

Université de Montréal

**Évaluation de l'effet du neurofeedback sur les capacités
d'inhibition d'enfants ayant un Trouble déficitaire de
l'attention avec hyperactivité**

par

Elisabeth Perreau-Linck

Département de Psychologie

Facultés des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiae Doctor (Ph.D.) en Psychologie

Option Neuropsychologie Recherche et Intervention

Mai, 2010

© Elisabeth Perreau-Linck, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Évaluation de l'effet du neurofeedback sur les capacités d'inhibition d'enfants ayant un
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Présentée par :

Elisabeth Perreau-Linck

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Michelle McKerral, Ph.D., président-rapporteur

Mario Beauregard, Ph.D., directeur de recherche

Maryse Lassonde, Ph.D., membre du jury

Benoit-Antoine Bacon, Ph.D., examinateur externe

Michel Vanasse, M.D., représentant du doyen de la FES

Résumé

Le neurofeedback (NF) suscite actuellement un vif intérêt dans la prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant. Proposée comme méthode alternative à la médication par de nombreux cliniciens, notamment aux États-Unis, le NF est une intervention non-invasive de type électrophysiologique qui repose sur l'apprentissage par conditionnement opérant de l'autorégulation d'ondes cérébrales déviantes. Les études empiriques qui étayent cette pratique font toutefois l'objet de virulentes critiques de la part de spécialistes dans le domaine du TDAH en raison de résultats systématiquement positifs mais non spécifiques, auxquels s'ajoutent de nombreuses lacunes méthodologiques.

Les travaux de cette thèse visent à appliquer une méthodologie stricte de type essai clinique contrôlé avec assignation aléatoire afin d'isoler les effets particuliers du NF, en appliquant un protocole d'entraînement propre au déficit primaire sous-tendant le TDAH, soit l'inhibition motrice, dans le but d'évaluer la spécificité de cette intervention. Dans un premier temps, les connaissances relatives à la nosologie du TDAH, à ses principaux traitements, au NF et aux capacités d'inhibition chez l'enfant ayant un TDAH sont présentées (Chapitre 1). Ensuite, les études réalisées dans le cadre de cette thèse sont exposées. Dans l'étude initiale, la spécificité du NF est évaluée sur les capacités d'inhibition grâce à des mesures subjectives, soit des questionnaires de comportements complétés par les parents, ainsi que des mesures objectives, à savoir des tâches neuropsychologiques (Chapitre 2). Afin de préciser davantage les conséquences d'un

entraînement à l'autorégulation d'ondes cérébrales, l'étude subséquente s'est intéressée à l'impact neurophysiologiques de l'amélioration des capacités d'inhibition, par le biais d'une étude en potentiels évoqués employant une tâche de performance continue de type Stop-signal (Chapitre 3).

Les principaux résultats reflètent un recrutement sous optimal, avec une puissance statistique insuffisante pour réaliser des statistiques quantitatives de groupe. Néanmoins, l'appréciation des données selon une approche d'étude de cas multiples permet de mettre en évidence la présence d'une réponse placebo sur les capacités d'inhibition suite à un entraînement en NF. Finalement, les implications de la taille de l'échantillon, ainsi que les limites et les critiques de ces études sont discutées au Chapitre 4.

Mots-clés : Neurofeedback, TDAH, ERP, assignation aléatoire, groupe placebo, simple aveugle, inhibition, motivation.

Abstract

In recent years, there has been a lively interest in the use of neurofeedback (NF) as an alternative treatment to pharmacotherapy in pediatric Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). NF is defined as an operant conditioning procedure whereby an individual learns to self-regulate electrical brain activity. Yet, empirical studies supporting its practice are harshly criticized in the field of ADHD research due to systematic unspecific positive results associated to numerous methodological flaws.

Studies presented in this dissertation aim at applying a randomized placebo-controlled clinical trial to the investigation of NF specific effects. In order to further establish treatment specificity, we trained the participants using a NF protocol characteristic to motor-inhibition functioning since it has repeatedly been described as the core deficit in ADHD. The first part of this thesis comprises a brief review of knowledge concerning ADHD, principal treatments offered for this disorder, NF research in pediatric ADHD and inhibition abilities in these children (Chapter 1). Following are the two studies conducted as part of this dissertation. In the initial study, effects of NF training are investigated on inhibition capacities by means of behavior rating scales and neuropsychological tests (Chapter 2). With the aim of further defining the consequence of training to self-regulate one's brain activity, the subsequent study looks at the neurophysiologic impact of improving inhibition capacities with an event-related potential study using a Stop-signal continuous performance task (Chapter 3).

The principal results reveal a non optimal recruitment, with insufficient statistical power, thus precluding quantitative group statistics. Nevertheless, appreciating the data from a multiple case study perspective enables to suggest that a placebo response could be at play following NF training, such as measured by improvements on inhibition capacities. Finally, the implications of such a small sample size, limits and critics of these studies are discussed in Chapter 4.

Keywords: neurofeedback, ADHD, ERP, randomization, placebo-controlled, single-blind, inhibition, motivation.

Table des matières

Sommaire	i
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	xi
Chapitre 1 : Introduction	1
1. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	4
1.1. Définition	4
1.2. Épistémologie	4
1.3. Étiologie	5
1.4. Troubles associés	6
1.5. Atteintes structurales et fonctionnelles	6
1.6. Traitements du TDAH chez l'enfant	9
1.6.1. Traitements pharmacologiques	9
1.6.2. Approches psychosociales	11
1.6.3. Approches multimodales	13
2. Le NF	15
2.1. Définition	15
2.2. Étude du neurofeedback chez le sujet sain	16
2.3. Étude du neurofeedback chez l'Enfants TDAH	17
3. L'inhibition dans le TDAH	22
3.1. Caractérisation de l'inhibition	22
3.2. Mesures de l'inhibition	23
3.2.1. Données comportementales	25
3.2.2. Données électrophysiologiques	27

4. Les objectifs expérimentaux	27
4.1. Première étude : Application d'une méthodologie stricte à l'étude du neurofeedback chez l'enfant TDAH	27
4.2. Deuxième étude : Évaluation électrophysiologiques de l'effet d'un entraînement en neurofeedback	29
Chapitre 2 : Article n° 1	30
Effects of neurofeedback training on inhibitory capacities in ADHD children: A single-blind, randomized, placebo-controlled study	
Chapitre 3: Article n° 2	62
Electrophysiological effects of SMR/Theta Neurofeedback in ADHD children on successful inhibition during a stop-task: A double-blind, randomized, placebo-controlled multiple case study	
Chapitre 4: Discussion générale	92
1. Rappel des objectifs expérimentaux, discussion des principaux résultats et de leurs retombées cliniques	93
2. Limites et critiques	104
3. Avenues futures	110
Bibliographie	112

Liste des tableaux

Article n^o 1:

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the participating subjects	38
Table 2. Reliable Change Index values of relevant improved scales on the Conners' Parent Rating Scale Revised Long version (CPRS-R:L)	47
Table 3. Reliable Change Index values of improved scales of the Conners' Continuous Performance Tests (CPT-II)	49
Table 4. Reliable Change Index values of improved neuropsychological tests	49
Table 5. Subjective evaluation of child and parent motivation for training and parent belief in NF training on a Likert-like scale	51

Article n^o 2:

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the participating subjects	70
Table 2. Reliable Change Index calculation of post- versus pre-training ratings on the Conners' Parent Rating Scale Revised Long version (CPRS-R:L)	77
Table 3. Participant's performances on the Stop Signal task pre- and post neurofeedback training	78

Liste des figures

Article n^o 1:

Figure 1. Participant Flow Diagram 45

Article n^o 2:

Figure 1. Averaged stop signal locked event-related potentials for successful inhibition trial along the central line (i.e. electrodes Fz, Cz, and Pz) 80

Liste des abréviations

Aires sous la courbe	AUC
<i>Biofeedback Certification Institute of America</i>	BCIA
Test de performance continue	CPT
Électroencéphalographie	EEG
<i>Event-related potential</i>	ERP
Neurofeedback	NF
<i>Reliable Change Index</i>	RCI
<i>Reaction Time</i>	RT
<i>Successful inhibition</i>	SI
<i>Sensory-motor rhythm</i>	SMR
<i>Stop-signal Task</i>	SST
Troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité	TDAH/ADHD

*À Mamelie, Marie-Madeleine et Laure,
À mes amies et à mes sœurs.*

Remerciements

Je souhaite remercier mon directeur de recherche, Mario Beauregard, de m'avoir admise au sein de son laboratoire, dans lequel j'ai pu assouvir ma curiosité scientifique tout en apprenant à me dépasser à chaque étape de cette thèse. Thèse qui n'aurait d'ailleurs jamais pu être réalisée sans le soutien si chaleureux de mon centre de recherche, le CERNEC, et plus particulièrement de Maria Van der Knaap et Franco Leporé. Je tiens aussi à souligner ma gratitude envers mes professeures et collègues, Julie Carrier, Michelle McKerral et Maryse Lassonde, qui de près ou de loin, ont toujours porté une attention bienveillante à mon cheminement à travers le programme de doctorat en neuropsychologie clinique.

Initialement venue au Québec pour 10 mois, 10 ans plus tard j'arpente toujours les couloirs de la neuropsychologie grâce à la passion que m'a transmise Marilyn Jones-Gotman lorsque j'ai eu la chance de travailler avec elle à l'Institut Neurologique de Montréal, et que de nombreuses et excellentes cliniciennes ont su attiser au cours de mes stages cliniques.

Pour leur soutien technique inébranlable, je tiens à remercier Stéphanie Denis, Manon Robert, Nathalie Bouloute, Mihaela Felezeu et Ping Hei Lam. Un grand merci aussi à tous les étudiants bénévoles qui ont réalisé les entraînements en neurofeedback mais aussi et surtout à mes chers participants et leurs parents. Un merci du fond du cœur à Latifa Lazzouni pour son travail si précieux dans les analyses des données en électrophysiologie.

Mes amis, je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien inconditionnel au fil des années, grâce à vous j'ai pu mener à terme un de mes rêves. Alors que je deviens Dre, j'adresse une reconnaissance particulière à Laure, Julie, Sara, Sylvia, Véro, Angy, Anne, Nath, Chloé, Jess, Anne-Laure, Steph, Martin et Luke.

Last but certainly not least, je souhaite chaleureusement remercier ma famille, d'ici et d'ailleurs, pour leur amour et leurs encouragements et tout spécialement, mes sœurs,

Camille et Agathe, mais encore plus ma mère, Marie-Madeleine, pour leur incomparable soutien moral et affectif.

Chapitre 1

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est le trouble neurodéveloppemental le plus diagnostiqué chez les enfants d'âge scolaire (APA, 2000). Les causes de ce trouble sont multifactorielles mais il existe un consensus sur l'atteinte du circuit dopaminergique fronto-striatal dans le TDAH (Swanson, Kinsbourne, Nigg, Lanphear, Stefanatos, Volkow, ...Wadhwa, 2007). Le traitement de choix reste actuellement pharmacologiques (MTA Cooperative group, 2004). Toutefois, nombreux sont les parents qui résistent aux offres de traitements médicamenteux pour leurs enfants atteints, voire même qui refusent de les leur donner, les privant alors d'un soutien essentiel à leur bon fonctionnement socio-affectif et académique. Par ailleurs, une proportion non négligeable de la population clinique (environ un tiers) ne répond pas à la médication alors que certains enfants manifestent des effets secondaires importants (par exemple, perte d'appétit, insomnie, etc.) (Conners, 2002; Wagner, 2002). Finalement, l'adhérence au traitement peut aussi représenter un défi de taille (Winterstein, Gerhard, Shuster, Zito, Johnson, ...Saidi, 2008). Ainsi, le besoin de méthodes alternatives à la médication est criant alors que le nombre d'enfants diagnostiqués avec un TDAH ne cesse d'augmenter (Dopheide et Pliszka, 2009).

Le neurofeedback (NF) est une méthode alternative prometteuse développée aux États-Unis et employée au Québec depuis le début des années 2000. Cette méthode non-invasive de type électrophysiologique repose sur l'apprentissage par conditionnement opérant de l'autorégulation de l'activité cérébrale anormale, identifiée grâce à l'électroencéphalographie (EEG) de type quantitatif. Les études empiriques en NF font toutefois l'objet de vives critiques de la part de spécialistes dans le domaine du TDAH en

raison de nombreuses lacunes méthodologiques (Loo et Barkley, 2005) alors que cette technique a le soutien quasi-inconditionnel des cliniciens qui l'emploient dans leur pratique (Arns, de Ridder, Strehl, Breteler, et Coenen, 2009). Le but de notre projet de recherche était de tenter de réconcilier ces deux perspectives en appliquant une méthodologie empirique stricte, de type essai clinique contrôlé avec assignation aléatoire, à l'étude des effets du NF sur les capacités d'inhibition d'enfants ayant un TDAH. Pour ce faire, nous avons employé une approche neuropsychologique combinée à une investigation en imagerie cérébrale (activité électrophysiologique). En principe, les résultats de notre projet devaient permettre de prendre une décision éclairée quant à l'utilisation du NF comme méthode alternative à la médication dans le traitement et la prise en charge du TDAH chez les enfants d'âge scolaire.

Afin d'assoir la problématique, la première partie de l'introduction traitera du TDAH. La deuxième partie rendra compte de l'état actuel de la recherche en NF auprès d'enfants ayant un TDAH, plus particulièrement en discutant d'études récentes adéquatement contrôlées. La troisième partie présentera sommairement l'étude de l'inhibition motrice selon l'approche électrophysiologique employée comme mesure de l'effet du NF dans notre projet de thèse. Finalement les objectifs expérimentaux de nos deux études seront exposés.

1. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

1.1 Définition

Le TDAH est une entité diagnostique controversée depuis sa première description par Georges Frederic Still en 1902, alors que celui-ci rapporta le cas d'enfants ayant un niveau d'activité motrice hors norme. Still suggéra que ces enfants étaient atteints d'un 'contrôle moral déviant' (cité dans Stefanatos et Baron, 2007). Actuellement, le TDAH est perçu comme une atteinte neurobiologique diagnostiquée sur le plan comportemental selon une perspective psychiatrique. Le DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual*; APA, 2000) définit le TDAH comme un trouble neurodéveloppemental à deux dimensions symptomatiques distinctes mais corrélées, qui impliquent *l'inattention* (par exemple, faire des erreurs de négligence et ne pas faire attention aux détails) et *l'hyperactivité-impulsivité* (par exemple, une agitation, une locomotion et un parler excessifs). Trois sous-types sont proposés: 1) avec prédominance de symptômes d'inattention, 2) avec prédominance de symptômes d'hyperactivité et 3) un sous-type combiné comprenant les deux types de symptômes. Dans le présent projet de recherche, et conséquemment dans le texte qui suit, uniquement les spécificités du TDAH combiné seront considérées.

1.2. Épidémiologie

Présent à travers le monde (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman et Rohde, 2007), la prévalence du TDAH varie, selon le type d'approche diagnostique employée, entre 3 et 7% des enfants d'âge scolaire (par exemple, critères diagnostiques du DSM-IV ou du CIM-10, questionnaires, entrevues psychiatriques) (DSM-IV-TR, 2000). La proportion de

garçons diagnostiqués avec un TDAH change selon le type d'échantillon examiné mais reste systématiquement supérieure à celle des filles (6 :1 dans une population psychiatrique et 3 :1 dans une population non-référée; Barkley, 2006). Longtemps appréhendé comme un trouble affectant uniquement les enfants d'âge scolaire, le TDAH est conçu aujourd'hui comme un trouble neurobiologique chronique qui persiste tout au long de la vie et dont la prévalence chez l'adulte serait d'environ 4,4% (Kessler, Adler, Barkley, Biederman, Conners, Demler,...Zaslavsky, 2006).

1.3. Étiologie

La multitude d'études sur l'étiologie du TDAH n'aura pas eu raison de sa nature exacte mais les experts s'entendent sur une cause multifactorielle complexe, empreinte de soubassements neuroanatomiques, neurochimiques, génétiques et neuropsychologiques, et impliquant principalement le circuit dopaminergique fronto-striatal (Anney, Lasky-Su, O'Dushlaine, Kenny, Neagle, Mulligan,...Gill, 2008; Seidman, Biederman, Faraone, Weber et Ouellette, 1997; Semrud-Clikeman, Pliska et Liotti, 2008; Swanson, Sergeant, Taylor, Sonuga-Barke, Jensen et Cantwell, 1998).

Ce trouble possède une composante génétique maintes fois démontrée par les études d'hérédité, de jumeaux ou d'adoption (Levy, Hay, McStephen, Wood et Waldman, 1997; Nikolas et Burt, 2010; Swanson, Flodman, Kennedy, Spence, Moyzis, Schuck, Posner, 2000; Stevens, Kumsta, Kreppner, Brookes, Rutter, Sonuga-Barke, 2009). Deux gènes candidats impliqués dans le transport (DAT1) ou la liaison de dopamine (D4) ont été identifiés (Cook, Stein, Krasowski, Cox, Olkon, Kieffer et Leventhal, 1995; Gill, Daly,

Heron, Hawi et Fitzgerald, 1997). La composante environnementale semble tout aussi importante, telle que suggérée par l'incidence du TDAH diagnostiqué chez les enfants ayant eu une histoire péri- et néonatale houleuse, comme une prématurité avec faible poids de naissance (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus, van Goudoever et Oosterlaan, 2009) ou l'exposition à des agents toxiques pendant la vie intra-utérine (Huizink et Mulder, 2006).

1.4. Troubles associés

Bien que regroupés comme trouble unitaire dans le DSM-IV, les symptômes du TDAH recourent ceux associés à d'autres troubles psychiatriques chez l'enfant. Possiblement sous-tendu en partie par ce recouvrement, le TDAH présente un taux important de comorbidités telles que le trouble oppositionnel avec provocation et/ou le trouble des conduites (entre 30% et 50%) ainsi que divers troubles anxieux ou de l'humeur, qui tendent à être d'autant plus fréquents que le diagnostic a été établi à un jeune âge (Barkley, 2006; Connor, Edwards, Fletcher, Baird, Barkley, Steingard, 2003; Dopheide et Pliszka, 2009; Gau, Ni, Shang, Soong, Wu, Lin et Chiu, 2010). De plus, les enfants ayant un TDAH ont plus de risque de présenter des difficultés ou des troubles d'apprentissage comme la dyslexie ou la dyscalculie (Barkley, 2002).

1.5. Atteintes structurales et fonctionnelles

Les techniques d'imagerie cérébrale à haute résolution spatiale, telle que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont permis de mettre en évidence chez les enfants ayant un TDAH (comparativement aux enfants sans TDAH) : 1) une réduction de la taille des

cortex préfrontal droit et temporal antérieur, bilatéralement; 2) une augmentation de la matière grise dans les régions temporales postérieures et pariétales inférieures, bilatéralement, et dans le globus pallidus et /ou le putamen; 3) une absence de réduction des noyaux caudés avec l'âge (Aylward, Reiss, Reader, Singer, Brown et Denckla, 1996; Castellanos, Giedd, Marsh, Hamburger, Vaituzis, Dickstein,...Rapoport, 1996; Filipek, Semrud-Clikeman, Steingard, Renshaw, Kennedy et Biederman, 1997; Mataro, Garcia-Sanchez, Junque, Estevez-Gonzalez et Pujol, 1997- pour une revue exhaustive de la littérature, voir Himmelstein, Schulz, Newcorn et Halperin, 2000).

Les systèmes à neurotransmission catécholaminergique présentent également des anomalies chez les enfants TDAH, particulièrement au niveau de la noradrénaline et de la dopamine (Prince, 2008). Une réduction du nombre de transporteurs de la dopamine au niveau du tronc cérébral et des noyaux gris centraux (Jucaite, Fernell, Hallhin, Forssber et Farde, 2005; Volkow, Wang, Kollins, Wigal, Newcorn, Telang, ..., Swanson, 2009) ainsi qu'une proportion importante d'allèles mutés pour le récepteur dopaminergique D4 induisent une modulation anormale de ce neurotransmetteur, qui est d'autre part fortement corrélée aux comportements impulsifs-hyperactifs (Grady, Chi, Ding, Smith, Wang, Schuck,...Moyzis, 2003; Langley, Marshall, van den Beer, Thomas, Owen, O'Donovan et Thapar, 2004; Waldman, Rowe, Abramowitz, Kozel, Mohr, Sherman, ... Stever, 1998).

