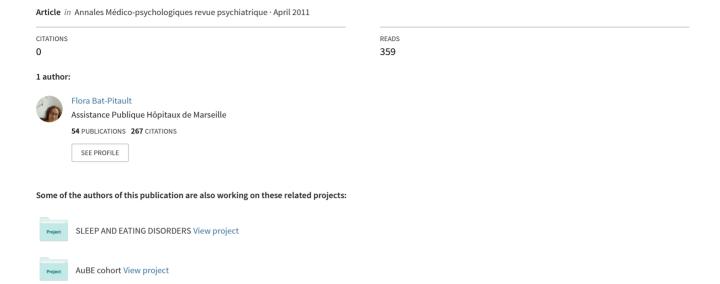
Neurofeedback dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : de l'efficacité à la spécificité de l'effet neurophysiologique Original Research Article Annales Médico-ps...



DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

Neurofeedback dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : de l'efficacité à la spécificité de l'effet neurophysiologique

Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: From efficacy to neurophysiology specificity effect

J.-A. Micoulaud-Franchi a,*, F. Bat-Pitault b, M. Cermolacce a, J. Vion-Dury a,c

Résumé

Les recommandations pour le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) préconisent une prise en charge combinée associant traitement pharmacologique par méthylphénidate, thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et guidance parentale. Bien que le méthylphénidate reste le médicament le plus efficace, le taux de réponses partielles reste relativement important et il existe encore des réticences à l'encontre de ce traitement pharmacologique. Il est donc intéressant d'envisager de nouvelles thérapeutiques non pharmacologiques fondées, comme la TCC, sur les capacités d'apprentissage personnelles de l'enfant à réguler son comportement. Le neurofeedback est intéressant dans la mesure où il permettrait à l'enfant de contrôler certains paramètres de son activité cérébrale afin d'améliorer la régulation de son comportement dans la vie de tous les jours. Les premières études sur le neurofeedback dans le TDAH datent de près de 30 ans. Deux protocoles de neurofeedback ont été créés en fonction des anomalies EEG présents dans le TDAH. Dans le premier, il est proposé la modulation d'un rythme EEG : soit l'augmentation du rythme bêta, soit la diminution du rythme thêta. Dans le deuxième, il s'agit de l'augmentation d'un potentiel évoqué lent, ou SCP pour slow cortical potential. Dans ces deux protocoles, un feedback ludique de l'activité EEG est donné à l'enfant en temps réel et un renforcement positif est assuré quand il modifie le paramètre EEG dans le sens désiré. Les preuves d'efficacité du neurofeedback restent controversées. Mais contrairement à d'autres troubles mentaux, de nombreuses études ont analysé l'effet du neurofeedback sur les symptômes du TDAH. Nous proposons donc d'analyser ces données de la littérature et, en particulier, les études récentes. Une méta-analyse et des études contrôlées randomisées semblent confirmer l'efficacité et permettent d'envisager la place possible du neurofeedback dans des prises en charge combinées du TDAH. Mais la spécificité d'action cérébrale de ce traitement, censé permettre l'autorégulation du comportement de l'enfant par la régulation de son activité cérébrale, reste problématique. Nous proposons donc des pistes à la fois méthodologiques et neurophysiologiques pour des recherches futures sur cette thérapeutique impliquant le sujet et l'électrophysiologie en psychiatrie.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

^a Solaris, pôle de psychiatrie universitaire, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France ^b Unité d'hospitalisation pour adolescent espace Arthur, service de pédopsychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^c Unité de neurophysiologie et psychophysiologie, pôle de psychiatrie universitaire, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^{*} Auteur correspondant. Résidence Castel Park, 81A, boulevard du Redon, 13009 Marseille, France. Adresse e-mail: jarthur.micoulaud@gmail.com (J.A. Micoulaud-Franchi).

Abstract

Clinical guidelines for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) recommend a multimodal treatment encompassing pharmacological medication with methylphenidate, cognitive-behavioral therapy (CBT) and family treatments. Methylphenidate is the most effective treatment, though the relatively high rate of partial responders, and the possible parental reluctance against the pharmacological treatment. Thus, it is interesting to consider new nonpharmacological therapies based, such as CBT, on the learning capacity of children to self-regulate their behavior. Neurofeedback is interesting insofar as it would allow children to acquire self-control over certain brain activity patterns to improve the regulation of their behavior in daily-life situation. Early studies on neurofeedback in ADHD are nearly 30 years old. Two training protocols were created, based on EEG abnormalities in ADHD. First training allows the modulation of EEG frequency bands: increased activity in the beta band, or decreased activity in the theta rhythm. The second allows an increase in a slow cortical potential. In both protocols, feedback of the brain activity patterns is given to children in real time as a kind of computer game, and changes that are made in the desired direction are rewarded, i.e., positively reinforced. The evidence-based level of the neurofeedback is still unclear. But, unlike other mental disorders, many studies have investigated the effect of this treatment on symptoms of ADHD. Thus, we propose to analyze the data of literature and especially recent studies. A meta-analysis and randomized controlled studies seem to confirm the efficacy and the possible place of neurofeedback in the multimodal treatment strategies of ADHD. But, if this treatment supposes to allow self-regulation of children behavior by learning the control of EEG activity, the specific mechanisms of action on brain activity remains problematic. Thus, we propose to identify methodological and neurophysiological areas for future research on this therapy involving the subject and electrophysiology in psychiatry. © 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ; Électroencéphalogramme (EEG) ; Neurofeedback ; Autorégulation ; Efficacité ; Spécificité ; Électrophysiologie

Keywords: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD); Electroencephalogram (EEG); Neurofeedback; Self-regulation; Efficacy; Specificity; Electrophysiology

I. INTRODUCTION: NEUROFEEDBACK, LA FIN DES DÉBUTS?

Certains états mentaux peuvent être corrélés à des enregistrements électroencéphalographiques (EEG), en particulier, l'intensité des activités physiologiques spontanées en EEG (ou rythmes EEG) définies par une bande fréquentielle et des caractéristiques topologiques [34,46]. Par exemple, le rythme thêta (entre 4,5 et 8 Hz) est associé à un état de somnolence et le rythme alpha (entre 8 et 13 Hz) à un état de relaxation (veille calme). Alors que les rythmes plus rapides bêta (entre 14 et 30 Hz) ou gamma (supérieur à 30 Hz) sont associés à un état attentionnel focalisé (veille active). Mais audelà de ces activités physiologiques spontanées, l'EEG permet également de révéler des activités précédant certains événements particuliers ou leur succédant : il s'agit des potentiels évoqués (ou event related potential [ERP]) [46]. Par exemple, un potentiel évoqué lent appelé slow cortical potential (SCP) est associé à la préparation d'une activité motrice ou cognitive et peut être mesuré en moyennant l'activité EEG précédant un événement nécessitant une anticipation et une préparation attentionnelle [34]. Cette corrélation entre états mentaux et EEG a conduit à étudier la physiopathologie sousjacente des troubles mentaux par l'intermédiaire de l'analyse de cette activité cérébrale électrique [3,42].

