : biofeedback sur l'activité électromyographique (EMG) pour entraînement à la relaxation musculaire, biofeedback EMG associé à un neurofeedback sur l'activité thêta pour entraînement à la relaxation profonde (« *deep relaxation* »), neurofeedback sur SMR pour entraînement à la diminution de l'hyperéveil corticale, et groupe témoin (« *traitment as usual* ») [16]. En moyenne les sujets ont réalisé 28 séances de biofeedback ou neurofeedback. L'évaluation avant et après intervention était réalisée par 3 nuits de PSG et par agenda du sommeil pendant 15 jours. Les traits de personnalités par le questionnaire (Minnesota Multiphasic Personnaity Inventory — MMPI et Institute for Personality and Ability Testing — IPAT) et notamment le niveau de tension musculaire sur l'ITAP étaient évalués.

Les résultats ne retrouvent aucun effet supérieur au groupe témoin des 3 groupes de biofeedback/neurofeedback. Cependant une analyse post hoc, montre que dans le groupe biofeedback EMG et EMG-théta, les patients ayant un niveau de tension musculaire initial élevé répondent positivement à la thérapeutique (sur la PSG et l'actimétrie, concernant le temps total de sommeil, l'efficacité du sommeil, et le nombre de réveils pendant le sommeil), et dans le groupe neurofeedback SMR, les patients ayant réussi à apprendre à augmenter leur activité SMR répondent positivement à la thérapeutique (sur la PSG et l'actimétrie).

Hauri souligne ainsi l'intérêt potentiel du biofeedback ou du neurofeedback sur des sous-groupes de patients souffrant de trouble insomnie chronique. Il propose notamment la distinction entre le trouble insomnie chronique liée :

- à une activité excessive dans le système d'éveil physiologique ou ;
- à une activité insuffisante dans les systèmes induisant le sommeil.

L'entraînement par biofeedback EMG et EMG-theta serait d'obtenir un état d'activation sympathique et d'éveil réduit au moment de l'endormissement, classant ces prises en charge dans les « thérapies de relaxation » dans la même perspective que les techniques de biofeedback par cohérence cardiaque [2].

L'entraînement par neurofeedback SMR serait d'obtenir un renforcement des systèmes d'induction et de maintien du sommeil, afin de réduire les réveils nocturnes fréquents et prolongés pendant la nuit par l'action sur les boucles de régulation thalamo-corticales de l'éveil et du sommeil. Ce sous-groupe de sujets avec trouble insomnie chronique présenterait des fuseaux moins nombreux et moins amples à la PSG.

Le deuxième essai clinique publié par Hauri en 1982, est une étude de réPLICATION, sur un plus petit échantillon de 16 sujets (6 femmes, 10 hommes, d'âge moyen non décrit) souffrant de trouble insomnie chronique (avec une efficacité du sommeil < 85 % ou un délai d'endormissement > 30 min à la PSG) randomisées en 2 groupes : neurofeedback sur l'activité thêta et neurofeedback sur SMR, sans groupe témoin [27]. Les sujets ont réalisé en moyenne 26 séances de neurofeedback. L'évaluation avant et après (immédiatement et à 9 mois) intervention était réalisée par 3 nuits de PSG et par agenda du sommeil de 15 jours. Le niveau de tension musculaire était évalué par une échelle spécifique et par l'activité EMG. Les résultats dans leur

ensemble montrent une efficacité du neurofeedback, sans différence significative entre les types de neurofeedback. De plus, l'absence de groupe témoin permet difficilement de conclure sur la spécificité. Cependant, comme dans l'étude précédente, des effets psychophysiologiques spécifiques semblent exister : seuls les patients avec un niveau de tension élevé bénéficient du neurofeedback thêta, les patients avec un niveau de tension faible bénéficient quant à eux du neurofeedback SMR.