L'activité électroencéphalographique chez ces jeunes dévie significativement de la normale, avec des patrons d'activité montrant une augmentation des ondes lentes et une réduction des ondes rapides principalement dans les régions fronto-centrales (Chabot et Serfontein, 1996; Snyder et Hall, 2006). Clarke et collègues (2001) ont identifié trois

profils EEG associés au TDAH dans une population de 184 enfants comparés à 40 enfants contrôles: 1) augmentation des ondes lentes dans la fréquence du Thêta et anomalies des ondes rapides, au-delà du Béta (42,3%), 2) augmentation de l'amplitude des ondes Thêta et anomalies des ondes dans la fréquence du Béta (37,5%) et 3) excès de Béta (20,2%).

Alors qu'un lien de causalité entre des altérations neuroanatomiques et un fonctionnement cognitif ne peut être établi, les atteintes neuropsychologiques mesurées chez les enfants ayant un TDAH, et leurs corrélats en imagerie cérébrale fonctionnelle, supportent fortement l'implication du circuit dopaminergique fronto-striatal dans ce trouble. Sur le plan neuropsychologique, les enfants ayant un TDAH montrent généralement des déficits dans les fonctions exécutives telles que l'attention (soutenue et sélective), l'inhibition motrice, la production de réponses motrices complexes, la production de temps (i.e., l'estimation du passage du temps), la modulation du rythme de réponses motrices, la planification, l'organisation et la régulation émotionnelle (Barkley, Edwards, Laneri, Fletcher et Metevia, 2001; Ben-Pazi, Gross-Tsur, Bergman et Shalev, 2003; Harrier et DeOrnellas, 2005; Roth et Saykin, 2004; -pour une revue exhaustive des atteintes neuropsychologiques dans le TDAH chez l'enfant voir Nigg, 2005).

Des études d'IRM fonctionnelle (IRMf) ont mis en évidence, lors d'une tâche d'inhibition motrice (tâche du Go/No-go), une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur allant jusqu'à l'aire motrice supplémentaire et une hyperactivation du gyrus temporal gauche (Tamm, Menon, Ringel, et Reiss, 2004), ainsi qu'un fonctionnement anormal du circuit fronto-striatal (Durstun, Tottenham, Thomas, Davidson, Eigsti, Yang et Casey,

2003). De plus, une étude récente en IRMf a montré une absence d'activation dans le cortex cingulaire antérieur lors d'une tâche d'attention et de régulation de l'interférence (tâche du Stroop compté) chez les enfants TDAH (Lévesque, Beauregard et Mansour, 2006).

Néanmoins, l'ensemble de ces atteintes n'est ni spécifique aux enfants ayant un TDAH ni nécessaires à l'établissement du diagnostic, suggérant la très grande hétérogénéité de la population clinique dite TDAH.

1.6. Traitements du TDAH chez l'enfant

Depuis la découverte fortuite de Bradley en 1937 (publiée en 1950) de l'effet bénéfique de molécules d'amphétamines sur les comportements perturbateurs d'enfants ayant subi des traumatismes crâniens (cité dans Plizka, 2003), les psychostimulants sont sous la loupe des chercheurs dans le domaine des traitements pharmacologiques du TDAH. Une proportion considérable d'enfants ne répond toutefois pas à la médication (jusqu'à 1/3) (Conners, 2002; Wagner, 2002), motivant alors l'exploration d'autres types de traitements ou de prises en charge.

1.6.1. Traitements pharmacologiques

Les molécules administrées aux enfants pour un TDAH sont, dans l'histoire de la pharmacopée moderne, les plus étudiées et les mieux décrites (Barkley, 2007). L'efficacité et la sécurité des psychostimulants, tels que le méthylphénidate ou les amphétamines, ont maintes fois été démontrées et restent les molécules de choix malgré les récents avertissements du *US Food and Drug administration* quant aux risques cardiovasculaires et

psychiatriques pouvant y être associés (Abikoff, Hechtman, Klein, Weiss, Fleiss, Etcovitch et al., 2004; Chavez, Sopko, Ehret, Paulino, Goldberg, Angststadt et al., 2009; Dopheide et Pliszka, 2009; Lerner et Wigal, 2008; Swanson, Arnold, Kraemer, Hechtman, Molina, Hinshaw et al. 2008a & b). L'action agoniste des psychostimulants porte sur les autorécepteurs inhibiteurs pré-synaptiques, diminuant ainsi l'activité des circuits dopaminergiques et noradrénergiques tout en prolongeant le temps d'action de ces neurotransmetteurs (Solanto, 1998; Volkow, Fowler, Wang, Ding et Gatley, 2002). Cet effet agoniste des psychostimulants s'accompagne d'une augmentation de l'activité cérébrale dans le circuit fronto-striatal, des capacités d'inhibition motrice et de l'activité EEG en Béta dans la région frontale (Loo, Spector, Smolen, Hopfer, Teale et Reite, 2004; Shafritz, Marchione, Gore, Shaywitz et Shaywitz, 2004).

Selon une récente recension de la littérature, il n'existe pas moins de 19 formulations différentes de psychostimulants disponibles pour traiter le TDAH, soulignant ainsi le casse-tête notoire de la gestion du traitement pharmacologique (Chavez et al., 2009). Combinée aux caractéristiques comportementales des personnes ayant ce trouble, tels que les oublis, la complexité de la prescription s'accompagne d'une adhérence faible au traitement, particulièrement lorsqu'il nécessite plus d'une prise per os par jour. Cette faible adhérence est renforcée aussi par les nombreux effets secondaires potentiels comme l'insomnie, la perte de poids, la diminution de l'appétit, voire même des pensées suicidaires (50% des enfants ou adolescents maintiendraient le traitement après un an; Winterstein et al., 2008).

Des alternatives pharmacologiques aux psychostimulants sont disponibles. Ces molécules agissent soit sur la norépinephrine (atomoxétine) ou sur le système sérotoninergique par le biais d'antidépresseur tricyclique ou du bupropion hydrochlorate, et elles sont généralement prescrites lors de comorbidités du TDAH avec des troubles anxieux ou de l'humeur (Spencer, 2006).

Dans le but d'accroître la réponse et l'adhérence aux traitements pharmacologiques tout en minimisant les effets secondaires, des recherches en pharmacogénomique ont été entreprises afin d'adapter les traitements pharmacologiques en fonction du génotype de l'individu (McGough, 2005; Pestian, Spencer, Matykiewicz, Zhang, Vinks et Glauser, 2009). Les résultats de ces études sont encore préliminaires et manquent de constance à travers les groupes de recherches (Tharoor, Lobos, Todd et Reiersen, 2008; Zeni, Guimarães, Polanczyk, Genro, Roman, Hutz et al., 2007). Toutefois certains chercheurs restent très optimistes vis-à-vis de cette approche, qui n'en serait qu'à ses premiers balbutiements mais dont le potentiel pourrait être d'importance, surtout dans le domaine du TDAH où la mise en place d'un traitement se fait souvent par essai-erreur (Froehlich, McGough et Stein, 2010; Pestian et al., 2009).

1.6.2. Approches psychosociales

Les approches psychosociales dans la prise en charge du TDAH se fondent sur la modification du comportement par une approche de type comportementale (Anastopoulos, Rhoads et Farley, 2006; Barkley, 1997, 2002, 2006; Cunnigham, 2006; DuPaul et Weyandt, 2006; Robin, 2006- pour une revue de la littérature, voir Pelham et Fabiano, 2008).

Spécifiques aux enfants (Barkley, 1997) ou aux adolescents (Robin, 2006), elles comprennent des interventions auprès des parents (*Behavioral Parental training*) ou des enseignants et du personnel des établissements scolaires (*Teacher training*), sous forme de rencontres structurées aux cours desquelles ils vont acquérir dans un premier temps des connaissances concernant le TDAH (par exemple, étiologie, symptômes, causes des comportements d'opposition, etc.) puis des compétences spécifiques dans la gestion comportementale en milieu familial ou scolaire (*Behavioral Classroom Management*) (Anastopoulos et al., 2006). Elles sont dispensées soit en petit groupe de 8 à 12 parents dans une clinique TDAH ou à plus grande échelle (groupe pouvant aller jusqu'à environ 40 personnes) dans un lieu communautaire accessible à une frange plus importante de la société, tels une école ou un centre communautaire (*Community based Parental Education program*) (Cunningham, 2006; DuPaul et Weyandt, 2006; Miranda, Presentacion et Soriana, 2002). Finalement, l'intervention directe auprès des enfants ayant un TDAH se fait principalement par le biais de programmes multimodaux intensifs sous forme de camps d'été où l'enfant, médicamenteux la plus part du temps, se voit apprendre théoriquement le matin des compétences sociales qu'il doit ensuite mettre en application dans les activités sportives de l'après-midi (*Summer Training Program*) (Pelham, Gnagy, Greiner, Hoza, Hinshaw, Swanson,... McBurnett, 2000).

Pelham et Fabiano (2008) ont récemment entrepris d'évaluer l'efficacité des approches psychosociales auprès des enfants TDAH à la lumière des études publiées depuis 1998. Ces auteurs ont évalué 46 études en évitant d'inclure des études multimodales afin d'isoler autant que possible les effets spécifiques des types d'intervention, pour en déduire

une efficacité bien établie empiriquement des interventions comportementales auprès des parents, des enseignants ou des pairs dans la prise en charge psychosociale des enfants ayant un TDAH.

1.6.3. Approches multimodales

Entreprise dans les années 1990, une étude multicentrique (6 sites aux États-Unis et 1 au Canada) commanditée par le NIMH (*National Institute of Mental Health*) a évalué les effets à long terme des traitements pharmacologiques et psychosociaux, seuls ou en combinaison, sur les symptômes du TDAH chez des enfants âgés de 7 à 10 ans (n=579) (MTA Cooperative group, 1999, 2004). Les enfants étaient assignés de façon aléatoire à l'un des quatre groupes suivants : 1) traitement pharmacologique seul (titration à double aveugle de la dose optimale de traitement - 3 prises par jour), 2) modification comportementale seule (entraînement parental selon le manuel de Barkley; programme intensif pour les enfants sous forme de camp d'été et service de consultations scolaire), 3) combinaison des groupes 1) et 2), et 4) groupe contrôle (traitements pour le TDAH tels que dispensés dans la communauté). L'étude s'étendait sur une période de 14 mois au cours desquels des évaluations objectives (par exemple, tests d'attention informatisés) et subjectives (par exemple, questionnaires aux parents) étaient administrés aux temps 0 et après 3 mois, 9 mois, 12 mois et 14 mois, avec un suivi à 24 mois. Afin de participer au projet, les enfants devaient répondre aux critères diagnostiques du DSM-IV pour le TDAH combiné, selon un questionnaire comportemental rempli par les parents (*Diagnostic Interview Schedule for*

Children-Parent version). L'échantillon, défini a priori à des fins de validité écologique, comprenait des enfants avec des troubles comorbides associés dont 20% de filles.

Dans un premier temps, il a été conclu par l'ensemble des experts travaillant sur ce projet que le traitement de choix pour le TDAH comprend une combinaison adéquatement équilibrée d'un traitement pharmacologique avec une intervention psychosociale (MTA Cooperative group, 1999). Le suivi deux ans plus tard des enfants ayant participé à cette étude a montré une diminution de l'efficacité des traitements pour tous les groupes, s'expliquant selon les experts par des effets modérateurs (par exemple, âge, sexe, trouble associé) et/ou médiateurs (par exemple, adhérence au traitement) (MTA Cooperative group, 2004).

Ainsi, à la lumière de cette brève revue des principaux traitements offerts pour le TDAH, il apparaît de façon remarquable que la prise en charge de ce trouble est complexe, semée de nombreuses embûches tant neurophysiologiques que psychosociales. Comme le rappelle Barkley (2002), l'ensemble des traitements actuels proposés pour le TDAH sont palliatifs et non curatifs, visant à contenir les conséquences comportementales d'un déficit neurologique et dont l'arrêt induit la réapparition des symptômes à un niveau équivalant à l'état pré-traitement. C'est alors, dans ce contexte d'une recherche de solutions alternatives ayant une portée théoriquement plus curative que palliative, qu'un intérêt pour le NF est né dans le domaine de la prise en charge du TDAH.

2. Le NF

2.1. Définition

La découverte par le Dr Barry Sterman (1969) d'une capacité volontaire à modifier ses ondes cérébrales chez l'animal puis chez l'humain, ont mené au développement de protocoles en NF destinés au traitement de divers troubles neurologiques ayant une empreinte EEG, tels que l'épilepsie, la dépendance à l'alcool ou encore le TDAH (Sterman et Egner, 2006).

Le NF est une technique non invasive qui vise à entraîner un individu à contrôler de façon volontaire ses ondes cérébrales en modifiant son état mental. L'apprentissage de la modification des ondes cérébrales se ferait par conditionnement opérant grâce à une rétroaction en ligne de l'activité cérébrale du sujet, avec des récompenses visuelles et auditives, dispensées par un programme informatique qui extrait les bandes de fréquences cibles à un emplacement déterminé. Les bandes de fréquences à modifier ainsi que leur localisation sont déterminées *a priori* par des analyses spectrales de l'EEG de l'individu qui, lorsque comparées à une base de données normatives, permet de quantifier la déviation à norme de l'activité cérébrale (Thatcher, Walker, Biver, North et Curtin, 2003).

2.2. Étude du NF chez le sujet sain

L'équipe de John Gruzelier à Londres a fait des recherches sur les effets d'un entraînement en NF chez des adultes sains, étudiants universitaires bénévoles en faculté de musique pour la plupart, en utilisant dans ses devis expérimentaux des groupes contrôles (par exemple, entraînement en NF inversé au groupe expérimental, entraînement de bandes

de fréquences différentes, sans entraînement ou en comparaison à une méthode de relaxation approuvée dans le domaine de la performance musicale professionnelle), une randomisation aléatoire des sujets, des entraînements de NF en simple aveugle, des mesures objectives pour évaluer l'effet de l'entraînement et/ou des statistiques quantitatives (Enger et Gruzelier, 2001, 2004; Gruzelier et Enger, 2004; Vernon, Enger, Cooper, Compton, Neilands, Sheri et al., 2003).

L'ensemble de ces travaux a permis de montrer, d'une part, la possibilité chez l'adulte sain d'apprendre à augmenter la production de fréquences cérébrales spécifiques (par exemple, 12-15Hz au détriment de 4-7Hz) et, d'autre part, le bénéfice de cet apprentissage sur des tâches cognitives spécifiques aux ondes entraînées (par exemple, 12-15Hz- attention ou mémoire de travail ou 15-18 Hz- attention) ou sur le niveau de stress au cours d'une performance musicale en public. De plus, l'apprentissage de l'augmentation spécifique des bandes de fréquences entre 12-15Hz prédirait la diminution de l'occurrence de commissions sur une tâche de performance continue, de type Go-NoGo.

Les études en NF chez l'adulte sain suggèrent fortement que l'entraînement sur plusieurs semaines à augmenter la production d'ondes cérébrales spécifiques a un effet bénéfique immédiat sur des tâches cognitives. Or, l'absence de groupe placebo et de suivi dans les études susmentionnées amoindrit les conclusions d'un effet spécifique maintenu dans le temps lié à un entraînement en NF.

2.3. Étude du NF chez l'enfant TDAH

Lubar et Shouse (1976) ont été les premiers à étudier l'application du NF comme traitement alternatif à la médication chez un enfant âgé de 11 ans qui présentait des symptômes d'hyperactivité. Ces auteurs s'appuyaient sur des études préalables indiquant que le conditionnement - chez des individus épileptiques - de l'augmentation de l'amplitude des ondes cérébrales comprises entre 12 et 14 Hz (rythme sensori-moteur [SMR]) menait à une diminution de l'occurrence des crises d'épilepsie (Finley, Smith et Etherton, 1975; Seifert et Lubar, 1975; Serman, Macdonald et Stone, 1974). De plus, la corrélation entre la présence d'ondes SMR au niveau du cortex moteur primaire et l'immobilité (Serman et Wyrwicka, 1967) aurait motivé Lubar et Shouse (1976) à entraîner une modification dans ces fréquences cérébrales chez un enfant hyperactif, en postulant une diminution de l'hyperactivité avec l'augmentation des ondes SMR. Le protocole en NF, d'une durée de 7 mois, consistait donc à conditionner l'augmentation de l'activité électrique des ondes SMR en l'absence d'ondes Thêta (4-7Hz), dont la suppression représenterait selon ces auteurs un marqueur de la diminution de l'activité musculaire. Les électrodes d'entraînement se situaient bilatéralement à 10% et 30% du vertex sur la ligne centrale. L'effet de l'entraînement en NF était mesuré par l'augmentation du pourcentage de comportements désirés chez l'enfant (par exemple, discours dirigé vers soi-même, autostimulation, attention soutenue, approche sociale) au cours d'activités non-dirigées, scolaires ou sociales.

Fort de ce premier succès, Lubar a poursuivi ses études sur l'utilisation du NF comme traitement dans le TDAH en appliquant le même type de devis expérimental à

quatre (Shouse et Lubar, 1979), six (Lubar et Lubar, 1984) puis 23 enfants et adolescents âgés entre 8 et 19 ans (Lubar, Swartwood et O'Donnell, 1995). Dans les études subséquentes, Lubar et ses collaborateurs ajoutèrent des sujets, des activités académiques pendant le NF (par exemple, lecture, écriture, arithmétique) et des mesures objectives (test de performance continue TOVA -*Test of Variables of Attention*, questionnaire comportemental normé- *Attention Deficit Disorder Evaluation Scale* ou le WISC-R), sans pour autant améliorer le contrôle empirique des variables dépendantes mesurées (par exemple, absence de groupe contrôle, d'évaluation pré-post entraînement en aveugle, de statistiques quantitatives). Il en va de même pour la description de plus de 100 cas par Thompson et Thompson (1998), tous issus de leur pratique clinique privée, ou encore pour l'application d'un autre type de protocole (mesures des renforcements basés sur le ratio SMR/Thêta, Rossiter, 2002).

De façon générale, les résultats obtenus dans les études ci-dessus mentionnées montrent une amélioration des variables mesurées (par exemple, augmentation des scores au WISC-R, sur le TOVA, diminution des comportements inappropriés). De plus, Lubar et al (1995) rapporte une corrélation positive entre la modification de l'EEG du participant (l'augmentation progressive de la production d'ondes SMR au cours de l'entraînement) et l'accroissement des scores sur la tâche de performance continue.

Une amélioration méthodologique appréciable s'est fait sentir depuis dans les devis expérimentaux des études au sujet de l'impact du NF dans le TDAH. Loin d'être exemplaires et encore largement sujettes à la critique, ces études permettent néanmoins de

dégager une certaine tendance à l'amélioration des comportements non désirés chez des enfants TDAH recevant un entraînement en NF.

En effet, dans des études avec groupes contrôles (liste d'attente ou groupe équivalent avec ajout du NF) et/ou statistiques quantitatives, les enfants montrent une augmentation significative de leurs scores sur des mesures d'intelligence (K-Bit), d'attention/ hyperactivité (TOVA ou TAP) ainsi que sur des questionnaires de comportements s'adressant aux parents (Drechsler, Straub, Doehnert, Heinrich, Steinhausen et Brandeis, 2007; Leins, Goth, Hinterberger, Klinger, Rumpf et Strehl, 2007; Linden et al, 1996; Monastra et al., 2002; Rossiter, 2004; Strehl, Leins, Goth, Klinger, Hinterberger et Birbaumer, 2006). De plus, l'effet du NF serait comparable à celui de la médication, tel que mesuré par une amélioration équivalente des scores de deux groupes expérimentaux (médication ou NF) sur le TOVA et des questionnaires comportementaux destinés aux parents (Fuchs et al, 2003; Rossiter, 2004).

L'addition du NF à un traitement multimodal pour le TDAH (i.e., médication, counselling parental et consultation scolaire) présenterait un effet thérapeutique surajouté, tel que suggéré par le maintien en post-entraînement de l'amélioration des performances comportementales des enfants ayant reçu un entraînement en NF lorsque évalués sur le TOVA sans médication, en comparaison avec les enfants ayant uniquement suivi le traitement multimodal, aussi testés sans médication (Monastra et al, 2002).