Le trouble appelé « trouble déficit de l'attention avec hyperactivité » (TDAH) est caractérisé par un niveau d'inattention et/ou d'impulsivité et d'hyperactivité anormalement haut [1]. L'analyse des rythmes EEG de base dans ce trouble a révélé une diminution de l'activité alpha et bêta et une augmentation de l'activité lente thêta, en particulier, dans les

régions centrale et frontale [6]. Les rythmes EEG étant régulés par les structures sous-corticales, notamment thalamique, ce profil modifié de l'activité EEG reflète une activité excitatrice/ tonique thalamique moins importante dans le TDAH [6]. Concernant les potentiels évoqués, il est retrouvé une diminution de l'onde de variation contingente négative (ou contingent negative variation [CNV]) [3,7]. Il s'agit d'une SCP particulière se développant au niveau des régions antérieures de l'encéphale lors d'une tâche de préparation attentionnelle. Au premier stimulus, généralement auditif, le sujet doit se préparer à la réalisation d'une tâche qui sera réalisée après un deuxième stimulus visuel (dit impératif) durable situé à intervalle fixe du premier [13]. La CNV permet de mesurer les capacités d'allocation de ressources attentionnelles pour une tâche et reflète au niveau neurophysiologique le degré de synchronisation d'une population neuronale. Les réseaux fronto-striataux joueraient un rôle important dans la régulation de ces activités [8] et seraient en partie dysfonctionnels dans le TDAH [16].

Bien que le traitement pharmacologique par méthylphénidate ait fait la preuve de son efficacité [23], il présente, malgré tout, des désavantages (effets secondaires à type d'anorexie, de douleurs abdominales, de céphalées et d'insomnie d'endormissement qui s'amendent classiquement dans les 10 premiers jours de traitement, contre-indications et taux de non répondeurs d'environ 30 % ou de réponses partielles d'environ 50 %) [5,23,41]. Le TDAH est pourtant un des troubles psychiatriques les plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent et les recommandations européennes pour les troubles hyperkinétiques préconisent une prise en charge combinée associant pharmacologie, thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

et guidance parentale [40]. Cependant, étant donné le taux relativement élevé de symptômes résiduels, le handicap généré par ce trouble, notamment au niveau scolaire, et les réticences possibles à l'encontre du traitement pharmacologique, il est nécessaire d'augmenter l'arsenal thérapeutique disponible et donc intéressant d'envisager de nouvelles thérapeutiques non pharmacologiques fondées, comme la TCC, sur les capacités d'apprentissage personnelles de l'enfant à réguler ses symptômes [43]. L'EEG pouvant être corrélé à des états mentaux et étant modifié dans le TDAH, il est envisageable que des capacités d'apprentissage pourraient être développées par le biais de l'EEG et de son feedback, afin d'obtenir un effet thérapeutique chez l'enfant [25]. Il s'agit là du concept de neurofeedback ou d'EEG biofeedback, étudié dans le TDAH depuis environ une trentaine d'années [30] et, dans une moindre mesure, dans d'autres troubles psychiatriques [17].

Le neurofeedback est une thérapeutique dont les preuves d'efficacité ont souvent été débattues, pour ne pas dire considérées comme inexistantes devant des études de très faible puissance statistique ou présentant de nombreux biais méthodologiques [2]. Cependant, plusieurs articles récents sur l'utilisation du neurofeedback dans le TDAH nous amènent à nuancer le premier jugement négatif sur cette thérapeutique. À notre connaissance, il n'existe malheureusement pas, à ce jour, de mise au point en langue française sur ce sujet. Nous proposons donc d'analyser ici les preuves récentes d'efficacité du neurofeedback dans le TDAH et de discuter les problématiques de spécificité ouvertes par cette thérapeutique fondée sur la neurophysiologie appliquée au champ de la psychiatrie.

2. PRINCIPE DU NEUROFEEDBACK DANS LE TROUBLE DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITÉ : DEUX PROTOCOLES

Les techniques de biofeedback sont des procédures de conditionnement opérant censées permettre l'apprentissage par un sujet de l'autorégulation d'une fonction physiologique qui normalement n'est pas perçue et contrôlée consciemment [32]. Dans ce type de protocole, un paramètre physiologique est mesuré et traité en temps réel par une interface technique afin de fournir au sujet une information (feedback), le plus souvent sous forme visuelle ou auditive, lui permettant de contrôler cette activité biologique (« bio »-feedback). Les changements réalisés dans la direction désirée sont récompensés et donc renforcés positivement. Malgré des preuves d'efficacité controversées pour la régulation de fonctions viscérales (pression artérielle...) [12], le biofeedback a suscité un vif intérêt en neurosciences. Deux voies de recherche existent : l'utilisation de l'activité cérébrale par des sujets paralysés afin de réduire les limitations d'activité par des interfaces cerveaux machines (ou brain computer interface [BCI]) [9,14] et la régulation de l'activité cérébrale par le sujet présentant des troubles neurologiques ou psychiatriques afin de réduire l'intensité de symptômes cliniques [17].