Un essai de réPLICATION

Le troisième essai clinique publié par Cortoos et al. en 2010 [28], avec la participation de Martijn Arns (acteur important de la recherche sur le neurofeedback en Europe [35,36]), incluait 29 sujets (11 femmes, 18 hommes, d'âge moyen de 43 ans) souffrant de trouble insomnie chronique (Pittsburg Sleep Quality index, PSQI moyen à 11, durée de l'insomnie moyenne 12 ans) randomisés en 3 groupes : biofeedback EMG à domicile (20 séances), neurofeedback SMR à domicile (20 séances) et groupe témoin (« *Traitment as usual* »). L'évaluation avant et après intervention était réalisée par 1 nuit de PSG, par agenda du sommeil et actimétrie de 15 jours. Les résultats montrent une amélioration significative du temps total de sommeil et des WASO (Wake After Sleep Onset) sur la PSG et l'actimétrie pour le groupe neurofeedback SMR. Il n'a pas été retrouvé de corrélation dans le groupe biofeedback EMG entre le niveau de tension musculaire initiale et la réponse thérapeutique contrairement aux essais précédents de Hauri, mais les patients inclus dans cette étude avaient un niveau moyen très faible de tension musculaire. Par ailleurs, cette étude ne mesure pas l'apprentissage de la régulation du SMR contrairement aux études de Hauri.

Les essais du groupe de Schabus et al.

Aucune des quatre études précédentes n'a comparé l'efficacité du neurofeedback à un groupe témoin avec neurofeedback placebo, c'est-à-dire, consistant à brancher toutes les électrodes de mesure de l'activité cérébrale, proposant un entraînement basé sur un signal EEG aléatoire ou relié à un enregistrement sur un autre sujet ou sur un paramètre EEG sensé ne pas avoir d'effet sur les mécanismes psychophysiologiques reliés à l'insomnie. Ce groupe témoin est pourtant important du fait du fort effet suggestif des neuro-technologies [37].

Ces études d'intérêt ont été réalisées par l'équipe de Schabus et al. (Autriche) [29,30,38], en utilisant un groupe neurofeedback placebo basé sur le renforcement de fréquence aléatoire du signal EEG enregistré chez le sujet. Le protocole de neurofeedback SMR était similaire entre les 3 études. Enfin, l'absence de privation du sommeil était contrôlée tout au long des essais par agenda du sommeil [38] et actimétrie [29,30].

Les deux premiers essais

Les deux premiers essais de l'équipe de Schabus et al. sont de design « entre-groupe » pour la première [38] et « intra-groupe » pour la seconde [29]. Les deux essais montrent une

augmentation progressive significative entre les premières et les dernières séances de neurofeedback SMR des capacités de régulation du SMR, confirmant un effet d'apprentissage. Cependant il n'y avait pas de suivi à long terme.

Le premier essai clinique publié en 2008 dans la revue *Sleep* [38] incluait 27 sujets sains (14 femmes, 13 hommes, d'âge moyen de 24 ans) randomisés en 2 groupes : neurofeedback SMR (10 séances) ou neurofeedback placebo (10 séances). L'évaluation avant et après intervention était réalisée par une PSG de sieste de 1h30 en début d'après-midi. Une évaluation cognitive de mémoire déclarative par le Wechsler Memory Scale (WMS) était également réalisée avant et après la sieste. Les résultats montrent une augmentation significative du nombre de fuseaux et une réduction significative de la latence d'endormissement à la sieste dans le groupe neurofeedback SMR en comparaison au groupe neurofeedback placebo. Les performances de mémoire déclarative ne sont pas significativement augmentées. Cependant, il existe un lien entre l'apprentissage de la régulation de l'activité SMR (taux d'augmentation de l'activité SMR entre les premières et dernières séances d'entraînement) et l'amélioration des performances cognitives de mémoire.