La critique majeure de ces études est l'assignation des sujets aux groupes expérimentaux selon la préférence de leurs parents, dont l'évaluation post-entraînement des comportements de leurs enfants reposait sur des questionnaires (ces derniers évaluaient fort

probablement aussi le désir de changement des parents suite à un entraînement en NF) (Monastra et al, 2002; Fuchs et al, 2003; Rossiter, 2004). Malgré une amélioration des comportements des enfants ayant suivi un entraînement en NF telle qu'évaluée par des mesures objectives (TOVA, D2) - présumées non contaminées par les attentes parentales -, l'hétérogénéité de la population participant à ces études (par exemple, TDAH et TDA sans hyperactivité, autres troubles de l'axe I du DSM associés, participants parfois médicamenteux durant l'étude) ou encore le fait que les participants des études de Monastra et Rossiter soient des patients de leurs cliniques privées, entravent l'acceptation des résultats positifs de ces études.

Une étude récente, élégamment contrôlée (groupe contrôle, puissance statistique adéquate, simple aveugle, contrôle des attentes parentales, randomisation aléatoire de l'assignation des participants aux groupes expérimentaux) et réalisée par un groupe de recherche universitaire, permet de jeter un regard nouveau sur le domaine de la recherche empirique en NF au sujet du TDAH (Gevensleben, Holl, Albrecht, Schlamp, Kratz, Studer et al., 2009). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé un entraînement attentionnel informatisé comme contrôle à l'entraînement en NF. De plus, ils se sont astreints à rendre leurs deux groupes expérimentaux aussi équivalents que possible, en contrôlant la durée et la fréquence des rencontres ainsi que le type d'interaction entre les participants et leur entraîneur, et en imposant une recherche similaire de stratégie métacognitive efficace pour s'assurer que les entraînements soient efficaces. De fait, les parents avaient accepté que leur enfant TDAH soit recruté pour participer à une étude par le biais d'une clinique

universitaire, sans savoir exactement en quoi consisterait le traitement reçu. Cette approche originale a permis de contrôler les attentes souvent élevées des parents d'enfants TDAH à la recherche d'un traitement alternatif à la médication.

L'autre atout non négligeable de cette étude est le calcul *a priori* de la taille de l'échantillon nécessaire afin de mesurer l'effet présumé du traitement : un groupe de 101 enfants TDAH a dû être recruté. Ainsi, en plus de montrer le maintien des effets bénéfiques d'un entraînement en NF lors de l'application d'un groupe contrôle adéquat et de l'assignation aléatoire en simple aveugle des sujets, cette étude suggère que le NF serait peu sensible, si efficace, comme traitement alternatif à la médication chez des enfants TDAH. Gevensleben et al. (2009) s'accordent à dire que des effets non spécifiques à l'entraînement des enfants auraient pu influencer les résultats obtenus, compte tenu de l'absence de groupe placebo et du nombre important d'enfants recevant l'entraînement en NF (48 %) qui ne répondent pas à l'entraînement, tel que mesuré par un manque d'amélioration comportementale sur les questionnaires parents et enseignants.

Ainsi, cette brève discussion des études les plus citées dans le domaine de la recherche en NF en rapport avec le TDAH permet de souligner l'importance des lacunes méthodologiques de ce champ de recherche, et ce, malgré des efforts incontestables afin de contrôler plus avant les effets non spécifiques d'un entraînement en NF. Les améliorations comportementales décrites à maintes reprises pourraient être dues à 1) l'effet d'un biais positif de l'évaluation comportementale des parents qui cherchent des traitements alternatifs pour leur enfant TDAH, 2) l'effet de régression vers la norme des scores sur les tests normés lors de test re-test, et 3) à certains effets non spécifiques et non contrôlés tels

le temps et la fréquences des entraînements, ainsi que l'attention exclusive d'un adulte (l'entraîneur) dans une relation duelle avec l'enfant TDAH. De plus, la grande hétérogénéité des participants (par exemple, TDAH et TDA sans hyperactivité, troubles sur l'Axe I du DSM associés, maintien du traitement pharmacologique) rend la généralisation des résultats difficile.

L'amélioration comportementale systématique d'enfants participants aux études sur les effets du NF suggère soit la non-spécificité du traitement, soit l'impossibilité de publier des résultats négatifs (absence de changement) dans le domaine. L'application d'un devis expérimental de type étude clinique randomisée, avec contrôle placebo et acquisition en double aveugle auprès d'une population homogène selon des critères stricts de définition du trouble, permettrait potentiellement de faire la lumière sur les effets spécifiques d'un entraînement en NF.

3. L'inhibition dans le TDAH

3.1 Caractérisation de l'inhibition

L'inhibition se définit comme la capacité de supprimer, d'interrompre ou de différer une action (Clark, 1996; Logan, Cowan et Davis 1984). Cette capacité est primordiale pour le bon fonctionnement des êtres humains dans la société et elle forme la pierre angulaire de diverses théories en psychologie du développement (Dustman, Emmerson et Shearer, 1996) et en psychopathologie (par exemple, Clark, 1996; Nigg, 2005; Oosterlaan, et Sergeant, 1996). L'inhibition représente un concept neuropsychologique fondamental sous-tendant les activités mentales supérieures (par exemple, apprentissage, mémoire, fonctions

exécutives) (Logan et al., 1984; Nigg, 2003; Solanto, et al. 2007). D'un point de vue neurophysiologique, cette capacité serait fortement liée au circuit dopaminergique fronto-striatal (pour une revue de la littérature, voir Aron et Durston, 2007).

L'impulsivité renvoie à la résultante comportementale de l'effet d'un déficit de l'inhibition. Ainsi, l'impulsivité comportementale décrite comme l'une des dimensions symptomatiques dans le TDAH serait engendrée par un déficit du contrôle de l'inhibition, expliquant pourquoi ce déficit représente le principe même d'une des théories explicatives prédominantes de ce trouble, à savoir celle de Barkley (1997).

3.2 Mesures de l'inhibition

3.2.1. Données comportementales

Traditionnellement, l'inhibition se mesure de façon comportementale par des tests de performance continue (*Continuous performance test -CPT*) ou d'arrêt au signal (*Stop-Signal task-SST*), appartenant à la catégorie des épreuves dites de 'Go/ Nogo'. Dans ces épreuves, les sujets doivent occasionnellement inhiber la production d'une réponse motrice suite à la présentation d'un stimulus cible, dans une tâche de CPT (par exemple, ne pas répondre lors de la présentation de la lettre X), ou en réponse à un stimulus prédéterminé, dans une tâche de SST (par exemple, un son ou une lettre S).

Les tâches de SST ont été développées par Logan et collaborateurs à partir de leur théorie de l'inhibition et seraient, par conséquent, spécifiques à la mesure de l'inhibition (Logan et al., 1984, Schachar et Logan, 1990). Selon cette théorie du modèle de la course (*Race model*), l'inhibition motrice dépend de l'issue d'une course 'physiologique' entre les

processus primaires recrutés par la tâche de réaction simple à un stimulus (i.e., détection du stimulus et initiation de la réponse) et ceux recrutés par le *Stop-Signal*, à savoir, l'inhibition. La fin des processus en compétition serait aléatoire, impliquant ainsi un résultat probabilistique de la course. La mesure dépendante issue de la tâche est la probabilité d'inhibition et son pendant indépendant est l'intervalle entre le *stop-signal* et la réponse à la tâche, appelé le délai *stop-signal*. En faisant varier ce dernier, il est alors possible de générer une courbe de temps de réaction au *stop-signal* (*stop-signal reaction time- SSRT*), dérivée de la probabilité d'inhibition selon les délais du *stop-signal*. La forme de cette courbe dépend de la distribution des temps de réaction sur la tâche primaire (i.e., les réponses motrices aux essais sans *stop-signal*) et elle représente un estimé du temps nécessaire au processus d'inhibition.

L'utilisation répétée de ces tâches dans l'étude des processus d'inhibition dans le TDAH a permis de mettre en évidence chez les enfants atteints de ce trouble une augmentation significative du nombre d'erreurs (omissions et commissions) combinée à une probabilité d'inhibition diminuée ainsi que des temps de réaction simples allongés et plus variables aux essais sans *stop-signal*, ce qui engendre alors une augmentation de la vitesse d'inhibition (Pliska, Borcharding, Spratley, Leon et Irick, 1997; Schacher, Chen, Logan, Ornstein, Crosbie, Ickowicz et Pakulak, 2004; Verbruggen et Logan, 2008).

Une méta-analyse récente réalisée par Alderson et collègues (Alderson, Rapoport et Kofler, 2007) au sujet des études de SST chez les enfants TDAH a fait naître un nouveau débat concernant le niveau d'atteinte spécifique des processus déficitaires dans cette population. Ces auteurs soutiennent en effet que les processus atteints ne seraient pas ceux

sous-tendant l'inhibition comme telle, mais plutôt des processus cognitifs plus généraux impliquant l'attention et/ou les processus primaires de détection visuelle (Alderson, Rapport, Sarver et Kofler, 2008). En l'absence de mesures plus pures de l'inhibition chez l'enfant TDAH, une tâche de SST est jugée pertinente dans le cadre de ce projet de recherche, d'autant plus que ce type de tâche a montré maintes fois sa capacité à différencier les enfants TDAH d'enfants sains, dans l'évaluation du contrôle de l'inhibition (Lijffijt, Kenemans, Verbaten et van Engeland, 2005).

3.2.3. Données électrophysiologiques

Les potentiels évoqués (*Event-related potentials*-ERP) sont extrêmement utiles et utilisés dans l'étude de l'impulsivité chez l'humain (Kenmans, Bekker, Lijffijt, Overtom, Jonkman et Verbaten, 2005), du fait même qu'ils permettent de mesurer en temps réel le déroulement spatio-temporel d'un processus cognitif électrophysiologique rapide (Luck, 2005). Bien que les signaux en ERP soient sensibles aux artefacts, tels les mouvements oculaires ou la tension musculaire, ils présentent l'avantage non négligeable, pour ce qui est des enfants TDAH, de ne pas nécessiter une immobilité quasi-parfaite du sujet enregistré, à l'instar de techniques en imagerie cérébrale telle l'IRMf.

L'étude chez les enfants sains des processus d'inhibition impliqués dans les tâches de SST a mis en évidence l'association de deux composantes électrophysiologiques successives de polarités opposées (négative puis positive-N2/P3) avec le *stop-signal*, apparaissant environ 200 millisecondes suite au stimulus d'arrêt, avec une localisation fronto-centrale et des amplitudes significativement plus importantes lors d'inhibitions

réussies en comparaison aux inhibitions non réussies (Albrecht, Banaschewski, Brandeis, Heinrich et Rothenberger, 2005; Jonhstone et al., 2007; Kok, Ramautar, De Ruiter, Band et Ridderinkhof, 2004).

Des différences électrophysiologiques significatives sont notées chez les enfants ayant un TDAH sur ces mêmes tâches. De fait, outre les performances comportementales déficitaires discutées précédemment, ces enfants présentent invariablement des composantes négatives N2 d'amplitudes significativement plus faibles sur les essais réussis au niveau des régions frontales antérieures droites (Dimoska, Johnstone, Barry et Clarke, 2003; Pliszka, Liotti et Woldorff, 2000; Rubia, Cubillo, Smith, Woolley, Heyman et Brammer, 2009). En ce qui concerne la composante positive P3 en région centrale, celle-ci est superposable à celle des enfants sains lors de réussites (Dimoska et al, 2003; Johnstone, Barry et Clarke, 2007). Lors d'essais non-réussis, la composante N2 est absente chez les enfants TDAH, suggérant d'autant plus des processus d'inhibition déficitaires (Pliszka et al., 2000). Les atteintes électrophysiologiques décrites dans des situations d'inhibition réussie sont spécifiques aux enfants TDAH, en comparaison à d'autres pathologies infantiles telles le trouble obsessionnel-compulsif (Rubia et al, 2009) et la dyslexie (Liotti, Pliszka, Higgins, Perez et Semrud-Clikeman, 2010), alors qu'elles sont semblables dans une population d'enfants ayant un trouble oppositionnel défiant avec trouble des conduites (Albrecht, et al., 2005). De plus, ces atteintes montrent un niveau important de variabilité intra-sujet dans la population TDAH (Klein, Wendling, Huettner, Ruder et Peper, 2006). Il est à noter que ces atteintes électrophysiologiques sont normalisées par la prise de

psychostimulants (Liotti, Pliszka, Perez, Luus, Glahn et Semrud-Clikeman, 2007; Pliszka, Liotti, Bailey, Perez, Glahn et Semrud-Clikeman 2007).

4. Les objectifs expérimentaux

Ainsi, à des fins d'application clinique directe, l'objectif principal de cette thèse de doctorat était d'isoler les effets spécifiques du NF en employant une méthodologie de type essai clinique contrôlé avec assignation aléatoire. Cet objectif était totalement justifié puisqu'il existe à l'heure actuelle un débat tant sociétal que scientifique quant à l'efficacité de la technique du NF dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant. L'application d'une telle méthodologie devait permettre de faire la lumière sur la spécificité thérapeutique du NF. Notre stratégie expérimentale visait aussi à permettre aux parents d'enfants TDAH, ainsi qu'aux professionnels impliqués auprès de cette population, de faire un choix plus éclairé dans la mise en place de ce type de prise en charge alternative dans le traitement de ce trouble.

4.1. Première étude : Application d'une méthodologie stricte à l'étude du NF chez l'enfant TDAH

Les études réalisées au cours des dernières décennies suggèrent qu'un entraînement en NF améliorerait de façon significative la symptomatologie associée au TDAH chez les enfants qui présentent ce trouble. Toutefois, de nombreuses questions demeurent compte tenu de l'importance des lacunes méthodologiques présentes dans ces travaux (Loo et Barkley, 2005). Ainsi l'objectif de cette première étude était d'isoler les effets spécifiques

du NF chez des enfants ayant un TDAH en appliquant une méthodologie de type essai clinique contrôlé avec assignation aléatoire randomisée. Pour ce faire, neuf enfants âgés entre 8 et 13 ans ont été assignés de façon aléatoire à un groupe expérimental ou un groupe placebo, recevant en double aveugle respectivement 40 heures d'entraînement en NF de type SMR/Thêta ou d'entraînement placebo. L'effet de l'entraînement en NF a été évalué par le biais d'une batterie exhaustive de tests neuropsychologiques, réalisée auprès des enfants du groupe expérimental et du groupe placebo environ une semaine avant et après l'entraînement en NF.

Notre hypothèse de recherche principale stipulait que l'emploi d'une telle méthodologie permettrait d'isoler les effets spécifiques d'un entraînement en NF chez des enfants ayant un TDAH. Plus précisément, nous postulions qu'en comparaison avec les enfants du groupe placebo, les enfants du groupe expérimental présenteraient - suite à un entraînement en NF spécifique à l'inhibition motrice - une amélioration significative de leurs capacités d'inhibition mesurée par des scores améliorés sur des tests neuropsychologiques permettant d'isoler cette fonction. Secondairement, puisque un déficit d'inhibition motrice chez les enfants TDAH affecterait aussi leurs capacités cognitives sur le plan attentionnel et exécutif (Barkley, 1997), nous avons aussi prédit qu'une augmentation des capacités d'inhibition des enfants du groupe expérimental serait accompagnée par une amélioration du fonctionnement attentionnel et exécutif spécifique à ce groupe, mise en évidence pour des scores améliorés sur les tests neuropsychologiques spécifiques à ces fonctions.

4.2. Deuxième étude : Évaluation électrophysiologique de l'effet d'un entraînement en NF

La seconde étude présentée dans cette thèse de doctorat avait pour but d'évaluer l'effet électrophysiologique de l'entraînement en NF sur l'activité du cerveau des enfants TDAH ayant participé à la première étude. Pour ce faire, les participants à cette première étude ont réalisé une étude en potentiel-évoqués comprenant une tâche d'inhibition motrice de type *Stop-signal task* environ une semaine avant et après leur entraînement en NF.

L'hypothèse principale de cette étude stipulait que l'amélioration des capacités d'inhibition motrice chez les enfants du groupe expérimental, contrairement aux enfants du groupe placebo, serait accompagnée par une normalisation de l'activité électrophysiologique associée aux essais d'inhibition réussis, à savoir une augmentation de l'aire sous la courbe de la composante N200 lors des essais Nogo réussis.

Chapitre 2

Article n^o 1

Effects of neurofeedback training on inhibitory capacities in ADHD children: A single-blind, randomized, placebo-controlled study

Elisabeth Perreau-Linck, Nadia Lessard, Johanne Lévesque, & Mario Beauregard. (accepté). Effects of neurofeedback training on inhibitory capacities in ADHD children: A single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Neurotherapy*.

Abstract

Background: Studies performed during the last decades suggest that neurofeedback (NF) training can effectively reduce symptomatology in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Yet, questions remain concerning specific effects of NF training in ADHD children since these studies did not use a randomized, placebo-controlled, approach. To address this issue, such an approach was used in the present study to measure the impact of NF training on inhibitory capacities. *Methods:* Nine ADHD children (with no comorbidity), aged 8 to 13 years, were randomly assigned to either an experimental group (n = 5) or a placebo group (n = 4). For both groups, training protocols comprised 40 one-hour sessions (20 meetings of two sessions each). SMR/Theta training was used in the experimental group. Pre-recorded sessions of the first author's EEG activity were used in the placebo group. Pre- and post-training assessments consisted of the Conners' Parent Rating Scales (CPRS-R) and neuropsychological tests. A multiple case study strategy was applied for data analysis using a Reliable Change Index (RCI) when applicable. *Results:* One Experimental subject was a drop-out and one Placebo subject had to be discontinued due to adverse effects. The latter subject accepted to undergo post-training evaluations; hence an Intention-To-Treat analysis was performed on this subject's data. Remaining subjects showed significant improvements on the CPRS-R. Improvements were measured on the Variability measure of the CPT-II consistently across the placebo group and on the Inhibition Condition of the Stroop Task for all but one placebo subject. The same trend was found for the Inhibition/Switching Condition (Stroop Task) across the experimental group (n=4). *Conclusions:* The small sample size precludes from evaluating

specific neurofeedback effects. Still, the presence of placebo responses suggests that other factors, such as motivation or expectations, might contribute to the outcome of NF training in children with ADHD.

Key words: single-blind, randomized, placebo-controlled study, neurofeedback, ADHD, inhibition, motivation.

Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder behaviorally diagnosed from a psychiatric perspective. In its latest clinical view, ADHD is defined along two distinct but correlated dimensions of symptoms, *inattention* and *hyperactivity-impulsivity* (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000). The exact causes of the disorder remain unclear but researchers agree upon a multifactorial etiology comprising neurobiological and neuropsychological facets, and resulting in fronto-striatal dysfunction associated with deficits in executive functioning (Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 2001; Dursten, 2003; Himmelstein, Newcorn, & Halperin, 2000; Willis & Weiler, 2005).

The prevalence of ADHD is estimated around 3-7% (APA, 2000) and a recent meta-analysis showed this disorder to be worldwide (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). Often accompanied in children and adolescents by a string of impairments in social adjustment and academic achievement, ADHD persists in adulthood (Barkley, 1997). It is noteworthy that ADHD adults are at high risk of developing antisocial, addictive, mood and/or anxiety disorders (Biederman, Monuteaux, Mick, Spencer, Wilens, Silva et al., 2006).

Psychostimulant medications currently constitute the mainstream treatment of ADHD (Abikoff, Hechtman, Klein, Weiss, Fleiss, Etcovitch et al., 2004; Swanson, Arnold, Kraemer, Hechtman, Molina, Hinshaw et al. 2008a & b). Nevertheless, a number of moderators (i.e., age, sex, co-morbid disorder) and mediators (i.e., acceptance and/or attendance to treatment) have been shown to attenuate medication effects over time (MTA

Cooperative Group, 1999). Furthermore, up to 30% of individuals with ADHD do not respond to psychostimulant drugs (Conners, 2002; Wagner, 2002).

Neurofeedback (NF) is an operant conditioning procedure whereby an individual learns to self-regulate the electrical activity of his/her own brain. Initially developed as a treatment intervention for pathologies with underlying EEG dysfunctions such as epilepsy (Serman & Enger, 2006), NF is also used as a training tool to enhance specific cognitive states required in high-performance situations (Egner & Gruzelier, 2003; Landers, Petruzzello, Salazar, Crews, Kubitz, Gannon et al., 1991).

EEG activity of ADHD children differs significantly from that of the normal population, with profiles showing deviations in slow wave or fast wave activity, mainly over centro-frontal regions (Chabot & Serfontein, 1996; Snyder & Hall, 2006). Regarding this issue, Clarke and colleagues (2001) found three distinct EEG clusters of children with ADHD. These clusters were characterized by (a) increased slow wave activity and deficiencies of fast wave, (b) increased high amplitude theta with deficiencies of beta activity, and (c) excessive beta. These findings indicate that children with ADHD do not constitute a homogenous group in EEG profile terms.