C'est à ce deuxième champ de recherche que nous faisons référence ici dans le cas du TDAH. Ces techniques de

biofeedback utilisent une mesure de l'activité EEG cérébrale et sont donc appelées EEG biofeedback ou plus communément neurofeedback. Le signal EEG peut être traité en temps réel et le feedback peut être intégré dans une interface ludique de type jeux vidéo assurant pour les enfants le renforcement positif. Une thérapeutique fondée sur le neurofeedback est constituée, en général, de 25 à 50 séances de 45 à 60 minutes. Cela nécessite la participation d'un thérapeute formé à cette technique, qui accompagne l'enfant pendant les séances et lui permet d'apprendre à réaliser cette activité mentale à domicile mais sans le neurofeedback [25]. Deux types de protocoles sont retrouvés dans la littérature [25] : le neurofeedback des rythmes EEG et le neurofeedback des SCP (Fig. 1).

2.1. Neurofeedback des rythmes électroencéphalographiques

C'est le protocole le plus ancien, fondé sur un feedback de l'intensité d'un rythme EEG ou du quotient de deux types de rythmes EEG, afin de permettre au sujet d'augmenter ou de diminuer cette activité cérébrale. La première étude date de 1976 [30] et plus d'une vingtaine de publications ont été réalisées depuis. Trois types de rythmes EEG peuvent être utilisés [45]:

- le rythme sensorimoteur (ou sensory motor rythm [SMR], également appelé rythme mu, similaire à l'alpha, entre 12 et 15 Hz, localisé en région sensorimotrice et bloqué par la fermeture des poings) utilisé dans les premières études [30];
- le rythme bêta ;
- le rythme thêta, ces deux derniers rythmes sont généralement enregistrés au niveau du vertex (électrode Cz suivant le système international 10–20 qui est une convention de positionnement des électrodes EEG sur le scalp; l'électrode Cz est une électrode située en position médiane sur le scalp, sur une ligne virtuelle reliant les deux zones pré-auriculaires [34,46]).

Un feedback associant plusieurs de ces rythmes est possible. L'objectif est l'augmentation de l'intensité du SMR et du rythme bêta, la diminution du rythme thêta, ou la diminution du rapport thêta/bêta [26]. En pratique, un EEG nécessitant la pause d'un nombre restreint d'électrodes est réalisé à l'enfant assis devant un écran d'ordinateur. Un traitement de l'EEG en temps réel permet de représenter l'intensité du rythme cérébral (ou le rapport d'intensité) sur cet écran, par exemple, par une barre ou une représentation graphique un peu ludique (une montgolfière qui doit monter ou autres). Si l'activité est modulée par l'enfant dans la bonne direction, des points peuvent être gagnés comme dans un jeu vidéo. Des séquences d'environ 5 minutes d'entraînement sont effectuées successivement pendant les 50 minutes environ d'une séance [25].

2.2. Neurofeedback des slow cortical potential

Ce deuxième protocole est plus récent et date de 2004, il est fondé sur un apprentissage de la modulation de l'activité des potentiels SCP [24]. Les SCP sont des activités lentes (« Slow » cortical potential), qui durent de plusieurs centaines de

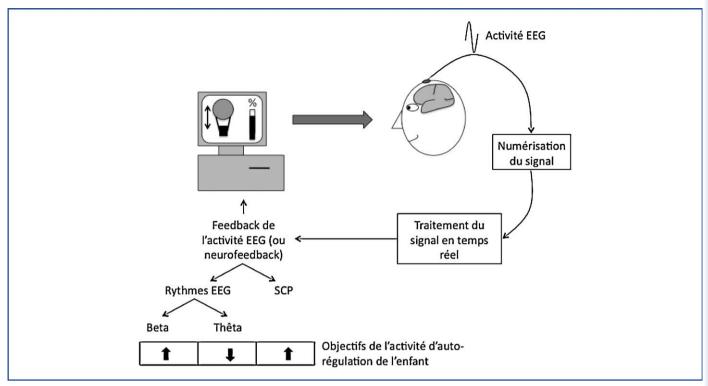


Fig. 1. Principe du neurofeedback dans le TDAH. L'écran d'ordinateur permet de guider de façon ludique l'enfant vers une autorégulation adaptée de son activité cérébrale. Par exemple, la montgolfière représentée montera si le sujet arrive soit à augmenter son rythme bêta, soit à diminuer son rythme thêta, soit à augmenter l'amplitude des SCP, suivant le protocole de neurofeedback (rythmes EEG ou SCP). Le renforcement positif peut être assuré par des points gagnés, représentés ici par une barre verticale. EEG: électroencéphalographie; SCP: slow cortical potential. Figure adaptée de Vion-Dury et Blanquet [46].

millisecondes à plusieurs secondes et sont corrélées au niveau d'excitabilité général d'une région corticale. Une onde SCP négative reflète une synchronisation de dépolarisation d'un large ensemble de neurones, donc une excitation corticale. Elle est retrouvée lors d'une préparation ou d'une anticipation d'une tâche et correspond à une allocation de ressources énergétiques pour cette tâche. Au contraire, une onde SCP positive reflète une diminution de cette activité, donc une inhibition. Dans le TDAH, les protocoles utilisant les SCP conduisent l'enfant à apprendre à augmenter la négativité d'une SCP, généralement mesurée en région centromédiale (électrode Cz). Comme pour le premier protocole, l'enfant est devant un écran d'ordinateur. Mais la séance est constituée d'un nombre de séquences plus courtes mais plus nombreuses, où un feedback de la SCP est rendu par l'interface ludique pendant quelques secondes et cela étant répété environ 50 fois dans une séance [25].

3. À LA RECHERCHE DES PREUVES D'ÉFFICACITÉ

Il existait jusqu'à récemment peu de preuves d'efficacité selon les critères de l'evidence-based medicine (EBM). Pourtant, depuis plusieurs années, le neurofeedback est utilisé dans le traitement du TDAH aux États-Unis et dans les pays du nord de l'Europe [17]. Ce n'est qu'en 2009 que Arns et al. [2] ont publié la première méta-analyse sur le sujet et ont conclu en faveur

d'une efficacité du neurofeedback dans le traitement du TDAH. En effet, sur les composantes d'inattention et d'impulsivité, la taille d'effet était importante, respectivement de 1,02 (0.84-1.21) et 0.94 (0.76-1.12) et, sur la composante d'hyperactivité, la taille d'effet était modérée de 0,71 (0,54-0,87), comparativement à des groupes contrôles recevant ou non un traitement conseillé pour le TDAH [2]. Cette méta-analyse incluait 15 études avec un total de 1194 patients : 6 études sur les 15 étaient randomisées, 3 comparaient le neurofeedback au traitement par méthylphénidate et 3 utilisaient des placebos comme traitement contrôle (par exemple, un exercice d'entraînement attentionnel). Par ailleurs, les auteurs ont discuté les possibles limitations des preuves de cette efficacité. En effet, aucune étude prise isolement ne semblait regrouper tous les critères de l'EBM pour le neurofeedback dans le TDAH (population de taille adéquate, randomisation en double aveugle, groupe contrôle adéquat et étude du maintien de l'efficacité dans le temps).