Le deuxième essai clinique publié en 2010 dans la revue *Biological Psychology* [29] incluait 24 patients (17 femmes, 7 hommes, d'âge moyen de 35 ans) avec un trouble insomnie chronique (PSQI moyen à 11, durée moyenne 4 ans), réalisant de manière croisée et contrebalancée neurofeedback SMR (10 séances) puis neurofeedback placebo (5 séances) ou inversement. Les évaluations, en simple insu, avant et après chacune des deux interventions, étaient réalisées par une nuit de PSG (soit 3 PSG, dont la première des nuits était précédée d'une nuit d'habituation) et une évaluation de la mémoire déclarative par le WMS. Les résultats montrent une réduction significative du nombre d'éveil et de la quantité d'ondes lentes uniquement après les séances de neurofeedback SMR. La qualité subjective sur la PSQI est cependant non significativement différente et s'améliore au cours de la prise en charge quel que soit l'ordre du neurofeedback SMR et neurofeedback placebo (Schabus et al., 2014). Il n'y avait pas d'effet significatif sur le nombre de fuseaux et la mémoire déclarative. De façon identique au précédent protocole, il est noté un lien entre augmentation de l'activité SMR (au cours des 10 séances de neurofeedback SMR, 16 des 24 sujets avaient présenté un effet d'apprentissage), augmentation du nombre de fuseaux et amélioration des performances cognitives de mémoire.

L'essai contrôlé randomisé en double insu

Aucune des deux études précédentes n'était réalisée en double insu et ne réalisait d'évaluations de suivi. L'essai clinique décisif a été publié en 2017 dans la revue *Brain* [30] et incluait 25 patients (19 femmes, 6 hommes, d'âge moyen de 39 ans) avec un trouble insomnie chronique (PSQI moyen > 8, durée moyenne de la maladie non décrite) réalisant de manière croisée et contrebalancée : neurofeedback SMR (12 séances) et neurofeedback placebo (12 séances). Les évaluations avant et après chacune des deux interventions étaient réalisées par une nuit d'habituation et une nuit d'enregistrement PSG (soit 8 PSG), une évaluation de la mémoire déclarative par le WMS et la PSQI qui était

évaluée également à 3 mois. Les résultats ne montrent aucune différence significative sur les plaintes subjectives d'insomnie ou sur les données de PSG entre les deux groupes de neurofeedback. Il n'y avait pas d'effet significatif sur le nombre de fuseaux, ni sur aucun autres paramètres polysomnographiques, contrairement à leurs études précédentes [29,38]. La qualité subjective du sommeil sur la PSQI est non significativement différente entre les deux interventions et s'améliore au cours de la prise en charge quel que soit l'ordre du neurofeedback SMR et neurofeedback placebo, comme dans leur étude préliminaire [29]. Les auteurs ont différencié insomnie « objective » (comme sélectionnée dans les études de Hauri [16,27]) et « subjective » (avec une efficacité du sommeil > 90 %, un délai d'endormissement < 30 min, et des WASO < 30 min, à la PSG) nommée dans la publication « *misperception insomniac* ». Aucune différence d'efficacité n'était retrouvée entre ces deux groupes de trouble insomnie chronique.

Le débat autour de l'essai

L'étude précédente a été largement discutée dans la revue *Brain* [39–44]. Tout d'abord elle a fait l'objet d'un commentaire au moment de la publication [43], par Robert Thibaut et al. du *Raz lab*, qui avait récemment publié une série d'articles très critiques sur le domaine général neurofeedback [45–47]. Le commentaire permet de souligner l'importance d'identifier :

- facteurs spécifiques (reliés à la modulation du paramètre EEG d'intérêt) et ;
- facteurs non spécifiques (reliés notamment au sentiment d'efficacité personnelle produit par la boucle de neurofeedback, mais indépendamment de la modulation du paramètre EEG d'intérêt) dans l'efficacité du neurofeedback [5].

Il permet de souligner l'importance d'être extrêmement vigilant quant aux effets non spécifiques très marqués des neuro-technologies [37,44].

Les commentaires suivants [39–42] ont mis l'accent sur les enjeux de recherche que l'étude de Schabus et al. soulevait dans le champ du neurofeedback (et non sur un débat « pour ou contre » le neurofeedback).