NF training in ADHD seeks to normalize aberrant EEG activity. Lubar and Shouse (1976) were the first to report behavioral improvements following EEG biofeedback in a hyperkinetic child. The NF protocol used by Lubar and Shouse (1976), which was based on training conditioned increases of the sensorimotor rhythm (SMR; 12-14Hz), led to a reduction of hyperactivity. Subsequently, other investigators developed new NF protocols aimed at reducing both hyperactivity-impulsivity and inattention in ADHD children

(Drechsler, Straub, Doehnert, Heinrich, Steinhausen, & Brandeis, 2007; Heinrich, Gevensleben, Freisleder, Moll, & Rothenberger, 2004; Leins, Goth, Hinterberger, Klinger, Rumpf, & Strehl, 2007; Lévesque, Beauregard, & Mensour, 2006; Linden, Habib, & Radojevic, 1996; Lubar & Lubar, 1984; Lubar, Swartwood, Swartwood, & O'Donnell, 1995; Rossiter, 2004; Thompson & Thompson, 1998).

Despite the clinical success reported in these studies, NF has been disregarded as a potential treatment for ADHD for nearly three decades. Methodological flaws (e.g., small sample sizes, lack of control group or subject randomization, absence of blindness of subjects, parents and NF trainers, heterogeneity of the subjects) are mostly responsible for this state of affairs (Loo & Barkley, 2005; Leins et al., 2007). However, NF is gaining interest with accumulating controlled and/or randomized studies showing positive outcomes on ADHD symptomatology. In keeping with this, a recent meta-analysis concluded upon NF efficacy and specificity as a treatment for ADHD, with a large effect size for inattention and impulsivity and a medium effect size for hyperactivity (Arns, de Ridder, Strehl, Breteler, & Coenen, 2009).

Of particular interest is the recent work by Gevensleben and colleagues (Gevensleben, Holl, Albrecht, Vogel, Schlamp, Kratz et al., 2009). This research team carried out a randomized controlled clinical trial involving sufficient subjects to gain adequate statistical power. Subjects were assigned either to a combined Theta/Beta and slow cortical potential NF training or a computerized attention skills training. Groups were as equivalent as possible in regards to the meta-cognitive regulation strategies applied, parental expectations and attitudes towards training. Treatment efficacy was assumed based on a greater

improvement on behavioral rating scales (parents and teachers). Yet, as underlined by Gevensleben et al. (2009), unspecific training effects could have been at play due to the absence of a double-blind design and given that the rate of responders in the NF group (52%) was equivocal. While this study undeniably suggests clinical superiority of NF over computerized attention skills training, questions remain concerning specific effects of NF training due to the lack of a randomized, placebo-controlled, design (this methodology is considered the "gold" standard to isolate objectively the effects of treatments).

In this context, we decided to use a randomized, placebo-controlled, approach to isolate specific effects of NF training in ADHD children. We hypothesized that the experimental group would show significant improvement of inhibitory capacities compared to the placebo group. Since inhibition deficits in ADHD seem to affect attention and executive functions (Barkley, 1997), we also hypothesized that inhibition capacity improvement would be accompanied by amelioration of attention and executive functioning.

Material and Methods

Subjects

To participate in the study, children had to fulfill DSM-IV criteria for ADHD combined-type with no comorbid disorder (APA, 2000), have an IQ ≥ 90 , and be aged 8 to 12 years. The diagnosis - which was based on a semi-structured interview (Kiddie-SADS; Kaufman, Birmaher, Brent, Rao, Flynn, Moreci et al. 1997), Conners' Parent Rating Scales (CPRS-R:L; Conners, 2001), and neuropsychological tests – was confirmed either by a previous psychiatric or neuropsychological evaluation or by a child neuropsychologist specialized in

pedopsychiatry (N.L). During NF training, subjects had to be medication free. Exclusion criteria were DSM-IV type I disorders, neurological conditions (i.e., epilepsy, dyslexia or learning disorders), and previous NF training.

Initially, inclusion criteria included an abnormal EEG pattern with an increased anterior theta and decreased posterior beta activity as measured by a quantitative electroencephalogram (qEEG), based on Clarke's EEG-defined subtypes of children with ADHD (Clarke et al., 2001). Twenty-one children were recruited. All met the DSM-IV criteria for ADHD based on the Kiddie-SADS but seven children had to be excluded on the basis of their qEEG not being significantly deviant compared to the normal population. Due to time constraints and scarcity of parents interested in the project, inclusion criteria were revisited: the qEEG was less restrictive and a 13 year old boy was enrolled in the study. Thereafter, children with all EEG-defined subtypes were included as long as the NF protocol used was not counter-indicated, as confirmed by a BCIA-certified NF practitioner and clinical neuropsychologist (J.L). All participating children showed increased anterior theta and decreased posterior beta activity, as measured by frequency analysis compared to a normative database (NeuroGuide 2.4; Applied Neuroscience Inc.).

In all, nine subjects fulfilled the inclusion criteria. Subjects were randomly assigned to an experimental NF training group (n=5) or a placebo group (n=4). Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the participating children. The study, which was approved by the ethics research committees of the Faculté des Arts et Sciences – Université de Montréal, Hôpital Sainte-Justine and Laval's School Board, was conducted according to

the declaration of Helsinki. Parents gave a written informed consent and were thoroughly explained the study design. Children were also asked for assent.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the participating subjects

	Experimental Group					Placebo group			
	ES1	ES2	ES3	ES4	ES5	PS1	PS2	PS3	PS4
Age	09:01	11:07	13:02	09:03	11:03	12:08	09:03	08:04	11:09
Gender	M	M	M	F	M	M	M	M	M
FSIQ	115	102	125	108	113	128	116	109	114
Treatment	MPH	MPH	MPH	MPH	MPH	AMP	N/A	MPH	N/A

FSIQ=Full Scale Intelligence Quotient; ES= Experimental Subject; PS= Placebo Subject; M= Male; F=Female; MPH= Methylphenidate; AMP= Amphetamine; N/A=not applicable.

Study Design

NF training sessions were supervised by trainers blind to subject's condition. Pre- and post-neuropsychological testing was performed by the first author (É. P-L), who was not blind regarding subject's condition (a randomized, single-blind, placebo-controlled design was thus used in this study). Protocols for the experimental and placebo groups were designed to be as similar as possible. These training protocols comprised 40 one-hour sessions (20 meetings of two sessions each, with a short break in between two consecutive sessions). Subjects were seen three times per week for seven to nine weeks at the Department of Psychology, Université de Montréal. Most training took place during summer vacation (to minimize potential negative effects of stopping psychostimulant medications on academic achievement). A maximum of one week delay between two

meetings was allowed during the summer when children were to leave for family vacations. For each subject, training sessions were held at the same times during the day. Parents were not allowed access to the training room and did not get feedback on their child's progress. Members of the placebo group were offered to undertake NF training once the study was completed.

Neuropsychology Tests

For both groups of subjects, neuropsychological tests were administered at most two weeks prior and after NF training. Full scale IQs were estimated using the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI; 1999 American norms). A range of tests were selected to measure specific cognitive abilities known to be affected in ADHD-combined type, namely attention, motor inhibition, working memory and planning (Nigg, 2005). Tests evaluating capacities beyond motor inhibition were deemed relevant since inhibitory deficits in ADHD are thought to affect attention and executive functions (Barkley, 1997).

The following tests were administered: Conners CPT-II (Conners, 2002); Digit and Spatial Span (WISC-III-PI; Kaplan, Fein, Kramer, Delis & Morris, 1999); Verbal Fluency and Color Word Interference test (D-KEFS; Delis, Kaplan & Kramer, 2001); Key Search, Zoo Map (version 1 and 2) and Six Part test (BADs-C; Emslie, Wilson, Burden, Nimmo-Smith & Wilson, 2003); Bells and Mesulam's Cancellation task; Child CAT (Brown-Peterson); the complete battery of the TEA-ch (except Code Transmission) (Manly, Robertson, Anderson & Nimmo-Smith, 1999); and D2 (Brickenkamp & Zillmer, 1998).

Training

Experimental Group

NF training was based on a protocol initially developed by Lubar & Lubar (1984), adapted by Thompson & Thompson (1998), and applied by Lévesque et al. (2006). SMR/Theta training over the right motor cortex (C4 electrode placement in the 10/20 system) has been shown to produce a decrease in impulsivity symptoms (Egner & Gruzelier, 2004; Lubar & Shouse, 1976). Therefore, SMR/Theta training was used throughout treatment in order to control for a potential confounding variable associated to combined frequency protocols (e.g., SMR/Theta followed by Beta/Theta).

NF training was provided using the Biograph Infiniti software with ProComp2 Legacy Suite (Thought Technology Ltd, Montreal, Canada). Training sessions took place on an individual basis. Each session comprised about 30 min of NF. The remaining time concerned installing the sensors and coaching (i.e., requesting immobility and attention, providing positive reinforcing). The duration of the NF blocks increased from 3 min at the beginning of training to 5 min by mid-training. The same duration was kept for the rest of training.

EEG was recorded from C4, with reference placed on the left earlobe and ground on the right earlobe. A sampling rate of 128Hz with 2-s epochs was used. Skin impedance was less than 5 k Ω . Theta band was set at 4-8Hz and SMR at 12-15Hz.

At the beginning of each training session, a one minute recording was used to adjust thresholds to facilitate the occurrence of rewarded behavior. Mean SMR level was decreased by 0,5 microvolt and mean theta level increased by 1 microvolt to augment the

probability of generating activity beyond the requested threshold (i.e., above the SMR and below the Theta thresholds). The goal of the NF training was to decrease Theta activity (represented by a histogram to the left of the screen) to generate an auditory reward, while at the same time increase SMR activity (represented by an animation in the middle of the screen) to produce a visual reward.

No explicit instructions were given to the subjects on how to self-regulate brain activity to achieve desired rewards. Nevertheless, they were told to concentrate, inhibit motor actions (i.e., fidgeting) and explore appropriate ways of controlling their brain activity. A positive approach was systematically used toward the subjects and a point like reward schedule was applied; one point for adequate behavior and one point for an improved mean frequency as compared to the threshold (determined at the beginning of each NF session) was given at the end of every NF block (e.g. mean Theta amplitude of 12 when the threshold was at 13). A total of 100 points were required to win a prize (a toy, worth one dollar, chosen according to the child's interests).

Trainers were volunteer undergraduate students. Each subject was trained by a maximum of two trainers. The trainers could only train subjects belonging to the same group (experimental or placebo).

Placebo Group

The NF training protocol used for the placebo group was identical to that utilized in the experimental group except for the origin of the brain activity displayed on the computer screen. Placebo group trainers presented 40 pre-recorded sessions to the subjects. These

pre-recorded sessions consisted of the first author's EEG activity during various cognitive tasks (e.g., speaking, reading, or writing).

Data Analysis

Stringent inclusion criteria and the presence of a placebo group rendered the recruitment of subjects extremely difficult. Due to a lack of statistical power (the target sample size was 12 for both groups), a *Reliable Change Index* (RCI) was used to analyze post- vs. pre-training changes. Subjects were compared to themselves before and after training with respect to normalized neuropsychological tests. No practice effects could be calculated (since the sample was too small) but were considered minimal due to the minimum four-month delay between the two neuropsychological evaluation sessions.

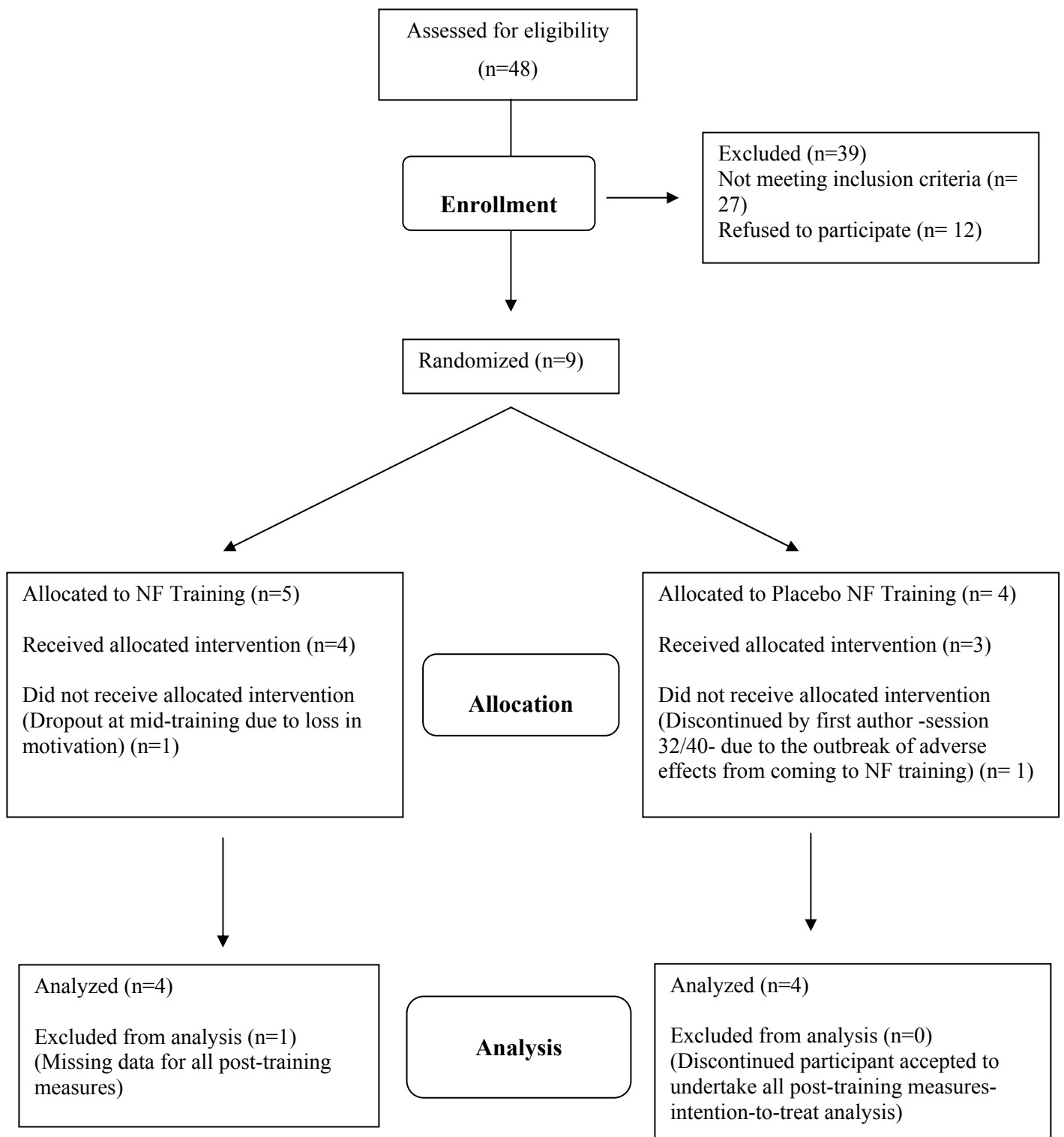
Formulas (1) and (2) from Maassen, Bossema, & Brand (2009) were applied with P_i set at zero and variances, reliability coefficients and/or standard error of measurements taken from test's technical manuals when available. Tests with no adequate measures available were considered from a qualitative point of view. A critical value of ± 1.96 ($p < 0.5$) is usually chosen to designate significant reliable change. This critical value can be assimilated to a z score and, hence, represents two standard deviations to the mean, classically established in psychology as the cut-off for pathological conditions. Still, certain conditions can be considered significantly abnormal, even if the two standard deviation criterion is not reached (Hannay & Lezak, 2004). For instance, in the case of the Conners' rating scales, clinical relevance is suggested at 1.5 standard deviations (Conners, 2001).

Given this, neuropsychological changes were considered significant using a 1.5 standard deviation criterion.

Results

One subject of the Experimental group was a dropout due to loss in motivation (ES5) and one member of the placebo group had to be discontinued by the first author (session 32/40) due to the outbreak over a week of adverse effects from coming to NF training (PS3) (e.g., stomach pain and refusal to cooperate accompanied by a lot of crying). The latter accepted to undergo post-training evaluations; hence an Intention-To-Treat analysis was performed on this subject's data. Figure 1 represents the participant flow diagram recommended by the CONSORT Statement (Moher, Schulz, & Altman, 2001).

One subject had to stay on medication during the experiment since his NF training took place during the academic year. His medication regimen was methylphenidate extended-release that he always took at breakfast. He came to NF training between 8am and 10am before taking his medication of the day, therefore he was considered off medication since the amount of medication in system is negligible and far from clinical efficacy at 24h post medication intake (Biedermann, 2002; Quinn, Bode, Reiz, Donnelly & Darke, 2007). During the final debriefing, all parents, but one who refused to come, denied knowing to which group their child belonged.

Figure 1. Participant Flow Diagram

Conners' Parent Rating Scales (CPRS-R: L)

RCI for each scale of the questionnaire was calculated using the CPRS-R: L technical manual's standard error of measurement according to sex and age. Table 2 shows RCIs obtained per scale and per participant, with values representing standard-deviation scores of the difference pre-post training (i.e. $\text{value} \geq |1.5|$ suggests a significant difference). Differential individual patterns of change emerged across the two groups, ranging from change occurring on all scales (Subject PS1) to change occurring on one scale (Subject ES3). All but one subject in the placebo group showed an improvement on the Hyperactivity dimension, suggesting that participating in the study, regardless of group, decreased hyperactive behavior according to parental ratings. The latter subject, which is the participant who had to be discontinued from the study, demonstrated a significant deterioration on various scales post-training. This suggests that his mother's ratings reflected the behavioral resultant of his adverse effects of coming to NF training. Overall, more improvement was noted across scales in the placebo group.

Table 2. Reliable Change Index values of relevant improved scales on the Conners' Parent Rating Scale Revised Long version (CPRS-R:L).

	Experimental Group				Placebo group			
	ES1	ES2	ES3	ES4	PS1	PS2	PS3	PS4
Oppositional	-3.40	-0.42	0.45	-3.30	-6.32	-5.52	2.22	-4.25
Cognitive								
Problems/Inattention	-1.35	-2.03	0.33	-6.37	-2.67	-3.38	0.00	-4.06
Hyperactivity	-2.34	-2.34	-1.62	-5.22	-6.46	-2.34	1.82	-2.81
Restless-Impulsive CGI	-1.96	-0.49	-0.50	-3.90	-4.99	-1.47	1.46	-4.41
Total CGI	-1.91	-0.38	-0.40	-4.69	-4.38	-1.52	2.28	-4.19
Inattention DSM-IV	-0.44	-2.20	0.92	-6.92	-3.20	-3.52	1.33	-3.52
Hyperactive-Impulsive								
DSM-IV	-1.78	-1.78	-0.95	-5.19	-6.63	-1.78	0.88	-3.57
Total ADHD DSM-IV	-1.44	-2.59	0.00	-8.00	-6.21	-3.45	1.77	-4.60

Bold =significant reliable change of at least 1.5 standard-deviation as an improvement of behavior; CGI = Conners' Global Index; DSM = Diagnostic Statistic Manual.

Neuropsychological Tests

RCIs were calculated using technical manual's standard error of measurement according to sex and age for Conners CPT-II (Conners, 2002), age for Digit and Spatial Span and Verbal Fluency and Color Word Interference test (D-KEFS; Delis et al., 2001), and variances and reliability coefficients for Key Search, Zoo Map (version 1 and 2) and Six

Part test (BADs-C; Emslie et al., 2003). Table 3 and 4 show RCIs obtained per scale or test and per participant, with values representing standard-deviation scores of the difference pre-post training (i.e. value $\geq |1.5|$ suggests a significant difference). The great variability in RCI values can be explained either by the magnitude of change in the subject's raw scores pre vs. post training (e.g. CPT-II Variability Scale- PS2: pre=80.46 vs. post=8.3; ES2: pre=39.13 vs. post=7.31), or by the normative standard error of measurement (SEM) that varies according to specific scales (e.g. CPT-II Variability Scale: SEM=0.5 vs. CPT-II Hit Reaction Time: SEM=49.53). For the remaining neuropsychological tests, RCIs could not be computed due to a lack of sufficient technical information concerning the tests.