3.1. Taille des populations?

Peu d'études ont inclus un nombre de patients suffisant pour obtenir une puissance statistique satisfaisante. L'étude de Fuchs et al. [18], en 2003, montrait une efficacité comparable du neurofeedback au traitement par méthylphénidate à l'échelle d'évaluation parentale et scolaire IOWA-Conners Behavior Rating Scale et à l'échelle d'évaluation attentionnelle de l'enfant

Test of Variables of Attention (Tova), mais elle incluait uniquement 34 enfants (22 traités par neurofeedback, 12 par méthylphénidate). Et l'étude de Levesque et al. [27], en 2006, montrait une amélioration au test de stroop, mais incluait uniquement 20 patients (15 pour le neurofeedback, 5 sur liste d'attente). Cependant, la méta-analyse de Arns et al. [2] incluait plus de 1000 patients et quelques études incluaient une centaine de patients environ [22,33].

L'étude de Monastra et al. [33], en 2002, incluait 100 patients. Les parents choisissaient ou non l'association d'un traitement par neurofeedback (protocole rythme EEG) à une prise en charge combinée (associant méthylphénidate, guidance parentale et scolaire). Les résultats, après un an de suivi, montraient une amélioration significativement supérieure à l'échelle d'évaluation parentale et scolaire Attention Deficit Disorder Evaluation Scale (ADDES) et à l'échelle TOVA, dans le groupe de 51 enfants pratiquant le neurofeedback [33].

L'étude de Gevensleben et al. [22], en 2009, incluait 94 patients dans un protocole multicentrique, 59 étaient traités par 36 sessions de 30 minutes de neurofeedback suivant un des deux protocoles (rythmes EEG ou SCP) et 35 étaient traités par une tâche attentionnelle informatisée en nombre et en durée comparables. Cette étude montrait une efficacité plus importante du neurofeedback par rapport à la tâche contrôle attentionnelle avec une taille d'effet modérée de 0,6 sur le score total à l'échelle d'évaluation parentale allemande validée et fiable FBB-HKS [11]. Un peu plus de la moitié des enfants dans le groupe neurofeedback contre moins du tiers dans le groupe contrôle présentaient une réduction de leur symptomatologie de plus de 25 %. Cette différence entre les deux groupes était statistiquement significative. Par ailleurs, il n'y avait pas de différences entre les deux protocoles de neurofeedback [22], ce qui confirmait les résultats de l'étude de Leins et al. [26].

3.2. Études randomisées ?

Aucune étude retrouvée n'est randomisée en double aveugle. Celle-ci reste difficile dans le neurofeedback en raison de la tâche contrôle, comme nous allons le voir ensuite. Mais une randomisation simple n'est déjà pas retrouvée dans un nombre important d'études. Dans les études de Fuchs et al. [18] et de Monastra et al. [33], le choix du traitement était laissé à l'appréhension des parents, et les enfant ne faisant pas partie du groupe neurofeedback ne pratiquaient aucune tâche attentionnelle particulière. Les études de Levesques et al. [27] et de Gevensleben et al. [22] étaient randomisées, mais seule l'étude de Gevensleben et al. était contrôlée avec une tâche attentionnelle chez les enfants du groupe sans neurofeedback.

L'analyse post-hoc de Arns et al. [2], dans les études randomisées uniquement, révélait que la taille d'effet est plus faible tout en restant significative (0,54 versus 0,80) pour l'hyperactivité, et qu'elle restait significative et aussi élevée pour l'inattention et l'impulsivité. Mais, en l'absence de randomisation en double aveugle, des biais statistiques restent possibles,

questionnant ainsi les preuves d'efficacité du neurofeedback dans le TDAH.

3.3. Maintien de l'effet dans le temps ?

Les études longitudinales de suivi, encore trop peu nombreuses, n'ont pas été prises en compte dans la métaanalyse de Arns et al. [2]. Monastra et al. [33] montraient que le groupe ayant pratiqué le neurofeedback présentait une stabilité symptomatique plus importante après une semaine d'arrêt de toute thérapeutique. Gani et al. [19], en 2008, ont suivi le maintien de l'effet du neurofeedback (rythmes EEG ou SCP) 6 mois et 2 ans après arrêt des séances de neurofeedback. Malgré une efficacité qui semblait se maintenir dans le temps, l'effet ne pouvait être différencié du cours évolutif spontané de la maladie du fait de l'absence de groupe contrôle [19]. Mais récemment, Gevensleben et al. [21] ont publié une étude contrôlée randomisée de suivi d'efficacité sur une population relativement large. Les auteurs ont en effet suivi 61 enfants sur 6 mois : 38 étaient traités par neurofeedback et 23 étaient traités par une tâche attentionnelle, suivant un protocole similaire à l'étude de 2009 [22]. À 6 mois, il existait une efficacité plus importante du neurofeedback par rapport à la tâche contrôle attentionnelle avec une taille d'effet modérée de 0,71 sur le score total à l'échelle FBB-HKS, et 50 % des enfants dans le groupe neurofeedback contre 30 % dans le groupe contrôle présentaient une réduction de la symptomatologie de plus de 25 %. Cette différence entre les deux groupes était statistiquement significative. Ces données permettent de souligner un maintien dans le temps des effets obtenus qui semble ainsi plus robuste pour le neurofeedback que pour une tâche attentionnelle classique. Par ailleurs, comme pour les résultats de l'étude de Leins et al. [26], il n'y avait pas, là non plus, de différences entre les deux protocoles de neurofeedback [21].