Le premier enjeu est celui de la conduite des séances de neurofeedback et de la méthode de détermination du seuil et de la récompense qui peut influencer les conditions de mise en place d'un entraînement efficace. Il n'existe pas de consensus actuellement sur l'optimisation des critères d'entraînement, ce qui rend difficile la proposition d'un protocole type à visée clinique. Des changements mineurs entre l'étude de 2014 et l'étude de 2017 de Schabus et al. dans la méthode de détermination des récompenses au cours de l'entraînement pour renforcer les changements dans le SMR réalisés dans la direction désirée pourraient expliquer les performances d'apprentissage différentes [42].

Le deuxième enjeu est celui de la mesure de l'apprentissage. Il n'existe pas de consensus actuellement sur l'optimisation des métriques d'apprentissage pour confirmer que des sessions d'entraînement par neurofeedback ont un effet optimal [41,48]. L'étude de 2014 évalue l'apprentissage par le taux d'augmentation du SMR sur les 2 dernières sessions (9–10) et les 2 premières sessions (2–3).

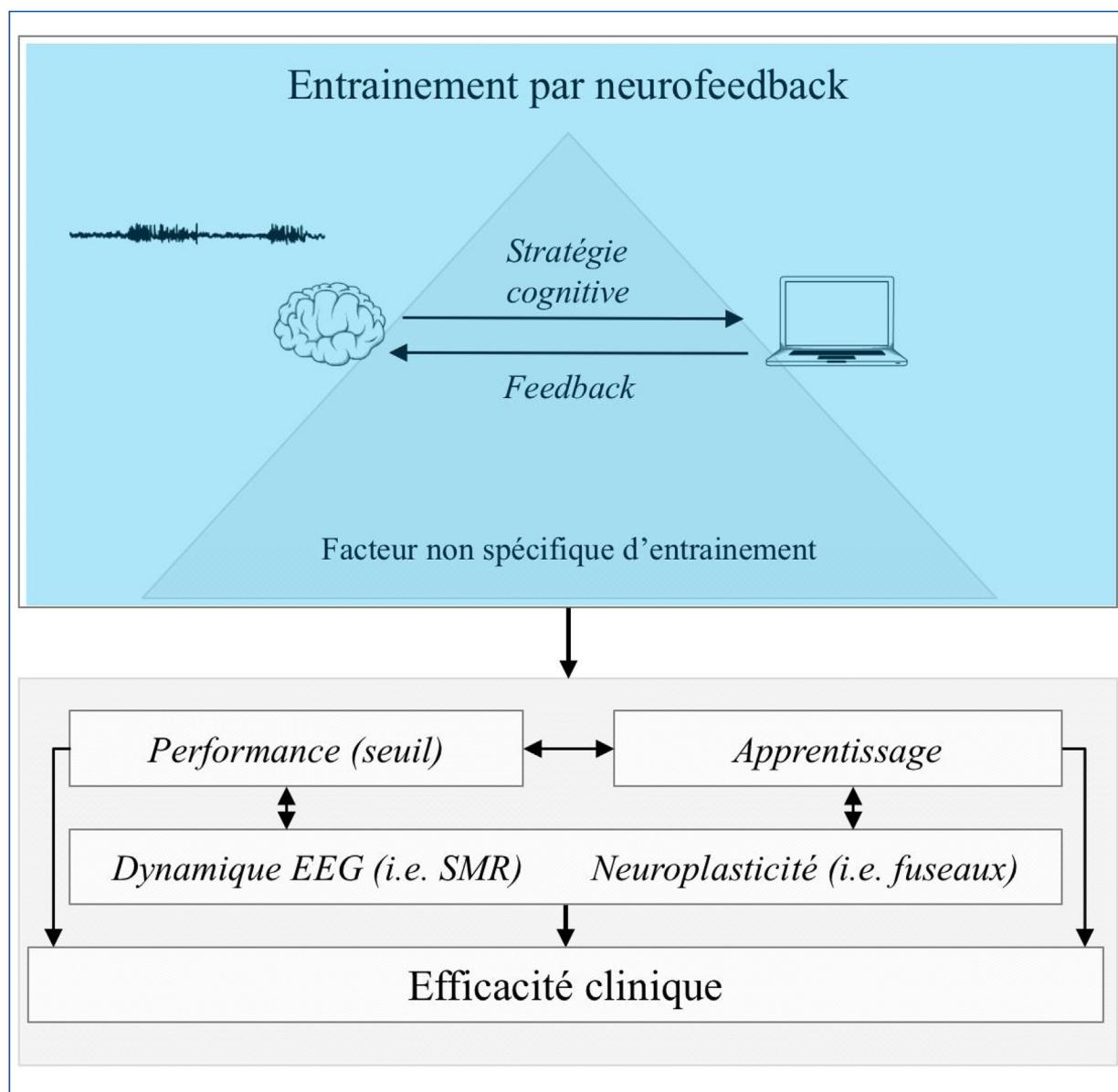


Figure 4. Modélisation des enjeux de recherche sur le neurofeedback, d'après [4,7,56].

L'étude de 2017 évalue uniquement l'augmentation globale du SMR à travers toutes les sessions, et ne retrouve pas d'augmentation entre les premières et dernières sessions [41]. Ainsi, contrairement aux deux études précédentes de leur équipe [29,38], ce travail ne montre pas le même effet d'apprentissage lié à l'entraînement par neurofeedback SMR [30]. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'augmentation progressive significative entre les premières et les dernières séances de neurofeedback SMR des capacités de régulation du SMR, qui avait été la métrique pour confirmer un effet d'apprentissage dans les études précédentes. Les sujets arrivent à augmenter leur activité EEG SMR, mais de manière identique et non croissante entre les premières et dernières séances. Un groupe témoin de 12 sujets sains supplémentaires avait été pourtant inclus afin de contrôler l'apprentissage par neurofeedback SMR et tenter de répliquer les résultats précédemment établis [29,38].