All subjects showed change on at least one measure, with equivalent change occurring in both groups. Improvement on the Variability measure (CPT-II) was measured across the placebo group and on the Inhibition Condition of the Stroop Task for 3 of the 4 placebo subjects. The same trend was found for the Inhibition/Switching Condition (Stroop Task) across the experimental group. No change was measured on Digit and Spatial Span or the BADs-c's Zoo Maps and Six Part tests (see Table 4).

Table 3. Reliable Change Index values of improved scales of the Conners' Continuous Performance Tests (CPT-II)

	Experimental Group				Placebo group			
	ES1	ES2	ES3	ES4	PS1	PS2	PS3	PS4
Omissions	-4.77	-0.73	-6.65	-12.06	-5.25	-0.79	5.16	1.47
Hit Reaction Time								
Standard Error	0.57	-1.30	0.43	1.57	-0.88	-2.97	-2.09	-0.10
Variability	1.43	-43.27	-13.30	14.70	-29.65	-102.05	-62.71	-2.86
Detectability (d')	0.47	3.84	12.02	0.00	-0.82	6.72	4.24	0.51

Bold=significant reliable change of at least 1.5 standard-deviation as an improvement of behavior.

Table 4. Reliable Change Index values of improved neuropsychological tests

	Experimental Group				Placebo group			
	ES1	ES2	ES3	ES4	PS1	PS2	PS3	PS4
<i>Verbal Fluency</i>								
Condition 1: Letter	-0.44	2.87	5.94	-1.75	0.99	1.75	3.35	-0.48
Condition 2: Category	0.00	1.09	-1.61	-4.24	3.56	4.24	-0.75	1.09
<i>Stroop</i>								
Condition 3: Inhibition	-10.35	1.72	-0.43	-13.37	1.72	-7.33	-9.05	-2.16
Condition 4:								
Inhibition/Switching	-3.87	-2.39	-1.84	-4.79	0.18	-3.68	0.18	0.00
<i>BADS-c</i>								
Key Search	0.00	0.23	-0.94	0.23	0.94	2.11	2.11	0.00

Bold =significant reliable change of at least 1.5 standard-deviation as an improvement of behavior.
 BADS-c = Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome-Children.

Qualitative appreciation of the direction of change on neuropsychological tests for which RCIs could not be calculated suggested that all subjects improved on a cancellation task (i.e., fewer omissions; experimental group (EG): range= 1-5; placebo group (PG): range= 1-9), while all but one subject in the placebo group had better scores on the Brown-Peterson (i.e. increased number of total correct answers: EG: range= 2-9; PG: range= 4-11) and Sky Search attention component (i.e. increased scale score; EG: range= 1-5; PG: range= 1-4). All but one subject in the experimental group showed better scores for the total number of errors (commission and omissions) on the D2 test (i.e. fewer errors; EG: range= 5-15; PG: range= 3-10).

NF Training Point Schedule

On average, subjects in the experimental group received 11.14 /12 (± 0.87) points per session across the 40 sessions of training while subjects in the placebo group received 9.9/12 (± 1.15) points per session.

Qualitative Observations

Subjects and/or parents were asked to evaluate motivation levels to train, to participate in the study, and their belief in NF training on a Likert-like scale ranging from 0 (“not at all”) to 10 (“a lot”) (see Table 5). Subject’s motivation to NF training was equivalent in both groups (mean \pm sd: EG= 6.87 \pm 2.93, PG= 6.25 \pm 2.98) while parental rating of motivation for training and belief in NF were higher in the placebo group (motivation: EG=7 \pm 1.73; PG=9 \pm 1.41, belief in NF effect: EG=7 \pm 1; PG=8 \pm 0, belief in child’s brain change:

EG=4±1.7; PG= 8±0). All the parents of the participating subjects accepted to enter the study because they were seeking an alternative approach to medication. Parental support was quite different across subjects, ranging from what appeared as limited (i.e. parents dropping child at training or child coming alone; no involvement expressed) to as strong and constant (i.e. across the entire NF training parents valued the presence and the efforts of the child; family organization revolved around the NF session).

Table 5. Subjective evaluation of child and parent motivation for training and parent belief in NF training on a Likert-like scale

	Experimental group				Placebo group			
	ES1	ES2	ES3	ES4	PS1	PS2	PS3	PS4
<i>Subject's motivation ratings</i>								
Beginning	5	7.5	9	4	10	n/a	n/a	3
End	10	7.5	2	10	7	n/a	n/a	7
<i>Parent's ratings</i>								
Motivation for training	8	n/a	8	5	10	n/a	n/a	8
Belief in the effect of NF training	6	n/a	7	8	8	n/a	n/a	8
Belief in child's brain change following NF	5	n/a	2	5	8	n/a	n/a	8
Parental support	Constant	Adequate	Limited	Adequate	Strong constant	Limited	Strong constant	Fluctuant

Scale range: 0 ("not at all") - 10 ("a lot"); n/a =not available.

Discussion

In this study, a randomized, single-blind, placebo-controlled approach was used to isolate specific effects of NF training in ADHD children. Our primary hypothesis stated that the experimental group would show significant improvements of inhibitory capacities compared to the placebo group. According to our secondary hypothesis, inhibition capacity improvements would be accompanied by amelioration of attention and executive functioning in the experimental group relative to the placebo group.

With regards to inhibitory capacities, on the CPRS-R: L all but one subject in the placebo group showed improved hyperactivity behavior, while no specific improvement was noted across group on inhibition measure of the CPT-II. As for the Stroop Task, improvement was found on the Inhibition/Switching Condition for the experimental group and on the Inhibition Condition for the placebo group. Yet, the small sample size of the study could not enable a complete adequate testing of afore mentioned hypothesis. Nevertheless, these results preclude the rejection of the null hypothesis since significant improvements have been measured in both groups.

Changes in the Experimental Group

The improvement in inhibition capacities as a consequence of NF training is consistent with the results of a number of previous studies (Drechsler et al., 2007; Heinrich et al., 2004; Leins et al., 2007; Lévesque et al., 2006; Linden et al., 1996; Lubar & Lubar, 1984; Lubar et al., 1995; Rossiter, 2002; Thompson & Thompson, 1998). Moreover, in line with our secondary hypothesis, amelioration was measured with respect to attention measures.

For instance, a reduction in the number of omissions in the CPT-II was noted along with improvement on tests measuring executive functions (e.g., Letter Condition and/or Category Condition for the Verbal Fluency test, working memory for Digit Span and Spatial Span). These results suggest that NF training of specific EEG frequency bands can lead to cognitive enhancement.

Changes in the Placebo Group

In the placebo group, significant improvement was noted on the Hyperactivity scale of the CPRS-R: L as well as the Variability measure (CPT-II) and the Inhibition Condition of the Stroop Task. The amelioration in inhibition capacity in both groups of subjects suggests that improvement in ADHD symptomatology may be related to factors other than self-regulation of selective EEG frequency bands. For instance, subject's characteristics, such as high intellectual functioning (e.g., PS1), or behavioral constraint (e.g., having to be attentive two hours in a row for 20 sessions) might be sufficient to increase attentional capacities.

Alternatively, the results of the neuroimaging studies of placebo effect demonstrate that beliefs and expectations can markedly modulate neurophysiological activity in brain regions involved in various mental functions, including cognition (Beauregard, 2007). It thus appears conceivable that the placebo treatment led to changes in the subject's brain activity that accompanied cognitive enhancement measured on the CPT-II and Stroop Task. Furthermore, parents' belief in the effect of NF training and perception of child's brain

changed activity was higher in the placebo group. This possibly decreased between group differences on the Conners questionnaire.

Motivation as a Key Factor in NF Training?

Motivation (intrinsic and extrinsic) may be a key factor in NF training. Various lines of evidence indicate that dopamine is crucially involved in both ADHD and motivation (Nieouillon & Coquerel, 2003). Interestingly, motivation to perform on a task has been shown to positively correlate with inhibitory capacities (Carlson & Tamm, 2000). These findings suggest that motivation probably influences to a considerable extent the outcome of NF training. In this regard, the case of PS1 is particularly interesting. His motivation to train was the highest of all participants. Likewise, his father's motivation to participate in the project was considerable. PS1 was exceptionally applied at finding adequate self-regulation strategies. During post-study debriefing, his father mentioned how much PS1 had benefited from the training and emphasized the fact that his son was able to go to school off medication. This case also supports the view held by Drechsler et al. (2007) that parental support may represent one of the crucial variables at play during NF training.

Limitations of the Study

Applying stringent methodological criteria, we sought to recruit "pure" cases of ADHD children displaying increased anterior theta and decreased posterior beta activity. Initially, 21 children were recruited. All these children met the DSM-IV criteria for ADHD based on the Kiddie-SADS but seven had to be excluded since their QEEG did not appear abnormal

as compared to a normative database. In addition, parents' initial enthusiasm dampened considerably when they realized that their child had a 50% chance of being assigned to a placebo group (even if a conventional NF training was offered once the study was completed). These problems largely explain the small sample size in this study. The use of a multi-centric approach with an alternative design, such as using time series, medicated subjects or even medication non-responders, could circumvent such a limitation.

In other respects, the first author (É. P-L), who administered pre- and post-training the CPRS-R: L and the neuropsychological tests, was not blind regarding subject's condition. This represents a potential confounding variable since she could have overestimated either group's performance post-training. Nevertheless, the use of objective standardized neuropsychological tests administered according to their respective manuals should have minimized such potential confound.

Another limitation concerns the use of volunteer undergraduate students as NF trainers. These trainers had minimal training in operant condition and NF. Since we cannot assume that the trainers interacted the same way as licensed professionals with years of NF training, it is conceivable that this lack of experience might be partially responsible for the lack of difference between groups.

Finally, the considerable amount of reward points received by the members of the placebo group might have diminished the difference of effect size between groups with respect to the improvement of inhibitory capacities associated with NF training. Yet, rewarding substantially subjects in the placebo group was necessary to minimize the

development of a state of learned helplessness in these individuals who were faced with the impossibility to adequately control mock brain activity.

Conclusion

The results of this preliminary study suggest that factors such as motivation, expectations and parental support might contribute to the outcome of NF training in children with ADHD. This conclusion, however, should be considered cautiously given the small sample size for this study.

Acknowledgments: The present study was funded by the International Society for Neurofeedback and Research (ISNR). The authors want to thank Vanessa Destrempe, Maxime Doyon, Ariane Jacob-Lessard, Geneviève Mignault, Gaëlle Piché and Lina Ritvisay for being such devoted volunteer trainers, and Laurence Fortier for helping out with the recruitment. We also wish to thank Thought Technology for lending us the neurofeedback equipment. Last but not least, many thanks to our subjects and their parents for accepting to participate in the study.

References

- Abikoff, H., Hechtman, L., Klein, R.G., Weiss, G., Fleiss, K., Etcovitch, J., et al. (2004). Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(7), 802-811.
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Arns, M., de Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., & Coenen, A. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: The effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: A meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 180-189.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Beauregard, M. (2007). Mind does really matter: Evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Progress in Neurobiology*, 81(4), 218-236.
- Beauregard, M. (2009). Effect of mind on brain activity: Evidence from neuroimaging studies of psychotherapy and placebo effect. *Nord Journal of Psychiatry*, 63(1), 5-16.
- Biederman, J. (2002). Practical considerations in stimulant drug selection for the attention-deficit/hyperactivity disorder patient - efficacy, potency and titration. *Today's Therapeutic Trends*, 20, 311-328.
- Biederman, J., Monuteaux, M.C., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T.E., Silva, J.M., et al. (2006). Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: A controlled 10-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 36(2), 167-179.
- Brickenkamp, R, & Zillmer, E. (1998). The D2 Test of Attention Manuel. Berlin: Hogrefe & Huber Publishing.
- Carlson, C.L. & Tamm, L. (2000). Responsiveness of children with attention deficit-hyperactivity disorder to reward and response cost: Differential impact on performance and motivation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68 (1), 73-83.
- Chabot, R.J., & Serfontein, G. (1996). Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry*, 40(10), 951-963.

- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, *112* (11), 2098-2105.
- Conners, C.K. (2002). Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Attention Disorder*, *6*, S17-30.
- Conners, C.K. (2002). CPT-II, Continuous Performance Test II. Toronto, On: Multi-Health Systems Inc.
- Conners, C.K. (2001). Conners' Rating Scales-Revised. Toronto, On: Multi-Health Systems Inc.
- Conners, C.K., Sitarenios, G., Parker, J.D., & Epstein, J.N. (1998). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *26*(4), 257-268.
- Delis, D., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). Delis-Kalpan Executive Function System Examiner's Manual. San Antonio, Tx: Harcourt Assessment, Inc.
- Drechsler, R., Straub, M., Doehnert, M., Heinrich, H., Steinhausen, H.C., & Brandeis, D. (2007). Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions*, *26*, 3-35.
- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disability Research Reviews*, *9*(3), 184-195.
- Egner, T., & Gruzelier, J.H. (2004). EEG biofeedback of low beta band components: Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, *115*(1), 131-139.
- Egner, T., & Gruzelier, J.H. (2003). Ecological validity of neurofeedback: Modulation of slow wave EEG enhances musical performance. *NeuroReport*, *14*(9), 1221-1224.
- Emslie, H., Wilson, F. C., Burden, V., Nimmo-Smith, I., & Wilson, B.A. (2003). Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome for Children Manual. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Company.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O., et al. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomized controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, *50*(7), 780-789.

- Hannay, J. & Lezak, M. (2004). The Neuropsychological examination: Interpretation. In M. Lezak, D. Howieson & D. Loring (Editors), *Neuropsychological Assessment, 4th Edition*. (pp.133-156). New York, NY: Oxford University Press.
- Heinrich, H., Gevensleben, H., Freisleder, F.J., Moll, G.H., & Rothenberger, A. (2004). Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biological Psychiatry, 55*(7), 772-775.
- Himmelstein, J., Newcorn, J.H., & Halperin, J.M. (2000). The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in Bioscience, 5*, D461-78.
- Kaplan, E., Fein, D., Kramer, J., Delis, D. & Morris, R. (1999). WISC-III-PI Manual. San Antonio, Tx: Harcourt Assessment, Inc.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., et al. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 36*(7), 980-988.
- Landers, D.M., Petruzzello, S.J., Salazar, W., Crews, D.J., Kubitz, K.A., Gannon, T.L. et al. (1991). The influence of electrocortical biofeedback on performance in pre-elite archers. *Medicine & Science in Sports & Exercise, 23*(1), 123-129.
- Leins, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N., Strehl, U. (2007). Neurofeedback for children with ADHD: A comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Applied Psychophysiology & Biofeedback, 32*(2), 73-88.
- Linden, M., Habib, T., & Radojevic, V. (1996). A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Biofeedback & Self Regulation, 21*(1), 35-49. Erratum in: 1996, 21(3), 297.
- Loo, S.K., & Barkley, R.A. (2005). Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. *Applied Neuropsychology, 12*(2), 64-76.
- Lubar, J.F., Swartwood, M.O., Swartwood, J.N., & O'Donnell, P.H. (1995). Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback & Self Regulation, 20*(1), 83-99.
- Lubar, J.F., & Shouse, M.N. (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): A preliminary report. *Biofeedback & Self Regulation, 1*(3), 293-306.

- Lubar, J.O., & Lubar, J.F. (1984). Electroencephalographic biofeedback of SMR and beta for treatment of attention deficit disorders in a clinical setting. *Biofeedback & Self Regulation*, 9(1), 1-23.
- Lévesque, J., Beaugard, M., & Mensour, B. (2006). Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 394(3), 216-221.
- Maassen, G.H., Bossema, E., & Brand, N. (2009). Reliable change and practice effects: Outcomes of various indices compared. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(3), 339-352.
- Manly, T., Robertson, I.H., Anderson, V., & Nimmo-Smith, I. (1999). TEA-CH: The Test of Everyday Attention for Children Manual. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company Limited.
- Moher, D., Schulz, K.F., & Altman, D.G. (2001). The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 357(9263), 1191-1194.
- Nieoullon, A., & Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Current Opinion Neurology*, 16 Suppl 2, S3-9.
- Nigg, J.T. (2005). Neuropsychological theory and findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1424-1435.
- Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J., & Rohde, L.A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Quinn, D., Bode, T., Reiz, J., Donnelly, G.A.E. & Darke, A. (2007). Release methylphenidate and immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 760-766.
- Rossiter, T. (2004). The effectiveness of neurofeedback and stimulant drugs in treating AD/HD: Part I. Review of methodological issues. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 29(2), 95-112.
- Snyder, S.M., & Hall, J.R. (2006). A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(5), 440-455.

- Sterman, M.B., & Egner, T. (2006). Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 31*(1), 21-35.
- Swanson, J., Arnold, L.E., Kraemer, H., Hechtman, L., Molina, B., Hinshaw, S., et al; MTA Cooperative Group. (2008)b. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of children with ADHD (MTA): Part II: supporting details. *Journal of Attention Disorders, 12*(1), 15-43.
- Swanson, J., Arnold, L.E., Kraemer, H., Hechtman, L., Molina, B., Hinshaw, S., et al; MTA Cooperative Group. (2008)a. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment study of Children With ADHD (MTA): part I: Executive summary. *Journal of Attention Disorders, 12*(1), 4-14.
- Thompson, L., & Thompson, M. (1998). Neurofeedback combined with training in metacognitive strategies: Effectiveness in students with ADD. *Applied Psychophysiology & Biofeedback, 23*(4), 243-263.
- Wagner, K.D. (2002). Management of treatment refractory attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Psychopharmacology Bulletin, 36*(1), 130-142.
- Willis, W.G., & Weiler, M.D. (2005). Neural substrates of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: Electroencephalographic and magnetic resonance imaging evidence. *Developmental neuropsychology, 27*(1), 135-182.
- Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: The Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. (1999). *Archives of General Psychiatry, 56*(12), 1088-1096.
- Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (1999). WASI Manuel. San Antonio, Tx: Harcourt Assessment, Inc.

Chapitre 3

Article n° 2

**Electrophysiological effects of SMR/Theta Neurofeedback in ADHD
children on successful inhibition during a stop-task:
A double-blind, randomized, placebo-controlled multiple case study**

Elisabeth Perreau-Linck, Latifa Lazzouni & Mario Beauregard.

Abstract

Background: Studies investigating the use of event-related potential (ERP) markers of attention following neurofeedback (NF) training in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) have shown improvements on these measures. Nevertheless, questions remain concerning specific effects of NF training since these studies did not use rigorous methodology. To address this issue, a randomized, placebo-controlled approach was applied to measure the impact of a NF protocol on ERP markers of motor inhibition in ADHD children. *Methods:* Nine ADHD children (with no comorbidity) aged 8 to 13 years were randomly assigned to either an experimental group (n = 5) or a placebo group (n = 4). For both groups, training protocols comprised 40 one-hour sessions (20 meetings of two sessions each). A Sensory-Motor Rhythm training (SMR/Theta) was employed in the experimental group while pre-recorded sessions of the first author's EEG activity were presented to the placebo group. Pre- and post-training assessments consisted of the Conners' Parent Rating Scales (CPRS-R) and ERPs during a Stop-Signal Task (SST). A multiple case study strategy was applied for data analysis using a Reliable Change Index (RCI) and repeated measure ANOVA where applicable. *Results:* One member of the experimental group was a drop-out and one member of the placebo group had to discontinue due to problems associated with coming to NF training. Statistical analysis performed on the available data revealed no significant effect of NF training on ERP components. Furthermore, behavioral data revealed qualitative improvements on attention (accuracy, reaction time and reaction time variability) and inhibition measures in members of either group. *Conclusion:* The small sample size precludes from evaluating specific NF

effects. Improvement on behavioral measures could be due to factors unrelated to NF training.

Key words: double-blind, randomized, placebo-controlled study, neurofeedback, ADHD, inhibition, ERP.

Introduction

Neurofeedback (NF) is an operant conditioning procedure in which individuals learn to gain self-control over their brain activity (usually measured with electroencephalography [EEG]) (Serman & Enger, 2006). Measures representing brain activity are converted into visual or acoustic signals which are continuously feedback in real-time. Changes that are made in the desired direction are rewarded, i.e. positively reinforced (Heinrich, Gevensleben, & Strehl, 2007). Initially developed as a treatment for pathologies with underlying EEG dysfunctions such as epilepsy, NF is now established as a training intervention to enhance cognitive states required in high performing situations (Gruzelier, Egner & Vernon, 2006).