Ainsi, malgré les différentes limitations que nous venons de signaler, les preuves d'efficacité du neurofeedback dans le TDAH semblent plus claires depuis la parution des études récentes [2,21,22] et notamment, celles de Gevensleben et al., en 2009 [22] et 2010 [21], jugées très fiables au plan méthodologique. Il faut souligner, de plus, que le TDAH est la pathologie psychiatrique dans laquelle le traitement par neurofeedback est le plus étudié et que les auteurs restent conscients des limites et tentent de résoudre au mieux les problèmes méthodologiques posés.

Le neurofeedback ne semble pas être une thérapeutique à envisager isolément dans le traitement du TDAH. En effet, si 50 % des enfants avaient une réduction de plus de 25 % de la symptomatologie dans les études de Gevensleben et al. [21,22], cela signifie a contrario que 50 % des enfants ne bénéficiaient que faiblement du neurofeedback. Cependant, comme nous l'avons évoqué en introduction, une médication par le seul méthylphénidate reste également le plus souvent insuffisante pour obtenir une disparition totale des symptômes [23,40,41]. Il a donc été recommandé d'améliorer l'efficacité thérapeutique par des prises en charges combinées associant notamment des stratégies où l'enfant apprend par lui même à réguler son

comportement [40,43]. C'est dans ce cadre qu'il semble désormais légitime d'associer le neurofeedback, bien qu'il reste nécessaire de réaliser d'autres études contrôlées randomisées en double aveugle et de réaliser des évaluations à long terme sur la réussite scolaire, afin d'asseoir définitivement l'efficacité du neurofeedback et sa place dans le champ thérapeutique du TDAH.

4. LE PROBLÈME DE LA SPÉCIFICITÉ DE L'EFFET NEUROPHYSIOLOGIQUE DANS LE NEUROFEEDBACK

Le neurofeedback semble efficace dans le TDAH, mais agit-il spécifiquement par le feedback neurologique proposé et par l'autorégulation cérébrale spécifique qu'il permettrait? Ou s'agitil simplement de l'effet d'une tâche de focalisation attentionnelle classique devenue plus attrayante par l'effet technologique des interfaces EEG et informatiques [29] ? C'est ce que nous soulignions déjà concernant le problème de randomisation en double aveugle [22]. Le groupe contrôle semble, en effet, rester la difficulté méthodologique centrale des études sur l'efficacité du neurofeedback, dans la mesure où il fait souvent défaut, ce qui ne permet pas d'aborder le problème de la différenciation entre l'effet de la focalisation attentionnelle et un effet diffèrent du neurofeedback lui-même. L'électrophysiologie [10] pourrait peut-être nous permettre de répondre à cette question de la spécificité d'action neurophysiologique de cette thérapeutique non pharmacologique impliquant le sujet par les informations données sur sa propre activité cérébrale.

4.1. Réflexions méthodologiques : trouver la « bonne » tâche contrôle

Les deux études de Gevensleben et al. [21,22] étaient contrôlées et randomisées. Elles utilisaient un groupe contrôle effectuant une tâche attentionnelle non guidée par l'activité cérébrale du sujet et suggèrent une spécificité d'action du neurofeedback puisque, d'une part, celui-ci se trouvait être plus efficace que la simple tâche attentionnelle contrôle et que, d'autre part, son efficacité persistait plus longuement (6 mois après la fin des séances de neurofeedback). De plus, un certain nombre de facteurs de confusion possibles étaient contrôlés afin d'être similaires dans les deux groupes : la dose de méthylphénidate, le temps et l'effort demandés aux enfants dans la tâche attentionnelle ou la tâche de neurofeedback et l'information donnée aux parents [21,22]. Enfin, l'attribution du neurofeedback ou de la tâche attentionnelle était randomisée. Et il était vérifié que l'attitude et les *a priori* des parents envers les deux traitements étaient comparables.

Cependant, en l'absence de randomisation en double aveugle, plusieurs biais pouvaient apparaître, et en particulier, un effet placebo (sur l'enfant ou les parents) qui a déjà été décrit pour les machines censées enregistrer l'activité électrique du corps à des fins thérapeutiques [37]. Nous avons donc identifié trois paramètres que nous pensons nécessaire de contrôler dans des études futures en double aveugle sur l'efficacité et la spécificité du neurofeedback dans le TDAH.

4.1.1. Contrôler l'interface informatique ludique

L'attrait de l'interface et le renforcement positif ont déjà été contrôlés dans les études de Gevensleben et al. [21,22]. En effet, la tâche attentionnelle contrôle était basée sur un jeu nommé « Skillies ». L'enfant se promenait d'île en île comportant chacune une tâche attentionnelle différente avec récompense. Il s'agissait donc d'une interface informatique ludique proche de celle du neurofeedback, bien que l'attention ne soit pas guidée par l'activité cérébrale du sujet. De plus, les enfants du groupe « Skillies » étaient accompagnés afin d'apprendre, comme pour le neurofeedback, à généraliser et à réaliser, dans les conditions de la vie de tous les jours, une des stratégies attentionnelles ayant fait l'objet d'un entraînement lors des séances. Toutes les conditions étaient donc réunies pour rendre le plus compatible possible le « Skillies » au neurofeedback, bien qu'un protocole en double aveugle complet n'ait pas été réalisé puisqu'il n'était pas effectué d'enregistrement EEG « blanc » dans le groupe contrôle, ce qui aurait pu être envisagé afin d'améliorer ce protocole.