Le troisième enjeu relié au précédent, est celui d'un marqueur d'effet intermédiaire entre l'entraînement et l'efficacité clinique, confirmant un effet à moyen et long terme sur la régulation des processus cérébraux (effet sur la neuroplasticité) [42] (Fig. 4). Les fuseaux étaient le marqueur suggéré depuis les études de Sterman et al. et confirmé par l'étude chez les sujets sains de l'équipe de Schabus et al. [38]. Cela soulève la question du choix optimal du biomarqueur entraîné pour avoir un impact le plus important sur l'activité cérébrale et sur la symptomatologie clinique. Le biomarqueur d'intérêt pourrait dépendre du sous-groupe de trouble insomnie chronique, comme le suggéraient les études de Hauri [16], sans pour autant que cela n'ait fait l'objet d'étude spécifique pour le moment. Dans le cadre du trouble anxieux généralisé et de l'état de stress post traumatique (ESPT), pourtant des troubles fréquemment comorbides du trouble insomnie chronique, des

Neurofeedback dans les troubles insomnies chroniques : enjeux de recherche

protocoles de neurofeedback sur l'activité alpha (de relaxation) ou alpha/théta (proche du protocole de Hauri de « *deep relaxation* ») ont été étudiés sur la dimension anxieuse ou addictive [49–51], mais pas sur la dimension insomnie spécifiquement bien que cela puisse être intéressant [52]. Comme suggéré par Hauri, il s'agira donc de distinguer les mécanismes d'action et d'identifier les groupes de patients avec un trouble insomnie chronique répondeurs à l'un ou l'autre des protocoles existant : biofeedback EMG, biofeedback par cohérence cardiaque [2], neurofeedback alpha ou alpha/théta [49–51] ou le classiquement dédié neurofeedback SMR [16,27–30]. Il faut noter que la baisse du niveau d'hyperéveil cortical recherchée par ces différents protocoles de biofeedback est probablement différents selon le protocol choisi. La baisse du niveau d'hyperéveil obtenue par neurofeedback ferait en effet intervenir les boucles de régulation thalamo-corticales de l'éveil et du sommeil [34,52], plutôt que des régulations du fonctionnement viscéral sympathique et parasympathique [2,53].