The use of NF when treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) was first pioneered by Lubar and Shouse (1976), following results of animal research indicating a positive correlation between sensorimotor rhythm (SMR; 12-14Hz) and immobility (Howe & Serman, 1972; Serman & Wyrwicka, 1967). The aim is to reduce overt hyperactive behaviors in ADHD. Subsequent clinicians and researchers refined treatment protocols and developed interventions to address ADHD symptomatology incorporating specific frequency conditioning to reduce hyperactive-impulsive symptoms and enhance attention (Drechsler, Straub, Doehnert, Heinrich, Steinhausen, & Brandeis, 2007; Heinrich, Gevensleben, Freisleder, Moll, & Rothenberger, 2004; Leins, Goth, Hinterberger, Klinger, Rumpf, & Strehl, 2007; Lévesque, Beauregard, & Mensour, 2006; Linden, Habib, & Radojevic, 1996; Lubar & Lubar, 1984; Lubar, Swartwood, Swartwood, & O'Donnell, 1995; Rossiter, 2004; Thompson & Thompson, 1998).

EEG studies demonstrating abnormal brain activity in ADHD children further support the relevance of NF as a treatment tool. EEG activity of such children differ significantly from that of the normal population, with profiles showing a deviation (increase and/or decrease) in slow wave or fast wave activity, mainly over centro-frontal regions (Chabot & Serfontein, 1996; Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 2001; Snyder & Hall, 2006). The rationale for using NF with ADHD children is therefore to aim at normalizing EEG activity by conditioning specific abnormal frequency bands.

Despite the abundant research in NF constantly showing a positive outcome of NF training, skepticism remains concerning the efficacy of NF due to methodological flaws. These include small sample sizes, lack of control group or participant randomization, absence of blindness of participants, parents and NF trainers, heterogeneity of the participants or confounding of treatments in the NF group (Loo & Barkley, 2005; Leins, et al., 2007). In an effort to empirically validate NF as an efficacious clinical tool, controlled studies have recently been conducted using ADHD as a model (Drechsler, et al, 2007; Gevensleben, et al., 2009).

Treatment effects in these controlled studies were validated using behavioral questionnaires and neuropsychological tests. Still, NF training is aimed at modifying brain activity in relation to specific protocols (e.g., increasing SMR activity to increase inhibition capacities). Therefore, this procedure should also be evaluated via its effect on brain activity using tailored tasks, such as motor inhibition task following SMR protocol training. To do so, event related potentials (ERPs) appear to be the measure of choice since it aims at investigating electrical brain activity generated specifically by controlled cognitive

conditions (Luck, 2005). In this context, ERP paradigms have been used to study NF training effects in normal adults (Enger and Gruzelier, 2001; 2004) and ADHD children (Kropotov, Grin-Yatsenko, Ponomarev, Chutko, Yakovenko & Nikishena, 2005). Such ERP paradigms have revealed significant increases in ERP markers of attention following NF training. Still, since these results were obtained in the absence of adequate control groups (e.g., placebo), questions remain concerning the effects of NF training.

Traditionally, motor inhibitory control is evaluated via “Go/Nogo” tasks, such as continuous performance tests (CPT) or Stop-signal tasks (SST) in which participants occasionally have to inhibit an ongoing response (Johnstone, Dimoska, Smith, Barry, Pleffer, Chiswick et al., 2007). While CPT tasks tend to measure conflict monitoring between two possible responses (i.e., motor response or response abstinence) (Donkers & van Boxtel, 2004), SST are deemed efficient in probing motor inhibition per se (Kok, Ramautar, De Ruiter, Band & Ridderinkhof, 2004; Ramautar, Kok, & Ridderinkhof, 2006; Schmajuk, Liotti, Busse & Woldorff, 2006). SST trigger specific EEG markers associated with successful motor inhibition around 200 ms following the stop-signal (i.e., a N200 component) and this particular component shows greater amplitude at a fronto-central distribution when compared to unsuccessful responses (Ramautar, et al, 2006). Furthermore, on successful trials the N200 is followed by a positive ERP component peaking around 300 ms post stop-signal at a central location (Cz) (Kok, et al, 2004).

SSTs are thought to be effective at uncovering deficient response inhibition in ADHD children. Such deficiency is associated with reduced N200 amplitudes in right prefrontal localizations on successful inhibition trials as compared to normal children (Pliszka,

Borcherding, Spratley, Leon & Irick, 1997; Pliszka, Liotti & Woldorff, 2000; Rubia, Cubillo, Smith, Woolley, Heyman, & Brammer, 2009; Tillman, Thorell, Brocki & Bohlin, 2008). Furthermore, ADHD children show slower mean reaction times and greater reaction time variability on Go trials during SST relative to control participants (Alderson, Rapport, & Kofler, 2007; Dimoska, et al., 2003; Schachar & Logan, 1990). Such aberrant responses tend to normalize following methylphenidate intake (Lijffijt, Kenemans, ter Wal, Quik, Kemner, Westenberg, et al. 2005; Pliszka, Liotti, Bailey, Perez Glahn, & Semrud-Clikeman, 2007). Hence, if NF is efficient at reducing ADHD symptomatology, a normalization of specific ERP components noted during SSTs should be measured after NF training.

In this context, we decided to use a randomized, placebo-controlled, approach to probe specific effects of NF training on ERPs associated with motor inhibition in ADHD children during a SST task. We hypothesized that following NF training the experimental group would show significant increases in N200 amplitude on successful trials compared to the placebo group. We also predicted that normalization of inhibition capacity would be accompanied by a reduction of mean reaction time.

Material and methods

Participants

To participate in the study, the children had to fulfill DSM-IV criteria for ADHD combined-type with no comorbid disorder (APA, 2000), have an IQ ≥ 90 , and be aged 8 to 13 years. The diagnosis - which was based on a semi-structured interview (Kiddie-SADS;

Kaufman, Birmaher, Brent, Rao, Flynn, Moreci, et al 1997), Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R:L; Conners, 2001), and neuropsychological tests – was confirmed either by a previous psychiatric or neuropsychological evaluation or by a child neuropsychologist specialized in pedopsychiatry. During the NF training, participants had to be medication free. Exclusion criteria were DSM-IV type I disorders, neurological conditions (e.g., epilepsy, dyslexia or learning disorders), and previous NF training.

Children with all EEG-defined subtypes (Clarke et al., 2001) were included as long as the NF protocol used in training was not counter-indicated, as confirmed by a BCIA-trained NF practitioner and a clinical neuropsychologist. All participating children showed increased anterior theta and decreased posterior beta activity, as measured by frequency analysis compared to a normative database (NeuroGuide 2.4; Applied Neuroscience Inc.).

In all, nine participants fulfilled the inclusion criteria. Participants were randomly assigned to an experimental NF training group (n=5) or a placebo group (n=4). Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the participating children. The study, which was approved by the ethics research committees of the Faculté des Arts et Sciences – University of Montreal, Sainte-Justine Hospital and Laval's School Board, was conducted according to the declaration of Helsinki. Parents gave written informed consent and were thoroughly briefed regarding the study design. In addition, each participant was briefed to a level so as to confirm their consent to take part.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the participating subjects

	Experimental Group					Placebo group			
	ES1	ES2	ES3	ES4	ES5	PS1	PS2	PS3	PS4
Age	09:01	11:07	13:02	09:03	11:03	12:08	09:03	08:04	11:09
Gender	M	M	M	F	M	M	M	M	M
FSIQ	115	102	125	108	113	128	116	109	114
Treatment	MPH	MPH	MPH	MPH	MPH	AMP	N/A	MPH	N/A

FSIQ=Full Scale Intelligence Quotient; ES= Experimental Subject; PS= Placebo Subject; M= Male; F=Female; MPH= Methylphenidate; AMP= Amphetamine; N/A=not applicable.

Behavioral assessment

Participative measure

The Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R:L) was completed in order to evaluate the child's behavior in a natural setting (Conners, 2001). The CPRS-R:L is a 80-item questionnaire which comprises various scales (Oppositional, Cognitive Problems/Inattention, Hyperactivity, Anxious/Shy, Perfectionism, Social Problems, Psychosomatic). This scale has been designed to help assess ADHD-type behaviors. Parents have to indicate the frequency at which statements describing behaviors (e.g., has difficulty completing his/her homework) occurred in the previous month on a 4-point Likert scale (ranging from 0 for *not at all* to 3 *very much true*).

Objective measures

Participants performed a SST (Pliszka et al., 2000) while lying on the bed of a magnetoencephalography (MEG) brain imaging 275 channel system (VSM Medtech, Port Coquitlam, Canada). MEG activity was recorded in a silent and magnetically shielded room. Environmental noise was attenuated using third order noise cancellation algorithms (Vrba and Robinson, 2001). ERP activity was simultaneously recorded through the CTF MEG Software (only the resulting EEG activity is reported in this article).

Go stimuli were white letters A or B presented for 150 ms in the center of a black screen, approximately 85 cm from the participant. Go responses were given via an answer box placed at the dominant hand of the participant, index finger press to the letter A and middle finger press to the letter B. On 25% of the trials, a red letter S representing the Stop signal, to which the participant was instructed not to respond, appeared following a Go stimuli with random stimulus onset asynchrony (SOA) of 200-500ms. The level of inhibition difficulty, hence the SOA time presentation, was adjusted for each run according to the global mean reaction time (GMRT) to the Go stimuli in the preceding block. Each run lasting around 4 min and contained 192 Go signal trials and 48 Stop signal trials. The following behavioral measures were calculated for each participant: global mean RT to Go stimuli, RT variability, % accuracy on Go trials and % of successful inhibition (SI).

ERP recordings

ERPs were recorded using 9 individual electrodes, placed (according to the 10-20 International System) at F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz and P4, with ground in the neck and

a left mastoid reference. Data were acquired with a sampling rate of 480Hz and an impedance $\leq 5k\Omega$, and were filtered (band pass: 0.1Hz – 150Hz). Vertical and horizontal eye movements were controlled using horizontal and vertical electro-oculographic electrodes (HEOG and VEOG), and the trials with eye movement artifacts were rejected off-line. ERPs were averaged for the accurate Go, SI and failed inhibition trials. ERPs for the SI were analyzed time-locked to the Go-signal 800ms poststimulus, with a 200ms pre-stimulus baseline.

Study design

Participants were randomly assigned to a group (i.e., experimental NF training or placebo NF training) and parents, children and NF trainers were blind to the participant's condition. Behavioral assessments were carried out within a week before and after the NF training and the same parent was asked to complete the CPRS-R.

Protocols for the experimental and placebo groups were designed to be as similar as possible. These training protocols comprised 40 one-hour sessions (20 meetings of two sessions each, with a short break in between two consecutive sessions). Participants were seen three times per week for 7 to 9 weeks. Most training took place during summer vacation (to minimize potential negative effects of stopping psychostimulant medications on academic achievement), at the Psychology Department, University of Montreal. A maximum of one week delay between two meetings was allowed during the summer when children were to leave for family vacation. For each participant, training sessions were held at the same times during the day. Parents were not allowed access to the training room and

did not get feedback on their child's progress. Members of the placebo group were offered to undertake NF training once the study was completed.

NF Training

Experimental group

A SMR/Theta training protocol over the right motor cortex was applied. This protocol has been shown to decrease impulsivity symptoms but increase conditioned SMR activity and, hence, facilitate inhibition capacities (Egner & Gruzelier, 2004; Lévesque et al., 2006; Lubar & Lubar, 1984; Lubar & Shouse, 1976; Thompson & Thompson, 1998).

NF training was provided using the Biograph Infiniti software with ProComp2 Legacy Suit (Thought Technology Ltd, Montreal, Canada). EEG was recorded from C4, with reference placed on the left earlobe and ground on the right earlobe. A sampling rate of 128Hz with 2-s epochs was used. Skin impedance was less than 5 k Ω . Theta band was set at 4-8Hz and SMR at 12-15Hz. At the beginning of each training session, a one minute recording was used to adjust thresholds in order to facilitate the occurrence of rewarded behavior. The goal of the NF training was to decrease Theta activity (represented by a histogram to the left of the screen) to generate an auditory reward, while at the same time increase SMR activity (represented by an animation in the middle of the screen) to produce a visual reward. Training sessions took place on an individual basis. Each session comprised 30 min of NF, with NF blocks increasing from 3 min at the beginning of NF training to 5 min by mid-training. The remaining time concerned installation and coaching (i.e., requesting immobility and attention, providing positive reinforcing).

No explicit instructions were given to the participants on how to regulate brain activity to achieve desired rewards. Nevertheless, they were told to concentrate, inhibit motor actions (i.e., fidgeting) and explore appropriate ways of controlling their brain activity. A positive approach was systematically used toward the participants and a point like reward schedule was applied; one point for adequate behavior and one point for the beaten mean frequency levels were given at the end of every NF block. A total of 100 points were required to win a prize (one dollar worth toy chosen according to the child's interests).

Trainers were volunteer undergraduate students. Each participant was trained by a maximum of two trainers. The trainers could only train participants belonging to the same group (experimental or placebo).

Placebo group

The NF training protocol used for the placebo group was identical to that utilized in the experimental group except for the origin of the brain activity displayed on the computer screen. Placebo group trainers presented 40 pre-recorded sessions to the participants. These pre-recorded sessions consisted of the first author's EEG activity during various cognitive tasks (e.g., speaking, reading, writing).

Statistical analysis

Stringent inclusion criteria and the presence of a placebo group rendered the recruitment of participants extremely difficult. Group statistical analyses were deemed impossible since the study sample was too small. Hence, in order to try to objectively establish effects of NF

training, case study-type statistics were applied when possible to individual participant data sets.

A *Reliable Change Index* (RCI) was used to analyze post- vs. pre-training changes on the CPRS-R (Maassen, Bossema, & Brand, 2009), with a practice effect set at zero, variances, reliability coefficients and/or standard error of measurements taken from the questionnaire's technical manual, and a critical value considered at 1.5 since clinical significance is suggested at 1.5 standard deviation on this specific measure (Conners, 2001).

Two way repeated measure ANOVAs with factors TREATMENT (before and after NF training) and LOCATION (9 electrodes) were calculated per participant to evaluate NF training effects on ERP component's of successful inhibition (SI) and failed inhibition (FI) trials. For each participant, visual inspection of pre-training mean SI ERPs enabled to estimate time-windows around components of interest, namely N200 and P300. An area under the curve (AUC) analysis was applied. Mean average area under the curve ERPs over individual trials, all electrode sites and participants for SI and FI, were extracted using EEGLAB 6.05, run under Matlab 7.0, and statistical analysis performed in SPSS (v.15).

Results

One member of the Experimental group dropped out of the study due to loss in motivation (ES5) and one member of the placebo group had to be discontinued (session 32/40) due to the outbreak over a week of problems associated with coming to NF training (PS3) (e.g., stomach pain and refusal to cooperate accompanied by a lot of crying). The

latter accepted to undergo post-training evaluations; hence an Intention-To-Treat analysis was performed on the participant's data. Two participants had to be excluded for the ERP analysis due to technical difficulties (ES2 and PS2). Hence, only six data sets could be kept for individual case study-type data analysis. During the final debriefing, all but one parent denied knowing to which group their child belonged.

Conners' Parent Rating Scales (CPRS-R: L)

RCI for each scale of the questionnaire was calculated using the CPRS-R:L technical manual's standard error of measurement according to sex and age. Table 2 shows RCIs obtained per scale and per participant included in the ERP analyses, with values representing standard-deviation scores of the difference pre-post training (i.e., $\text{value} \geq |1.5|$ suggests a significant difference).

Differential individual patterns of change emerged across the two groups, ranging from change occurring on all scales (Participant PS1) to change occurring on two scales (Participant ES3). Participants all showed an improvement on the Hyperactivity dimension, suggesting that participating in the study, regardless of group, decreased hyperactive behavior according to parental ratings. The latter participant, who is the participant who had to be discontinued from the study, demonstrated a significant deterioration on various scales post-training. This suggests that his mother's ratings reflected his difficulties related to coming to NF training.

Table 2. Reliable Change Index calculation of post- versus pre-training ratings on the Conners' Parent Rating Scale Revised Long version (CPRS-R:L).

	Experimental Group			Placebo group		
	ES1	ES3	ES4	PS1	PS3	PS4
OPP	-3.40	0.45	-3.30	-6.32	2.22	-4.25
COG-P	-1.35	0.33	-6.37	-2.67	0.00	-4.06
HYPER	-2.34	-1.62	-5.22	-6.46	1.82	-2.81
ANX-SHY	0.00	-1.14	-1.02	-3.42	-0.88	-0.98
PERF	-2.38	-2.59	-2.72	-3.02	-1.40	-0.48
SOC-P	0.00	0.00	-1.62	-3.93	0.00	0.00
PSYCHOSOM	-0.65	-0.63	0.67	-2.53	2.05	0.00
ADHD	-3.05	0.35	-6.19	-3.12	2.16	-5.76
CGI(REST-IMP)	-1.96	-0.50	-3.90	-4.99	1.46	-4.41
CGI(EMOT-LAB)	-0.68	0.00	-2.38	-3.01	1.48	-1.37
CGI(TOTAL)	-1.91	-0.40	-4.69	-4.38	2.28	-4.19
DSM(INATT)	-0.44	0.92	-6.92	-3.20	1.33	-3.52
DSM(HYP-IMP)	-1.78	-0.95	-5.19	-6.63	0.88	-3.57
DSM(TOTAL)	-1.44	0.00	-8.00	-6.21	1.77	-4.60

Bold=significant reliable change of at least 1.5 standard-deviation. OPP=Oppositional. COG-P=Cognitive Problems/Inattention. HYPER= Hyperactivity. ANX-SHY=Anxious-Shy. PERF=Perfectionism. SOC-P= Social Problems. PSYCHOSOM= Psychosomatic. ADHD=ADHD Index. CGI (REST-IMP)= restless-Impulsive Conners' Global Index. CGI(EMOT-LAB)= Emotion-lability Conners' Global Index. CGI(TOTAL)= Total Conners' Global Index. DSM(INATT)= Inattention DSM-IV scale. DSM(HYP-IMP)= Hyperactive-Impulsive DSM-IV scale. DSM(TOTAL)= total ADHD DSM-IV.

Behavioral results on the SST

Due to the lack of statistical power, behavioral results can only be appreciated qualitatively. Table 3 shows the participant's performances on Go trials accuracy, global mean RT to Go stimuli, RT variability and percentage of SI. Overall, behavioral results

suggested improvements in both groups on inhibition (i.e., increased proportion of SI) and/or attention (i.e., increase in accuracy) measures. One member of the placebo group (PS4) showed improved attention measures only whereas two participants (ES4 and PS3) demonstrated deterioration on attention, inhibition and variability measures.

In addition to the above mentioned measures, probability of inhibition [P(I)] per stop-signal delay interval and a stop-signal RT are usually extracted from the SST task (Logan, Cowan & Davis, 1984; Pliszka et al, 1997). In the present sample, the P(I)s (not shown) were very low and the RTs fast, generating negative SSRT. This reflects a violation of the race model on which the SST task is based (personal communication Dr Pliszka). Therefore, the behavioral data suggest that the participants were not adequately inhibiting during stop-signal trials.