4.1.2. Contrôler le renforcement positif du neurofeedback

Le contrôle le plus robuste serait un feedback EEG ne permettant pas un renforcement positif corrélé à l'activité EEG du patient. On peut procéder de deux manières, soit en réalisant chez le patient un enregistrement EEG fictif et en lui renvoyant le feedback d'un EEG enregistré préalablement chez un autre sujet dans une autre session, soit en réalisant chez le patient un enregistrement EEG réel qui recevrait alors un feedback de sa propre activité EEG mais dont le renforcement serait rendu aléatoire lors du traitement du signal en temps réel par la machine. Aucune étude à notre connaissance n'a utilisé de tels contrôles chez des enfants souffrant de TDAH. Par contre, une étude récente chez des sujets sains présentant un taux élevé d'impulsivité et d'inattention a été réalisée avec un feedback contrôle fait sur un EEG fictif, permettant ainsi de réaliser un protocole en double aveugle [28]. Il n'a pas été retrouvé de différences sur l'impulsivité et l'inattention entre les deux groupes. Cependant, l'étude est difficilement généralisable aux enfants souffrant de TDAH puisque la population concernée dans cette étude était des étudiants sains avec un âge moyen de 20 ans. De plus, l'utilisation d'un feedback aléatoire soulève deux problèmes. Le premier est éthique. En effet, les études d'efficacité du neurofeedback impliquent plusieurs semaines d'évaluation. Bien que les deux groupes pourraient être traités par méthylphénidate, priver un enfant d'un traitement comportemental d'autorégulation potentiellement efficace pendant une longue période est difficilement envisageable dans le contexte des recommandations préconisant une prise en charge combinée. Une possibilité serait de réaliser une évaluation d'efficacité au milieu de l'étude et d'offrir aux patients la meilleure thérapeutique si cela est révélé lors de l'analyse intermédiaire [10] ; l'autre serait de réaliser une étude en « cross-over ». Le deuxième problème est comportemental. En effet, donner au sujet un feedback EEG qui n'aurait aucun sens pourrait lui donner une impression d'« incontrolabilité » et conduire à une baisse de motivation et d'effort entraînant une majoration paradoxale des symptômes du TDAH, biaisant ainsi l'analyse statistique.

4.1.3. Contrôler le paramètre électroencéphalographique d'activité cérébrale utilisé dans le feedback

Enfin un contrôle important serait de réaliser le feedback d'un paramètre EEG censé ne pas avoir d'effet thérapeutique dans le TDAH (c'est-à-dire non orienté par la neurophysiopathologie du trouble). Il s'agirait alors de comparer un neurofeedback fondé sur les rythmes EEG thêta ou bêta, ou sur les SCP, et un neurofeedback comprenant la même interface informatique et renforcement positif mais fondé sur un autre paramètre EEG. Cependant, il faudrait s'assurer que le paramètre EEG de contrôle n'a pas d'action sur le trouble. Or, nous ne connaissons pas d'étude analysant l'effet d'autre paramètre EEG pour le neurofeedback. Le potentiel évoqué P300 pourrait être un tel candidat. Mais la P300 est un reflet de l'attention et est diminué dans le TDAH [7]. Le neurofeedback de la P300 dans le TDAH pourrait donc avoir un effet thérapeutique et constituerait alors un mauvais contrôle. Cet exemple montre la difficulté de trouver un paramètre EEG de contrôle fiable.

En revanche, des essais cliniques sont en cours utilisant un biofeedback périphérique de type électromyographie (EMG) comme contrôle [10]. Nous ne savons pas si ces études réaliseront un EEG et un EMG dans les deux groupes, et effectueront le feedback sur l'un ou l'autre de ces enregistrements en double aveugle randomisés. En effet, aucun résultat n'est disponible pour l'instant et l'effet du feedback EMG est encore trop peu connu dans le TDAH [10].

4.2. Apport de la neurophysiologie

Au-delà de ces limites méthodologiques, la neurophysiologie pourrait apporter des éléments de réponse au problème de la spécificité du neurofeedback, bien que très peu d'études aient été réalisées. En effet, si on mettait en évidence des modifications de marqueurs neurophysiologiques (soit sur les rythmes EEG, soit sur des potentiels évogués) corrélées à l'amélioration clinique induite par l'un ou les deux protocoles de neurofeedback utilisés dans le TDAH et spécifiquement par rapport à une tâche attentionnelle contrôle, alors il s'agirait d'arguments importants en faveur de la spécificité neurophysiologique du neurofeedback [10]. Il s'agirait, en fait, de contrôler que la neurophysiopathologie sous-jacente, qui guide les protocoles de neurofeedback, soit bien modifiée après cette thérapeutique et spécifiquement après celle-ci. Il resterait d'ailleurs ensuite à trouver un sens à cette corrélation entre amélioration clinique et modification EEG.

4.2.1. Modifications des rythmes électroencéphalographiques

Nous avions indiqué que le TDAH était associé à une diminution de l'activité alpha et bêta et à une augmentation de l'activité thêta [6]. L'étude de Monastra et al. [33] montrait une diminution du rapport thêta/bêta après le protocole de

neurofeedback par rythme EEG. Mais en l'absence de groupe contrôle approprié, aucune conclusion de spécificité de l'effet du neurofeedback ne pouvait en être tirée. L'étude de Doehnert et al. [15] où l'effet du neurofeedback (protocole SCP) sur l'EEG était comparé à un groupe contrôle traité par TCC, montrait une tendance non significative à la diminution du rythme thêta dans le groupe neurofeedback et une tendance à l'augmentation du rythme alpha qui pourrait être corrélé à l'amélioration de l'impulsivité. Cette étude suggère une spécificité d'action du neurofeedback.

C'est une troisième étude récente de Gevensleben et al. [20] qui apporte des arguments intéressants et statistiquement significatifs en faveur d'une spécificité de l'effet neurophysiologique des protocoles de neurofeedback pour l'amélioration des rythmes EEG comparativement à une tâche attentionnelle contrôle en nombre et en durée équivalente à la tâche de neurofeedback. Tout d'abord, les deux protocoles de neurofeedback permettaient une diminution significativement supérieure du rythme thêta et une tendance pour la diminution du rapport thêta/bêta. Ensuite, pour le neurofeedback fondé sur les rythmes EEG, il existait une diminution de l'activité thêta de base corrélée significativement à une diminution de l'intensité symptomatique globale [20], et pour le neurofeedback fondé sur les SCP, il existait une augmentation de l'activité alpha corrélée significativement à une amélioration de la composante hyperactivité-impulsivité [20].