Enfin, le quatrième enjeu concerne la modélisation de l'effet du neurofeedback, de son entraînement, apprentissage et efficacité clinique (Fig. 4). Le neurofeedback s'identifie plus à une technique de remédiation cognitive dans lequel des processus métacognitifs sur les stratégies cognitives mises en place sont importantes dans l'apprentissage et dépasse le simple modèle de conditionnement opérant. Il a été évoqué la notion de remédiation psychophysiologique [5]. Cette approche soulignerait alors que les effets spécifiques et non spécifiques pourraient être reliés dans le neurofeedback [54,55], et donc de la nécessité de construire des essais contrôlés randomisés qui tiennent compte des effets non spécifiques sur l'entraînement à la régulation du paramètre EEG spécifique d'intérêt [41].

Conclusion

Hauri concluait son premier essai clinique de prise en charge du trouble insomnie par neurofeedback par la position suivante : « L'étude actuelle suggère que l'on peut être optimiste quant à la possibilité d'aider certains patients avec un entraînement approprié en biofeedback, mais il est également très clair que le biofeedback ne peut pas devenir une panacée pour traiter tous les troubles du sommeil » [16]. Bien que l'essai récent de Schabus et al. vienne tempérer l'intérêt pour le neurofeedback dans les troubles insomnies chroniques, il reste de nombreux enjeux pour ce domaine qui doit faire l'objet de recherches futures. Il reste nécessaire de réaliser des études contrôlées, randomisées, en double insu et des évaluations à long terme des plaintes d'insomnie et la qualité et quantité de sommeil, afin d'asseoir définitivement l'efficacité du neurofeedback et sa place dans le champ des thérapeutiques non pharmacologiques de l'insomnie. Ces études devront permettre non seulement de répondre à la question de l'efficacité, mais aussi de permettre d'avancer dans le domaine de la mise en place optimale des protocoles de neurofeedback et de la fixation des seuils de récompenses, de la mesure de l'effet d'apprentissage et du paramètre cérébral de neuroplasticité impacté et du sous-groupe de trouble insomnie chronique ciblé en fonction de ces paramètres, et enfin des variables non spécifiques influençant l'entraînement et

l'efficacité de la thérapeutique. Enfin, il faut souligner que le neurofeedback ne peut pas être une thérapeutique à envisager isolément dans le traitement des troubles insomnies chroniques, mais est un dispositif qui pourrait permettre d'avancer dans la compréhension des mécanismes d'action des thérapeutiques non pharmacologiques en médecine du sommeil.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Micoulaud Franchi JA, Balzani C, Pallanca O, Tassy S, Brion A, Vion Dury J. Biofeedback : données factuelles 2014. Rev Med 2014;10:255–61.
- [2] Pallanca O, Brion A. Insomnie chronique et biofeedback par cohérence cardiaque. Med Sommeil 2016;13:157–65.
- [3] Micoulaud Franchi JA, Pallanca O. Neurofeedback. In: Vion Dury J, Balzani C, Micoulaud Franchi JA, editors. Neurophysiologie clinique en psychiatrie. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. 185–212.
- [4] Jeunet C, Lotte F, Batail JM, Philip P, Micoulaud Franchi JA. Using recent BCI literature to deepen our understanding of clinical neurofeedback: a short review. Neuroscience 2018;378:225–33.
- [5] Micoulaud Franchi JA, Daudet C. Neurofeedback par électroencéphalographie en psychiatrie : une remédiation neurophysiologique. EMC Psychiatrie 2015 [Article 37-820-C-20].
- [6] Micoulaud-Franchi JA, McGonigal A, Lopez R, Daudet C, Kotwas I, Bartolomei F. Electroencephalographic neurofeedback: level of evidence in mental and brain disorders and suggestions for good clinical practice. Neurophysiol Clin 2015;45:423–33.
- [7] Jeunet C, Glize B, McGonigal A, Batail JM, Micoulaud-Franchi JA. Using EEG-based brain computer interface and neurofeedback targeting sensorimotor rhythms to improve motor skills: theoretical background, applications and prospects. Neurophysiol Clin 2019;49:125–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.068>.
- [8] Neuper C, Wortz M, Pfurtscheller G. ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. Prog Brain Res 2006;159:211–22.
- [9] Pfurtscheller G, Brunner C, Schlogl A, Lopes da Silva FH. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. Neuroimage 2006;31:153–9.
- [10] Gastaut H. Étude électroencéphalographique de la réactivité des rythmes rolandiques. Rev Neurol 1952;87:175–82.
- [11] Sterman MB. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. Clin Electroencephalogr 2000;31:45–55.
- [12] Micoulaud-Franchi JA, Bat-Pitault F, Cermolacce M, Vion-Dury J. Neurofeedback dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : de l'efficacité à la spécificité de l'effet neurophysiologique. Ann Med Psychol 2011;169:200–8.
- [13] Micoulaud-Franchi JA, Lanteaume L, Pallanca O, Vion-Dury J, Bartolomei F. Biofeedback and drug-resistant epilepsy: back to an earlier treatment? Rev Neurol (Paris) 2014;170:187–96.
- [14] Ramos-Murguiaday A, Broetz D, Rea M, Laer L, Yilmaz O, Brasil FL, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. Ann Neurol 2013;74:100–8.
- [15] Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments,

- consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 2006;7:123–30.
- [16] Hauri P. Treating psychophysiological insomnia with biofeedback. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:752–8.
- [17] Wyrwicka W, Sterman MB. Instrumental conditioning of sensorimotor cortex EEG spindles in the waking cat. *Physiol Behav* 1968;3:703–7.
- [18] Wyrwicka W, Sterman MB, Clemente CD. Conditioning of induced electroencephalographic sleep patterns in the cat. *Science* 1962;137:616–8.
- [19] Sterman MB, Howe RC, Macdonald LR. Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science* 1970;167:1146–8.
- [20] Sterman MB. Biofeedback in the treatment of epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2010;77:S60–7.
- [21] Sterman MB, LoPresti RW, Fairchild MD. Electroencephalographic and behavioral studies of monomethyl hydrazine toxicity in the cat. *J Neurother* 2010;14:293–300, <http://dx.doi.org/10.1080/10874> [AMRL-TR-69-3].
- [22] Sheth RD, Stafstrom CE, Hsu D. Nonpharmacological treatment options for epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:106–13.
- [23] Sterman MB, Friar L. Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;33:89–95.
- [24] Kotchoubey B, Strehl U, Uhlmann C, Holzapfel S, Konig M, Froscher W, et al. Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia* 2001;42:406–16.
- [25] Lubar JF, Shouse MN. EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback Self Regul* 1976;1:293–306.
- [26] Micoulaud Franchi J, Geoffroy P, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P. EEG Neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Hum Neurosci* 2014;8:906, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00906>.
- [27] Hauri PJ, Percy L, Hellekson C, Hartmann E, Russ D. The treatment of psychophysiological insomnia with biofeedback: a replication study. *Biofeedback Self Regul* 1982;7:223–35.
- [28] Cortoos A, De Valck E, Arns M, Breteler MH, Cluydt R. An exploratory study on the effects of tele-neurofeedback and tele-biofeedback on objective and subjective sleep in patients with primary insomnia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35:125–34.
- [29] Schabus M, Heib DP, Lechinger J, Griessenberger H, Klimesch W, Pawlikzki A, et al. Enhancing sleep quality and memory in insomnia using instrumental sensorimotor rhythm conditioning. *Biol Psychol* 2014;95:126–34.
- [30] Schabus M, Griessenberger H, Gnjezda MT, Heib DPJ, Wislowska M, Hoedlmoser K. Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia. *Brain* 2017;140:1041–52.
- [31] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. AASM; 2014.
- [32] Roth T, Ancoli-Israel S. Obituary for Peter Hauri (1933–2013). *Sleep* 2013;36:617–8.
- [33] Kamiya J. The first communications about operant conditioning of the EEG. *J Neurotherapy* 2011;15:65–73.
- [34] Ioannides AA. Neurofeedback and the neural representation of self: lessons from awake state and sleep. *Front Hum Neurosci* 2018;12:142.
- [35] Arns M, Heinrich H, Strehl U. Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road. *Biol Psychol* 2014;95:108–15.