Table 3. Participant's performances on the Stop Signal task pre- and post neurofeedback training

	ES1		ES3		ES4	
	pre	post	pre	post	pre	post
Accuracy (%)	69.60	86.27	97.51	98.15	63.54	61.64
Go RT (msec)	362.95	375.73	1038.27	1028.59	480.09	572.95
Go RTSD (msec)	121.58	87.18	243.03	191.48	324.03	443.46
SI (%)	33.06	34.64	64.72	75.52	51.05	43.52

	PS1		PS3		PS4	
	pre	post	pre	post	pre	post
Accuracy (%)	57.68	79.41	82.29	77.09	75.16	96.09
Go RT (msec)	361.90	453.60	590.10	508.40	639.80	590.90
Go RTSD (msec)	131.44	145.52	175.10	167.56	262.41	196.45
SI (%)	27.83	67.07	53.31	21.27	90.71	61.41

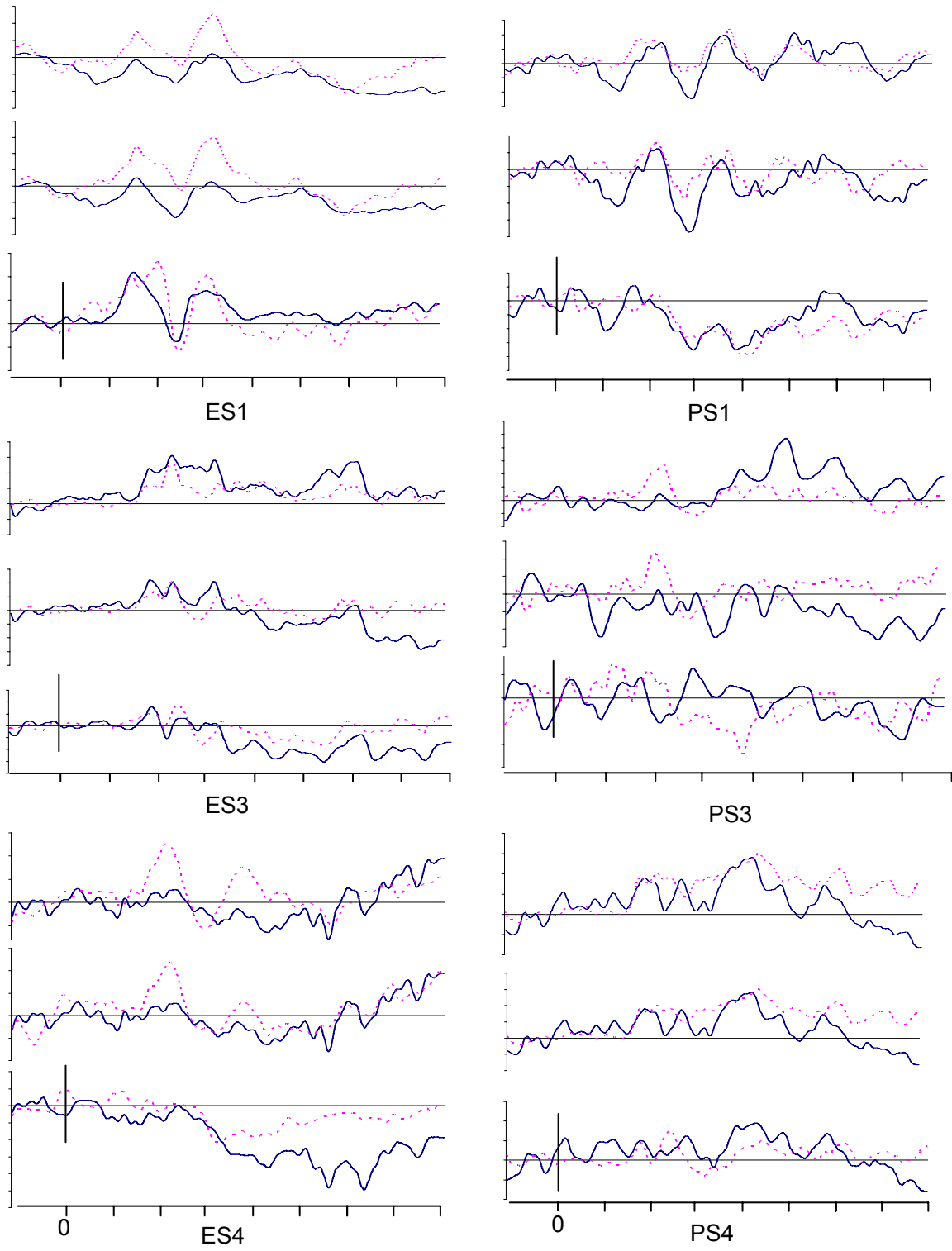
ES=experimental subject; PS=placebo subject; accuracy=accuracy in percentage to the go trials. RT= reaction time; RTSD=reaction time standard deviation; msec= milliseconds; SI= successful inhibitions in percentage.

ERP results

Visual inspection

Visual inspection of the individual averaged Go signal locked ERPs for SI along the central line (i.e., electrodes Fz, Cz, and Pz) suggested the following time windows to be applied for statistical analysis per ERP component: Experimental group: *ES1*: N200: 220-370 msec post stop signal (SS); P300: 400-650 msec post SS. *ES3*: N200: 150-200 msec post SS; P300: 300-600 msec post SS. *ES4*: N200: 200-270 msec post SS; P300: not identified. Placebo group: *PS1*: N200: 100-170 msec post SS; P300: 300-500 msec post SS. *PS3*: N200: 100-170 msec post SS; P300: not identified. *PS4*: N200: 220-320 msec post SS; P300: 450-750 msec post SS (see Figure 1).

Figure 1. Averaged stop signal locked event-related potentials for successful inhibition trial along the central line (i.e. electrodes Fz, Cz, and Pz).



EP=experimental subject; PS= Placebo subject. Scale: abscise- 100ms per indent, ordinate- 5 microvolt's per indent. Epoch length from -100ms before the Stop Signal (SS) to 800ms post SS. Electrodes respectively from top to bottom: Fz, Cz and Pz. Thick line: ERP pre NF training; dashed line: ERP post NF training

Statistics

As suggested by the SST behavioral data, the participants were not inhibiting adequately during the task. The number of SIs varied greatly between participants, and only two participants inhibited on a sufficient number of artifact free trials to apply statistical analysis (i.e., ES3 and PS4: 60 trials and above). For these two participants, the data were verified for homogeneity of variance and normal distribution. Repeated measures two-way ANOVAs (before/after NF training) for 9 electrodes at selected N200 and P300 time windows performed on each subject's data set revealed no significant effect of NF training. No significant interaction between treatments and electrodes were measured, while a main effect was noted on LOCATION for ES3 at P300 only ($F(1,8)= 40.95, p< 0.0001$).

Further statistics such as latency, mean amplitude or peak-to-peak analysis were deemed irrelevant since the data set was very small; hence area under the curve was considered the most robust analysis to perform (Luck, 2005).

Discussion

In this study, we used a randomized, placebo-controlled, approach to probe specific effects of NF training on ERPs associated with motor inhibition in ADHD children during a SST task. Our primary hypothesis stated that the experimental group would show

significant increases in N200 amplitude on successful trials compared to the placebo group following NF training. We also hypothesized that normalization of inhibition capacity would be accompanied by a reduction of mean reaction time and reaction time variability.

Statistical analysis performed on the available data revealed no significant effect of NF training on ERP probes of motor inhibition such as N200 components. Furthermore, behavioral data suggest that qualitative improvements on attention (accuracy, RT and RT variability) and inhibition (SI proportion) could be due to unspecific training effects. Still, such a conclusion should be taken with caution given the lack of statistical power and the high variability in such a small sample of participants.

Absence of change in ERP data

The absence of change in ERP data following NF training could indicate that a 40 hour SMR/Theta NF training does not significantly modify electrical brain activity during a motor inhibition task. Yet, this is unlikely given the positive results of previous ERP studies on NF training (Enger and Gruzelier, 2001, 2004; Kropotov et al, 2005). Regarding this issue, Enger and Gruzelier have twice reported that specifically enhancing SMR (12-15 Hz) and/or Beta1 (15-18) without concurrent increase in Theta (4-8 Hz) or high Beta (22-30 Hz) frequency bands, increases attention specific EEG markers (P300 amplitude in an odd-ball paradigm) in healthy adults following 10 NF training sessions lasting 15 min each (2001, 2004). However, as interesting as these findings can be, the lack of an adequate control group prevents from specifically concluding that increases in attention specific EEG

markers are not the mere product of confounding variables, such as recruiting attentional and executive cognitive processes repeatedly during NF training.

In other respects, Kropotov and colleagues evaluated the effect of an attention specific Beta-ratio NT protocol in 86 ADHD children. These children were divided in good and bad performers according to their EEG power analysis during training (i.e. good performers: 25% increase from baseline in Beta-ratio in 60% of the sessions- in total 82.5% of the sample) (Kropotov et al., 2005). Only the good performers benefited from the NF training. In fact, these children showed significantly less symptomatic behaviors on attention and hyperactivity/impulsivity scales of the parents ADHD SNAP-4 questionnaire (Swanson, 1992). Furthermore, their behavioral measures of the Go/Nogo were improved and a significant increase measured in the amplitude of positive late ERP Nogo components (180-420 ms). Bad performers only showed a significant improvement on the aforementioned SNAP-4 scales. In view of these results, there is a slight possibility that the absence of change in our ERP data following NF training might be due to the unfortunate selection of bad performers.

Behaviorally, the motivational state of the children performing the SST was equivocal and a recent study suggests that motivation might have been an important confounding variable (Groom, Scerif, Liddle, Batty, Liddle, Roberts, et al., 2010). In this study, Groom and colleagues compared ADHD and typically developing children's (n=28 per group) on a three motivational condition Go/Nogo task involving a baseline (i.e., gain or loss of 1 point per SI or FI), a reward condition (i.e., gain of 5 points per SI) and a response cost condition (i.e., loss of 5 points per FI). Main effects of motivation on N200 and of diagnostic on P300

components were found while the interaction motivation x diagnostic was non significant. These results indicate that motivated ADHD children can inhibit equally well as typically developing children (Groom et al, 2010). Consequently, it is plausible that the ADHD children who participated in our study did poorly on the SST because they were unmotivated.

Limitations of the study

Seeking to recruit well characterized ADHD children in a double-blind, placebo controlled study without the involvement of adequate recruitment facilities (e.g. public health ADHD clinics) was a major limitation.

In retrospect, the absence of performance monitoring appears to be the second main limitation of the study. Monitoring of performance during NF training could have enabled to establish if participants were good or bad performers. This could have helped to predict changes on behavioral and ERP measures (Gevensleben et al, 2009; Kropotov et a., 2005). Performance monitoring was not implemented since we were interested in measuring the effects of operant conditioning of rewards during NF training (i.e., auditory and visual rewards during training) relative to identical rewards not contingent to real behavior (placebo group).

Finally, echoing the small sample size, the SST could not be exploited to its developed mean (i.e., measuring stop-signal RTs) since the recruited participants were not able or not trying to adequately inhibit response during stop-signal trials.

Future directions

Despite interesting research advances with regard to NF in recent years, the absence of double-blind placebo-controlled studies still precludes from isolating specific effects of training with this procedure. The present study underlines the necessity of adequate sample sizes in this area of research. A multi-centric approach could help overcome recruitment difficulties. Furthermore, electrophysiological studies of NF training effects in ADHD children should imperatively involve tailored motivating tasks to measure the children's real potential. It would also be paramount, in such studies, to monitor performance during training in order to distinguish good and bad performers for predictive values.

Acknowledgments: The present study was funded by the International Society for Neurofeedback and Research (ISNR). The authors want to thank Manon Robert, Nathalie Bouloute and Ping Lam for their technical support and Dr James Cruichskank for his manuscript revision. Uncovering the results of the SST would have been impossible without Dr Pliszka's valuable help. We also wish to thank Thought Technology for lending us the neurofeedback equipment. Last but not least, many thanks to our participants and their parents for accepting to participate in this study.

References

- Alderson, R.M., Rapport, M.D., Kofler, M.J. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 35(5), 745-58.
- Association, A. P. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th, Text revised ed.). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Chabot, R.J., & Serfontein, G. (1996). Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry*. 40(10), 951-963.
- Clarke, A.R., Barry, R.J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*. 112 (11), 2098-2105.
- Conners, C.K. (2002). CPT-II, Continuous Performance Test II. Toronto, On: Multi-Health Systems Inc.
- Conners, C.K. (2001). Conners' Rating Scales-Revised. Toronto, On: Multi-Health Systems Inc.
- Dimoska, A., Johnstone, S.J., Barry, R.J., & Clarke, A.R. (2003). Inhibitory motor control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop-signal paradigm. *Biological Psychiatry*. 54(12), 1345-54.
- Drechsler, R., Straub, M., Doehnert, M., Heinrich, H., Steinhausen, H.C., & Brandeis, D. (2007). Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions*. 26, 3:35.
- Donkers, F.C.L. & van Boxtel, G.J.M. (2004). The N2 in go/nogo tasks reflects conflict monitoring and not response inhibition. *Brain and Cognition*, 56, 165-176.
- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2001). Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport*, 12(18), 4155-4159.

- Egner, T., & Gruzelier, J.H. (2004). EEG biofeedback of low beta band components: Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, *115*(1), 131-139.
- Fuchs, T., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Gruzelier, J.H., & Kaiser, J. (2003). Neurofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a comparison with methylphenidate. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, *28*(1), 1-12.
- Groom, M.J., Scerif, G., Liddle, P.F., Batty, M.J., Liddle, E.B., Roberts, K.L., et al, (2010). Effects of motivations and medication on electrophysiological markers of response inhibition on children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *67*, 624-631.
- Gruzelier J., Egner T., Vernon D. 2006. Validating the efficacy of neurofeedback for optimising performance. *Prog Brain Res.*;159:421-31.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O., et al. (2009)a. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomized controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*. *50*(7), 780-789.
- 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. *Biological Psychiatry*, *55*(7), 772-775.
- Heinrich, H., Gevensleben, H., Strehl, U. (2007). Annotation- neurofeedback - train your brain to train behavior. *Journal of Clinical Child Psychiatry*, *48*(1), 3-16.
- Howe, R.C. & Serman, M.B. 1972. Cortical-subcortical EEG correlates with suppressed motor behavior during sleep and waking in the cat. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, *32*, 681-695.
- Johnstone, S.J., Dimoska, A., Smith, J.L., Barry, R.J., Pleffer, C.B., Chiswick, D. & Clarke, A.R. (2007). The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7-12 years: performance and event-related potential indices. *International Journal of Psychophysiology*. *63*(1), 25-38.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., et al. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and

- Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Kok, A., Ramautar, J.R., De Ruiter, M.B., Band, G.P., & Ridderinkhof, K.R. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology* 41 (1), 9-20.
- Kropotov, J.D., Grin-Yatsenko, V.A., Ponomarev, V.A., Chutko, L.S., Yakovenko, E.A., & Nikishena, I.S. (2005). ERPs correlates of EEG relative beta training in ADHD children. *International Journal of Psychophysiology*, 55, 23-34.
- Leins, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N., Strehl, U. (2007). Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*. 32(2), 73-88.
- Lévesque, J., Beauregard, M., & Mensour, B. (2006). Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*. 394(3), 216-221.
- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 216-222.
- Linden, M., Habib, T., & Radojevic, V. (1996). A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Biofeedback & Self Regulation*. 21(1), 35-49. Erratum in: 1996, 21(3):297.
- Liotti, M., Pliszka, S.R., Perez, R. 3rd, Luus, B., Glahn, D., & Semrud-Clikeman, M. (2007). Electrophysiological correlates of response inhibition in children and adolescents with ADHD: influence of gender, age, and previous treatment history. *Psychophysiology*. 44(6), 936-48.
- Liotti M, Pliszka SR, Higgins K, Perez R 3rd, Semrud-Clikeman M. (2009). Evidence for specificity of ERP abnormalities during response inhibition in ADHD children: A comparison with reading disorder children without ADHD. *Brain Cognition*. Epub ahead of print.

- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology & Human Perception and Perform*, 10(2), 276-291.
- Loo, S.K., & Barkley, R.A. (2005). Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. *Applied Neuropsychology*, 12(2), 64-76.
- Lubar, J.O., & Lubar, J.F. (1984). Electroencephalographic biofeedback of SMR and beta for treatment of attention deficit disorders in a clinical setting. *Biofeedback & Self Regulation*, 9(1), 1-23.
- Lubar, J.F., & Shouse, M.N. (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback & Self Regulation*, 1(3), 293-306.
- Lubar, J.F., Swartwood, M.O., Swartwood, J.N., & O'Donnell, P.H. (1995). Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback & Self Regulation*, 20(1), 83-99.
- Luck, S.J. (2005). *An Introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Maassen, G.H., Bossema, E., & Brand, N. (2009). Reliable change and practice effects: Outcomes of various indices compared. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(3), 339-352.
- Mazaheri, A., Coffey-Corina, S., Mangun, G.R., Bekker, E.M., Berry, A.S., & Corbett, B.A. (2010). Functional disconnection of frontal cortex and visual cortex in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 67, 617-623.
- Perreau-Linck, E., Lessard, N., Lévesque, J., & Beauregard, M. (in press). Effects of neurofeedback training on inhibitory capacities in ADHD children: A single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Neurotherapy*.
- Pliszka, S.R., Borcharding, S.H., Spratley, K., Leon, S., & Irick, S. (1997). Measuring inhibitory control in children. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 18(4), 254-259.

- Pliszka, S.R., Liotti, M. & Woldorff, M.G. (2000). Inhibitory control in children with Attention-deficit/hyperactivity disorder: Event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48, 238-246.
- Pliszka, Liotti, Bailey, Perez Glahn, & Semrud-Clikeman, (2007). Electrophysiological effects of stimulant treatment on inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 17(3), 356-366.
- Nigg, J.T. (2005). Neuropsychological theory and findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biological Psychiatry*. 57(11), 1424-1435.
- Ramautar, J.R., Kok, A., & Ridderinkhof, K.R. (2006). Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm. *Biological Psychiatry* 72(1), 96-109.
- Rossiter, T. (2004). The effectiveness of neurofeedback and stimulant drugs in treating AD/HD: Part I. Review of methodological issues. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*. 29(2), 95-112.
- Rubia, K., Cubillo, A., Smith, A.B., Woolley, J., Heyman, I., & Brammer, M.J. (2009). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*. Epub ahead of print.
- Schachar, R. & Logan, G.D. (1990). Impulsivity and inhibitory control in normal development and childhood pathology. *Developmental Psychology*. 26(5), 710-720.
- Schmajuk, M., Liotti, M., Busse, L., & Woldorff, M.G. (2006). Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in normal adults. *Neuropsychologia* 44, 384-395.
- Snyder, S.M., & Hall, J.R. (2006). A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 23(5), 440-455.

- Sterman, M.B. & Wyrwicka, W. 1967. EEG correlates of sleep: Evidence for separate forebrain substrates. *Brain Research*, 6, 143-163.
- Sterman, M.B., & Egner, T. (2006). Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 31(1):21-35.
- Swanson, J.M. (1992). School-based assessments and interventions for ADD students. K.S. Publishing, Irvine.
- Thompson, L., & Thompson, M. (1998). Neurofeedback combined with training in metacognitive strategies: effectiveness in students with ADD. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*. 23(4), 243-263.
- Tillman, C.M., Thorell, L.B., Brocki, K.C., & Bohlin, G. (2008). Motor response inhibition and execution in the stop-signal task: development and relation to ADHD behaviors. *Child Neuropsychology*. 14(1):42-59.
- Vrba, J. and Robinson, S.E. (2001). Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*, 25(2), 249-271.

Chapitre 4

Discussion générale

1. Rappel des objectifs expérimentaux, discussion des principaux résultats et de leurs retombées cliniques

L'objectif principal de cette thèse de doctorat était d'étudier les effets spécifiques d'un entraînement en NF en employant une méthodologie rigoureuse de type « essai clinique contrôlé avec assignation aléatoire » dans le but de tenter de réconcilier les scientifiques sceptiques (Loo et Barkley, 2005) et les cliniciens peu enclins à appliquer une méthodologie expérimentale stricte (Monastera et al, 2002). Mais au-delà du cadre empirique de ce travail, cette thèse visait aussi à apaiser la curiosité d'une neuropsychologue clinicienne en devenir à la recherche de méthodes d'interventions dans le domaine de la neuropathologie pédiatrique.

Dans un premier temps, la description du TDAH et une brève revue des principaux traitements offerts pour ce trouble ont justifié de souligner la complexité de la mise en place d'une prise en charge adaptée aux réalités neurophysiologiques et psychosociales des enfants souffrant de ce trouble. Dans un deuxième temps, une recension des travaux réalisés dans le domaine du NF a permis d'entrevoir l'intérêt de ce type d'intervention comme alternative attrayante, ayant une portée théoriquement plus curative que palliative dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant. Or, les lacunes méthodologiques évidentes des devis expérimentaux mis en œuvre dans la majorité des études publiées dans ce domaine entravent l'adoption aveugle d'une telle prise en charge chez l'enfant TDAH. De fait, la tendance des résultats de ces études a systématiquement montré des effets bénéfiques mais non spécifiques d'un entraînement en NF. Cela ouvrait alors la voie à une

étude contrôlée tant en ce qui a trait au protocole d'entraînement utilisé qu'au devis expérimental employé, auquel s'ajoute l'application de mesures objectives adaptées. Plus précisément, ce travail a donc porté sur l'évaluation de l'effet d'un protocole en NF spécifique à l'inhibition motrice sur les capacités d'inhibition d'enfants ayant un TDAH, par le biais de tests neuropsychologiques et d'une étude en potentiels évoqués employant une tâche de type *Stop-signal*.