4.2.2. Modifications des event-related potential

Nous avions indiqué une diminution de l'amplitude la CNV dans le TDAH [4,7]. Dans la première étude de Heinrich et al. [24], en 2004, suggérant une efficacité du protocole SCP dans le TDAH, il était montré une amélioration de la CNV (retour à l'amplitude normale) associée à une amélioration clinique, en particulier, sur la composante impulsivité. Mais là aussi, le groupe contrôle ne pratiquant aucune tâche attentionnelle, aucune conclusion définitive de spécificité ne pouvait être avancée. Cette amélioration de la CNV n'était pas retrouvée dans l'étude de Doehnert et al. [15], bien qu'une corrélation entre la capacité de l'enfant à moduler sa SCP et l'amplitude de la CNV ait été retrouvée. Enfin, dans l'étude récente de Wangler et al. [47], une augmentation de la CNV a été retrouvée après des sessions de neurofeedback par le protocole SCP spécifiquement et celle-ci a pu être corrélée à une réduction symptomatique globale. De plus, comme suggéré dans l'étude de Doehnert et al. [15], la valeur initiale de la CNV était associée à la facilité pour l'enfant de réguler son activité SCP, permettant d'être un indicateur du nombre de séances de neurofeedback nécessaires pour obtenir une amélioration clinique [47].

Aucune modification spécifique des ERP n'a été retrouvée après le protocole de neurofeedback par rythme EEG. Ce résultat soulève un problème méthodologique. En effet, l'examen ERP par CNV semble trop proche méthodologiquement du protocole de neurofeedback par SCP pour ne pas créer, dans ce cas, une validation ad hoc. Mais, d'une part, les conditions d'enregistrement de la CNV se font à distance des séances de neurofeedback dans des conditions où le sujet n'a

pas accès à son activité cérébrale (conditions d'enregistrement EEG classique), et d'autre part, il s'agit d'une critique qui semble pouvoir également être faite à l'ensemble de la neuropsychologie classique [44].

4.3. Réseaux neuronaux hypothétiques impliqués

La méthodologie des études récentes [21,22] et les résultats neurophysiologiques suggèrent une probable spécificité d'action du neurofeedback, bien qu'elle puisse ne pas être totale [10]. Ils permettent, cependant, de faire l'hypothèse de deux voies d'action possibles de cette thérapeutique, que l'on pourrait mettre en relation avec le modèle cognitivoénergétique du TDAH [38]. Un effet commun aux deux stratégies (rythmes EEG et SCP) qui passerait par les voies réticulo-thalamo-corticales et permettrait de réguler les possibilités de maintien des ressources attentionnelles globales liées à l'éveil. Et un effet plus spécifique au protocole SCP, qui passerait par les réseaux fronto-striataux et la régulation de l'excitabilité neuronale, et permettrait la modulation des possibilités d'allocation de ressources attentionnelles durant une tâche demandant un effort. Cet effet est intéressant puisque les réseaux fronto-striataux joueraient un rôle majeur dans la neurophysiopathologie du TDAH [16].

Cependant, d'autres recherches sont encore nécessaires pour corréler la possible activation des réseaux neuronaux hypothétiques impliqués dans la régulation induite par le neurofeedback, les données neurophysiologiques et les améliorations cliniques attendues [10]. Les études en IRM fonctionnelle chez des enfants traités par neurofeedback pourraient être également intéressantes [27]. Mais, on peut supposer que les données encourageantes que nous venons de détailler permettraient d'envisager l'adaptation des stratégies de neurofeedback en fonction d'un bilan neurophysiologique établi lors du diagnostic du TDAH chez l'enfant [47]. Le profil électrophysiologique pourrait alors guider le type de protocole et le nombre de séances à prévoir [20,47], afin d'adapter la thérapeutique aux spécificités de chaque enfant et ce, dans le cadre de traitements combinés.

5. CONCLUSION : LE SUJET ET LA NEUROPHSYIOLOGIE

Si le neurofeedback semble faire preuve de son efficacité comme thérapeutique psychiatrique dans le TDAH, cela ne signifie pas que les stratégies de neurofeedback soient efficaces dans tous les troubles mentaux. Concernant le TDAH, des études d'efficacité contrôlées randomisées en double aveugle sont encore requises pour asseoir la spécificité de l'effet neurophysiologique dans l'efficacité de cette technique non pharmacologique. Des études utilisant des marqueurs neurophysiologiques d'intérêt seraient également intéressantes (autres ERP [10], oscillations EEG [36], par exemple). Le neurofeedback dans le TDAH a, en effet, le mérite de nous montrer toute la richesse de réflexion que peut nous offrir l'électrophysiologie en psychiatrie, au niveau de la compréhension physiopathologique mais également au niveau de nouvelles

stratégies thérapeutiques impliquant le sujet et orientées sur la modulation et la neuroplasticité des réseaux neuronaux [31,35,36].

Enfin, le neurofeedback dans le TDAH ne s'envisage que dans le cadre de thérapeutiques combinées et nécessite des thérapeutes formés à cette technique, travaillant d'un point de vue (méta-)cognitif les stratégies utilisées par le sujet lors du feedback EEG et permettant ainsi l'extension des possibilités de régulation comportementale aux conditions de la vie de tous les jours. De ce point de vue, le neurofeedback semble pourvoir s'intégrer dans les stratégies de TCC. Ainsi, comme les thérapeutiques fondées sur la cohérence cardiaque [39], le neurofeedback pourrait être intégré dans la troisième vague des TCC impliquant la cognition et les affects. Mais, en supposant que le neurofeedback ait un mode d'action spécifique, quel type de relation à soi ou de réflexivité engage-t-il alors ? Nous serions tentés d'envisager une réflexivité à mi-chemin entre une réflexivité linguistique et cognitive, et une réflexivité corporelle et affective, que l'on pourrait appeler « neuronale » [31]. L'interface technique cérébrale ouvrirait alors les possibilités d'un nouveau rapport à soi qu'il s'agirait d'étudier d'un point de vue épistémologique et phénoménologique.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Pas de conflits d'intérêts.

AIDE FINANCIÈRE

Aucune.

RÉFÉRENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [2] Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. Clin EEG Neurosci 2009;40:180–9.
- [3] Banaschewski T, Brandeis D. Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. J Child Psychol Psychiatry 2007;48:415–35.
- [4] Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A. Association of ADHD and conduct disorder – brain electrical evidence for the existence of a distinct subtype. J Child Psychol Psychiatry 2003;44:356–76.
- [5] Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006;15:476–95.
- [6] Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. Clin Neurophysiol 2003;114:171–83.
- [7] Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. Clin Neurophysiol 2003;114:184–98.
- [8] Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. Physiol Rev 1990;70:1–41.