- [36] Arns M, Kenemans JL. Neurofeedback in ADHD and insomnia: vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;44:183–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.006>.
- [37] Stroebel CF, Glueck BC. Biofeedback treatment in medicine and psychiatry: an ultimate placebo? *Semin Psychiatry* 1973;5:379–93.
- [38] Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, Gruber G, Anderer P, Doppelmayr M, Klimesch W, et al. Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12–15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep* 2008;31:1401–8.
- [39] Schabus M. Reply: noisy but not placebo: defining metrics for effects of neurofeedback. *Brain* 2018;141:e41.
- [40] Schabus M. Reply: on assessing neurofeedback effects: should double-blind replace neurophysiological mechanisms? *Brain* 2017;140:e64.
- [41] Witte M, Kober SE, Wood G. Noisy but not placebo: defining metrics for effects of neurofeedback. *Brain* 2018;141:e40.
- [42] Fovet T, Micoulaud-Franchi JA, Vialatte FB, Lotte F, Dauvet C, Batail JM, et al. On assessing neurofeedback effects: should double-blind replace neurophysiological mechanisms? *Brain* 2017;140:e63.
- [43] Thibault RT, Lifshitz M, Raz A. Neurofeedback or neuroplacebo? *Brain* 2017;140:862–4.
- [44] Thibault RT, Lifshitz M, Raz A. The climate of neurofeedback: scientific rigour and the perils of ideology. *Brain* 2018;141:e11, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awx330>.
- [45] Thibault RT, Lifshitz M, Raz A. The self-regulating brain and neurofeedback: experimental science and clinical promise. *Cortex* 2016;74:247–61.
- [46] Thibault RT, Raz A. When can neurofeedback join the clinical armamentarium? *Lancet Psychiatry* 2016;3:497–8.
- [47] Thibault RT, Raz A. Neurofeedback: the power of psychosocial therapeutics. *Lancet Psychiatry* 2016;3:e18.
- [48] Sitaram R, Ros T, Stoeckel L, Haller S, Scharnowski F, Lewis-Peacock J, et al. Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci* 2016;18:86–100.
- [49] Peniston E, Kulkosky P. Alpha-theta brainwave neurofeedback therapy for Vietnam veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Med Psychother* 1991;4:47–60.
- [50] Rice KM, Blanchard EB, Purcell M. Biofeedback treatments of generalized anxiety disorder: preliminary results. *Biofeedback Self Regul* 1993;18:93–105.
- [51] Agnihotri H, Paul M, Singh Sandhu J. Biofeedback approach in the treatment of generalized anxiety disorder. *Iran J Psychiatry* 2007;2:90–5.
- [52] Schutze MD, Junghanns K. The difficulty of staying awake during alpha/theta neurofeedback training. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2015;40:85–94.
- [53] Rémond A, Rémond A. Biofeedback : principes et applications. Paris: Masson; 1997.
- [54] Thibault RT, Raz A. A consensus framework for neurofeedback research (and the perils of unfounded neuroreductionism): reply to Micoulaud-Franchi and Fovet (2018). *Am Psychol* 2018;73:936–7.
- [55] Micoulaud-Franchi JA, Fovet T. A framework for disentangling the hyperbolic truth of neurofeedback: comment on Thibault and Raz (2017). *Am Psychol* 2018;73:933–5.
- [56] Jeunet C, K'Naoua B, Lotte F. Towards a cognitive model of MI-BCI tasks. International BCI Conference (Graz); 2017.