- [9] Birbaumer N, Ramos Murguialday A, Weber C, Montoya P. Neurofeedback and brain-computer interface clinical applications. Int Rev Neurobiol 2009;86:107–17.
- [10] Brandeis D. Neurofeedback training in ADHD: more news on specificity. Clin Neurophysiol 2010; In press, doi:10.1016/j.clinph.2010.08.011.
- [11] Breuer D, Wolff Metternich T, Dopfner M. The assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) by teacher ratings – validity and reliability of the FBB-HKS. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2009:37:431–40.
- [12] Cottraux J. Les thérapies comportementales et cognitives.. Paris: Masson; 2004.
- [13] Crasson M, Lembreghts M, el Ahmadi A, Legros JJ, Timsit-Berthier M. Interindividual variability of contingent negative variation. Neurophysiol Clin 2001;31:300–20.
- [14] Daly JJ, Wolpaw JR. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation. Lancet Neurol 2008;7:1032–43.
- [15] Doehnert M, Brandeis D, Straub M, Steinhausen HC, Drechsler R. Slow cortical potential neurofeedback in attention deficit hyperactivity disorder: is there neurophysiological evidence for specific effects? J Neural Transm 2008;115:1445–56.
- [16] Emond V, Joyal C, Poissant H. Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Encephale 2009:35:107–14.
- [17] Evans JR. Handbook of neurofeedback: dynamics and clinical applications. New York: Haworth Medical Press; 2007.
- [18] Fuchs T, Birbaumer N, Lutzenberger W, Gruzelier JH, Kaiser J. Neurofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a comparison with methylphenidate. Appl Psychophysiol Biofeedback 2003;28:1–12.
- [19] Gani C, Birbaumer N, Strehl U. Long-term effects after feedback of slow cortical potentials and theta-beta-amplitudes in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD). Int J Bioelectromagnetism 2008;10:2008.
- [20] Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Schlamp D, Kratz O, Studer P, et al. Distinct EEG effects related to neurofeedback training in children with ADHD: a randomized controlled trial. Int J Psychophysiol 2009;74:149–57.
- [21] Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Schlamp D, Kratz O, Studer P, et al. Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month follow-up of a randomised controlled trial. Eur Child Adolesc Psychiatry 2010;19:715–24.
- [22] Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Vogel C, Schlamp D, Kratz O, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomisedcontrolled clinical trial. I Child Psychol Psychiatry 2009;50:780–9.
- [23] Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. JAMA 1998;279:1100–7.
- [24] Heinrich H, Gevensleben H, Freisleder FJ, Moll GH, Rothenberger A. Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. Biol Psychiatry 2004;55:772–5.
- [25] Heinrich H, Gevensleben H, Strehl U. Annotation: neurofeedback train your brain to train behaviour. J Child Psychol Psychiatry 2007;48:3–16.
- [26] Leins U, Goth G, Hinterberger T, Klinger C, Rumpf N, Strehl U. Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/ Beta protocols. Appl Psychophysiol Biofeedback 2007;32:73–88.
- [27] Levesque J, Beauregard M, Mensour B. Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-

- deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Lett 2006;394:216–21.
- [28] Logemann HN, Lansbergen MM, Van Os TW, Bocker KB, Kenemans JL. The effectiveness of EEG-feedback on attention, impulsivity and EEG: a sham feedback controlled study. Neurosci Lett 2010;479:49–53.
- [29] Loo SK, Barkley RA. Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. Appl Neuropsychol 2005;12:64–76.
- [30] 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.
- [31] Micoulaud-Franchi JA, Vion-Dury J. One step more toward new therapeutic options in brain stimulation: two models of EEG-based rTMS, from "EEG-contingent rTMS" to "EEG-biofeedback rTMS". Brain Stimulation 2010; In press, doi:10.1016/j.brs.2010.08.001.
- [32] Miller NE. Learning of visceral and glandular responses. Science 1969;163:434–45.
- [33] Monastra VJ, Monastra DM, George S. The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. Appl Psychophysiol Biofeedback 2002;27:231–49.
- [34] Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. Electroencephalography, basic principles, clinical applications and related fields. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1982.
- [35] Ros T, Munneke MA, Ruge D, Gruzelier JH, Rothwell JC. Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. Eur J Neurosci 2010;31:770–8.
- [36] Rothenberger A. Brain oscillations forever neurophysiology in future research of child psychiatric problems. J Child Psychol Psychiatry 2009:50:79–86.
- [37] Schwitzgebel RK, Traugott M. Initial note on the placebo effect of machines. Behav Sci 1968;13:267–73.
- [38] Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. Neurosci Biobehav Rev 2000:24:7–12.
- [39] Servant D, Logier R, Mouster Y, Goudemand M. Heart rate variability. Applications in psychiatry. Encephale 2009;35:423–8.
- [40] Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder first upgrade. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13(Suppl. 1):17–30.
- [41] The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1073–86.
- [42] Timsit-Berthier M. Interest of neurophysiological exploration in clinical psychiatry. Neurophysiol Clin 2003;33:67–77.
- [43] Toplak ME, Connors L, Shuster J, Knezevic B, Parks S. Review of cognitive, cognitive-behavioral, and neural-based interventions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Clin Psychol Rev 2008;28:801–23.
- [44] Uttal RW. The new phrenology: the limits of localizing cognitive processes in the brain. Cambridge: The MIT Press; 2001.
- [45] Vemon D, Frick A, Gruzelier J. Neurofeedback as a treatment for ADHD: a methodological review with implications for future research. J Neurother 2004;8:53–82.
- [46] Vion-Dury J, Blanquet F. Pratique de l'EEG. Paris: Masson; 2008.
- [47] Wangler S, Gevensleben H, Albrecht B, Studer P, Rothenberger A, Moll GH, et al. Neurofeedback in children with ADHD: specific event-related potential findings of a randomized controlled trial. Clin Neurophysiol 2010;In press, doi:10.1016/j.clinph.2010.06.036.