La première étude avait donc comme objectif de mesurer les effets spécifiques d'un entraînement de 40 heures en NF à l'aide de tests neuropsychologiques en comparant deux groupes expérimentaux auxquels les participants étaient assignés de façon aléatoire et qui recevaient soit un entraînement tel que dispensé en cliniques privées (selon les études empiriques dans le domaine), soit un entraînement placebo qui était identique en tous points à l'entraînement actif, hormis pour l'origine de l'activité cérébrale dispensée aux enfants (séances de NF préenregistrées). L'emploi d'un devis expérimental de type essai clinique contrôlé nous apparaissait comme la prochaine étape de contrôle méthodologique nécessaire dans un domaine de recherche qui n'a de cesse d'essayer de redorer le blason de cette intervention dans les dernières années (Dreschler et al, 2007; Genvensleben et al, 2009).

Ainsi, si un entraînement à la modification consciente de la production d'ondes cérébrales est la variable thérapeutique déterminante du NF en rapport avec l'amélioration symptomatique du TDAH, les résultats de cette étude auraient dû montrer une amélioration significative des scores des participants du groupe expérimental en comparaison à ceux du groupe placebo sur l'ensemble des mesures objectives de l'inhibition. Or, la taille de

l'échantillon étudié (n=8) empêche toute comparaison intergroupe et, à fortiori, ne permet pas de répondre de façon concluante aux hypothèses sous-tendant cette étude. Néanmoins, l'observation des résultats selon une approche intra-individuelle de type étude de cas offre une perspective originale sur les effets en jeu lors d'un entraînement en NF.

De façon plus précise, pour ce qui a trait aux capacités d'inhibition suite à un entraînement en NF dispensé en double aveugle, tous les participants - sauf un enfant appartenant au groupe placebo - ont montré une diminution significative de leurs comportements hyperactifs selon l'évaluation de leurs parents sur le questionnaire comportemental de Conners (CPRS-R-L). Sur les tâches neuropsychologiques, administrées en simple aveugle, l'inhibition cognitive de processus automatiques s'est aussi vue améliorée en post entraînement sur la tâche de Stroop à travers les deux groupes (condition inhibition/alternance- groupe expérimental et condition inhibition- groupe placebo), alors qu'aucun changement significatif n'a été mesuré pour ces capacités sur une tâche de performance continue (CPT-II). Or, une diminution de la variabilité de temps de réponse a été observée sur cette même tâche, échelle classée selon l'auteur de la tâche dans les mesures de l'attention (Conners, 2002), bien que d'un point de vue neuropsychologique plus global, elle puisse aussi résulter d'une baisse de l'impulsivité, indication supplémentaire d'un changement bénéfique sur les capacités d'inhibition post entraînement.

Par ailleurs, tels que suggérée par notre hypothèse secondaire stipulant que l'amélioration des capacités d'inhibition serait accompagnée d'un fonctionnement attentionnel et exécutif plus efficace, certains changements cliniquement significatifs ont été mesurés sur des tâches neuropsychologiques plus spécifiques à ces fonctions, comme,

par exemple, une hausse des performances sur les tests de fluence verbale, de planification (*Zoo Map*) ou de barrage. Bien que ces changements puissent évoquer un potentiel parallèle entre l'amélioration de l'inhibition et des fonctions exécutives, la fluctuation importante des performances des participants à travers ces épreuves appelle à davantage de prudence dans l'interprétation des résultats. En effet, ceux-ci pourraient simplement se révéler un artefact de la régression vers la moyenne d'une mesure de test-retest.

La deuxième étude visait à mesurer l'effet d'un protocole en NF spécifique à l'inhibition motrice sur l'activité cérébrale générée lors d'une tâche de performance continue faisant appel à cette capacité (*Stop-signal task*). La validation d'une intervention dirigée à conditionner l'augmentation de la production d'ondes cérébrales à même de faciliter l'inhibition motrice, se devait d'être évaluée par la mesure électrophysiologique de son effet sur les processus d'inhibition. Plus précisément, nous avons posé l'hypothèse d'une normalisation des marqueurs électrophysiologiques associés à une inhibition réussie lors d'une tâche en ERP (augmentation de l'aire sous la courbe de la composante N200) chez les enfants du groupe expérimental lorsque comparés à leurs pairs du groupe placebo. De plus, sur le plan comportemental, nous avons prédit que l'amélioration des capacités d'inhibition serait accompagnée d'une diminution des temps de réaction et de leurs variabilités sur les essais avec réponse (*Go trials*), chez les enfants du groupe expérimental. À nouveau, la quantité de données recueillies lors de cette seconde étude représente un facteur limitant quant aux conclusions que nous pouvons tirer. En effet, tributaire du bon fonctionnement des outils employés, la taille de l'échantillon a encore diminué et les

données de six enfants seulement (n=3 par groupe) ont pu être analysées. Malgré une certaine tendance à l'augmentation de l'aire sous la courbe en post-entraînement lors de l'inspection visuelle des données, aucune amélioration significative de la composante N200 sur les inhibitions réussies n'a été mesurée par le biais d'analyse de variance à mesures répétées, suggérant possiblement l'absence d'un changement électrophysiologique spécifique suite à un entraînement de 40 heures en NF. De plus, les résultats comportementaux des enfants n'ont pu être appréciés que d'un point de vue qualitatif. Ces résultats étant fort variables selon les participants, cela nous a empêché à nouveau de pouvoir tirer quelque conclusion que ce soit.

En somme, les principaux résultats des études présentées dans cette thèse de doctorat ne permettent pas de répondre de façon satisfaisante aux interrogations ayant mené à ce travail à cause de la taille aussi restreinte de l'échantillon sous étude. Nonobstant l'absence de réponses, de nouvelles questions permettent d'envisager des pistes de discussion théoriques intéressantes.

Tout d'abord, l'amélioration significative mesurée selon un index de changement cliniquement fiable (RCI- *Reliable change index*) des capacités d'inhibition des enfants appartenant au groupe expérimental est en accord avec les études contrôlées dans le domaine (par exemple Dreschler et al, 2007; Leins et al, 2007; Strehl et al, 2006). Toutefois, la frappante similarité de l'amélioration des capacités d'inhibition chez les participants des deux groupes suggère que des effets spécifiques et/ou non spécifiques d'un

entraînement en NF peuvent engendrer cette amélioration comportementale. Ainsi, les résultats positifs mesurés chez les enfants du groupe placebo reflètent très certainement l'implication d'effet non spécifiques à l'amélioration comportementale notés lors d'un entraînement en NF, voir même la présence d'une réponse placebo à un entraînement en NF non actif.

Une réponse placebo se définit comme un changement dans les symptômes ou la condition d'un individu résultant d'un traitement placebo (Price, Finniss & Benedetti, 2008). Or, les améliorations significatives mesurées sur des capacités d'inhibition notées chez les enfants de ce groupe répondent à cette définition, ce qui suggère alors qu'une réponse placebo serait fort probablement à l'œuvre dans un entraînement en NF. Les études en imagerie cérébrale sur l'effet placebo corroborent cette supposition alors qu'elles indiquent que les croyances et les attentes du patient vis-à-vis du traitement offert peuvent moduler de façon significative la neurophysiologie de régions cérébrales, impliquées notamment dans la cognition (Beauregard, 2007). De plus, certains auteurs postulent que les attentes relatives aux modifications des symptômes lors d'une prise en charge prédisent les changements qui auront lieu lors de la psychothérapie (Conner-Greene, 1993). Ainsi l'effet placebo probablement en jeu dans la présente étude apparaît en lien avec les croyances et attentes des participants et de leurs parents au sujet des effets d'un entraînement en NF.

L'évaluation qualitative des croyances et des attentes des parents vis-à-vis du NF va d'ailleurs dans le même sens (voir page 50). La diminution de l'observation de la fréquence de comportements symptomatiques sur l'échelle de Conners pour parents, suite à

l'entraînement, pourrait avoir été engendrée par les attentes des parents vis-à-vis de la participation de leur enfant à l'étude (celle-ci impliquait une mobilisation importante de leur part et du reste de la cellule familiale). Par ailleurs, il est aussi intéressant de noter que tous les parents des enfants participants au présent projet étaient à la recherche d'une méthode alternative à la médication pour le TDAH de leur enfant. De plus, ces parents croyaient tous, dans une certaine mesure, que le NF pourrait altérer le fonctionnement du cerveau de leur enfant et donc diminuer l'occurrence de comportements inappropriés en lien avec leur TDAH. Finalement, au-delà des attentes des parents, nous ne pouvons exclure que les changements notés sur ce questionnaire comportemental révèlent un véritable apaisement des comportements de nos participants induit par des rencontres régulières visant à modifier leurs comportements non désirés (par exemple, impulsivité).

Les croyances et les attentes vis-à-vis d'un traitement ne seraient rien si elles ne pouvaient s'opérationnaliser à travers la motivation à atteindre un but. Motivation qui, qualitativement, semble avoir été un facteur déterminant pour ce qui est des améliorations notées chez les participants du groupe placebo principalement. L'aspect motivationnel du comportement des enfants ayant un TDAH est souvent discuté d'un point de vue clinique et il n'est pas rare que les parents de ces derniers rapportent que les comportements associés aux TDAH de leurs enfants diminuent grandement lorsqu'ils réalisent de leur propre chef des activités qu'ils apprécient beaucoup, comme, par exemple, dessiner, faire des constructions ou encore jouer à des jeux vidéos. La motivation à réaliser une activité plaisante pour l'enfant aurait alors tendance à normaliser ses comportements, ce qui pourrait découler du chevauchement qu'il existe entre la motivation, la pathophysiologie du

TDAH et le système à neurotransmission de la dopamine (Nieoullon & Coquerel, 2003). En effet, tel que mentionné dans l'introduction de cet travail (1.3. Étiologie), un des aspects fondamentaux des atteintes comportementales des enfants ayant un TDAH découlerait d'un déséquilibre neurophysiologique dans les circuits dopaminergiques. Ces derniers ont par ailleurs été largement impliqués dans les comportements motivés à valence affective positive (par exemple, consommation d'alcool ou de cocaïne chez un individu dépendant) (Hermann, Smolka, Warse, Klein, Nikitopoulos, Georgi et al, 2006; Volkow, Wang, Telang, Fowler, Logan, Childress et al., 2006).

Au même titre que les parents, les enfants participant à l'étude avaient des croyances quant à l'effet du NF sur leur cerveau ainsi que des attentes quant à la modification de leurs comportements non désirés. En effet, certains participants, dont deux appartenant au groupe placebo, ont entrepris l'entraînement en NF avec une réelle envie de changer ces comportements. Or, selon la théorie de la Motivation au changement de Prochaska et DiClemente (1984), l'impact d'une intervention destinée à modifier un comportement dépendra du stade de changement dans lequel se trouve le patient (stade de pré-contemplation, contemplation, préparation, action et maintien). Une intervention optimale surviendrait lors du stade de l'action. Il apparaît donc théoriquement que le stade de changement dans lequel se trouvaient les participants au début de leur entraînement en NF aurait pu jouer un rôle déterminant dans leur motivation à changer et donc à bénéficier de l'entraînement, même placebo. Il est apparu assez rapidement d'ailleurs dans l'attitude des participants face à l'entraînement en NF que la motivation allait jouer un rôle primordial. Or, la mesure de cette variable confondante a été tentée mais sans succès, puisqu'il n'existe

pas de questionnaires de motivation au changement validé pour les enfants, et qui plus est, en français. Une traduction maison d'un questionnaire pour adolescent (URICA; McConaughy, DiClemente, Prochaska, & Velicer, 1989) a été proposée aux deux premiers participants recrutés dans l'étude mais leur passation s'est avérée infructueuse, même qualitativement, puisque les enfants ne comprenaient pas la portée de la plupart des questions et semblaient répondre au hasard.

Ainsi, cette brève discussion de l'impact probable de la motivation sur les comportements des participants dans les études proposées permettrait d'expliquer pourquoi la motivation aurait pu influencer l'amélioration des capacités d'inhibition des participants sur les tâches neuropsychologiques, alors qu'elle n'aurait pas ou peu influencé les résultats électrophysiologiques sur la tâche de Stop-signal. Force est d'admettre que la rencontre où les épreuves neuropsychologiques ont été administrées en post-entraînement représentait l'avant-dernière étape de l'étude et que les enfants savaient pertinemment qu'il était attendu d'eux qu'ils performant à leur plein potentiel. L'actualisation de leur motivation à réussir les épreuves étant facilitée d'autant plus par la relation un à un mise en œuvre dans une passation de tests neuropsychologiques, de prime abord nettement plus ludiques qu'une tâche de Stop-signal réalisée seul face à un moteur informatique avec des électrodes sur la tête dans le confinement d'une salle d'acquisition en MEG.

La conceptualisation du présent projet de recherche reposait sur une compréhension du TDAH s'appuyant sur le modèle théorique proposé par Barkley en 1997. De fait, le modèle de l'autorégulation soutient que le déficit d'inhibition comportementale affecte quatre habilités neuropsychologiques partiellement dépendantes de l'inhibition, soit la

mémoire de travail, l'internalisation du langage, l'autorégulation affect/motivation/vigilance ainsi que la planification. La résultante globale serait un contrôle moteur déficitaire (Barkley, 1997, 2006). Par là-même, avec comme objectif d'intervenir sur le déficit principal de ce trouble, un entraînement en NF employant un protocole spécifique à l'inhibition motrice, si efficace, aurait dû engendrer une amélioration de la symptomatologie TDAH présentée par les participants et, plus précisément, induire une normalisation des capacités d'inhibition motrice. Or, il semblerait à la lumière des résultats présentés ci-dessus et de leur lien probable avec l'état motivationnel du sujet, que la mise en place de l'étude ainsi que l'interprétation des résultats auraient pu bénéficier d'un autre cadre théorique, comme le modèle cognitif-énergétique par exemple (Sergeant, Oosterlann, et van der Meere, 1999).

Ce modèle propose que l'efficacité du traitement de l'information nécessite une intégration computationnelle optimale des mécanismes d'attention, de l'état (*state*) du sujet et de la gestion adéquate des fonctions exécutives afin de pouvoir encoder, traiter et agir sur l'information à des fins de réponses motrices (Sergeant et al., 1999). Le deuxième niveau du modèle renvoie à l'état du sujet et comprend trois bassins énergétiques distincts - l'effort, la vigilance et la motivation. Bien que critiqué pour son manque de preuves empiriques (Desman, Petermann, Hampel 2008), ce modèle apparaît tout de même intéressant à considérer pour sa mise en équation de la motivation dans la solution explicative des comportements des enfants ayant un TDAH. L'étude de Groom et collaborateurs - discutée dans le second article présenté au chapitre 3 de cette thèse - corrobore la nécessité de prendre en compte le niveau motivationnel d'un individu

présentant un TDAH dans l'interprétation de ses comportements, dans la mesure où une normalisation de l'inhibition est mesurée lorsque le sujet est tout simplement motivé à réussir pour obtenir une récompense convoitée.

Nonobstant la portée limitée des résultats de cette thèse de doctorat, il importe de souligner l'innovation méthodologique réalisée en employant une procédure apparemment efficace d'entraînement placebo en neurofeedback. Le pré-enregistrement de l'activité cérébrale d'une tierce personne a permis de présenter une activité cérébrale réelle en comparaison à l'utilisation d'un signal EEG aléatoire, ce qui a certainement favorisé le maintien dans l'ignorance des participants et des entraîneurs. Par ailleurs, l'efficacité de cette procédure d'entraînement placebo reposait aussi en grande partie sur la rigueur et l'honnêteté des étudiants bénévoles participants au projet de recherche mais aussi sur leur naïveté face au neurofeedback en général. En effet, il était demandé aux entraîneurs d'appliquer à la lettre la procédure d'ouverture du programme informatique supportant l'entraînement, mais aussi de ne pas se renseigner sur cette technique avant la fin de leur implication dans le projet. Finalement, la prétention que la procédure placebo était efficace dans la mesure où les enfants, leurs parents et les entraîneurs n'auraient pas identifié le groupe d'appartenance des participants repose sur une affirmation fort probablement teintée d'une part de désirabilité sociale. Ainsi, bien qu'une certaine retenue s'impose puisque un faible nombre de participants ont été soumis à cette procédure d'entraînement placebo en neurofeedback, il semblerait toutefois qu'elle représente un potentiel intéressant pour les futures études souhaitant employer une telle méthodologie en neurofeedback.

L'objectif premier de cette thèse de doctorat était d'apporter une réponse plus claire quant aux bienfaits spécifiques d'un entraînement en NF afin de pouvoir recommander ce type d'intervention dans la prise en charge du TDAH et, plus globalement, de divers troubles neurologiques ayant une empreinte EEG définie. Or des contraintes matérielles et temporelles ont empêché le recrutement d'un échantillon avec une puissance statistique suffisante. Ainsi, la portée clinique de ce travail s'est trouvée nettement amoindrie. Néanmoins, ce travail permet de supputer qu'un entraînement en NF peut être une solution alternative si, et seulement si, l'enfant est motivé à changer et que les parents ont le temps et l'argent à investir dans une telle prise en charge.

2. Limites et critiques

Tel que souligné à plusieurs reprises déjà, la discussion des résultats des études présentées s'est heurtée à la limite majeure de ce projet de recherche, i.e. la taille de l'échantillon. Bien qu'il soit peu aisé de faire le calcul exact de la taille du groupe de participants nécessaire pour avoir une puissance statistique suffisante puisque la taille de l'effet du NF n'a jamais été évaluée pour des tests neuropsychologiques ou encore des données ERP, il n'en reste pas moins évident que quatre enfants par groupe est nettement insuffisant. D'autant plus que pour espérer mesurer une taille d'effet d'environ 0.5 pour leurs variables dépendantes principales (questionnaires), Gevensleben et collaborateur (2009) ont estimé avoir besoin de recruter 102 enfants. Cette limite principale semble tributaire de la rigueur méthodologique recherchée dans ce projet.

D'une part, les critères d'inclusion de nos études étaient très contraignants et ont permis d'intégrer au projet neuf enfants uniquement. Avec l'idée de recruter une population homogène afin de pallier aux critiques fréquemment soulevées concernant les échantillons hétérogènes d'études cliniques, mais aussi pour diminuer les variables confondantes pouvant être à l'œuvre dans l'interprétation des résultats, nous avons initialement établi que seuls les enfants âgés entre 9 et 12 ans, présentant un TDAH sans comorbidité, ayant un profil EEG de type 1 localisé en central droit (C4- localisation de l'entraînement, selon Clarke et al. 2001) et acceptant de cesser leur médication pendant l'entraînement pourraient être recrutés pour l'étude. Or, après plus d'un an de recrutement et 39 exclusions, il a été jugé nécessaire pour l'avancement du projet d'accepter des participants selon une fenêtre d'âge plus grande (8 et 13 ans) et avec profil EEG moins spécifique. En effet, bien que le profil EEG recherché soit le plus fréquent selon l'étude de Clarke et al. (2001) (42.3%), uniquement deux enfants participant au projet ont montré ce type exact de profil en C4 ; ainsi il a semblé plus réaliste de recruter des enfants qui présentaient un profil EEG compatible avec le protocole NF dispensé (avis confirmé par une praticienne en NF ayant une certification dans le domaine – BCIA).

D'autre part, l'emploi d'un groupe placebo, absolument critique au stade actuel de la recherche dans le domaine, s'est avéré une arme à double tranchant. En effet, les parents de 12 des 39 enfants évalués pour leur admissibilité dans le projet ont refusé de faire participer leur enfant spécifiquement à cause de la présence d'une chance sur deux que leur enfant soit assigné au groupe placebo. Ceci est sans compter le nombre de parents

potentiellement intéressés par les annonces de recrutement mais qui n'ont pas pris la peine de nous contacter en raison même de la présence d'un groupe placebo.

L'utilisation d'un tel devis expérimental a fait couler de l'encre dans le domaine du NF, alors que la majorité des auteurs reconnaissent sa nécessité afin de pouvoir établir de façon plus certaine la spécificité d'un entraînement en NF, tout en justifiant son absence pour des raisons d'éthique ou de faisabilité (Gevensleben et al., 2009; Leins et al, 2007; Loo & Barkley, 2005). Concernant les raisons techniques, il apparaît sans doute que les chercheurs en question ont manqué d'inspiration puisque le type de placebo utilisé ici s'est avéré efficace, à savoir que 3 des 4 participants de ce groupe ainsi que les quatre étudiants dispensant les entraînements n'ont pas pu identifier le groupe placebo.

Concernant les raisons éthiques, il a été insinué que les participants du groupe placebo pourraient développer un état d'impuissance acquise face à l'impossibilité de contrôler adéquatement les ondes cérébrales présentées lors d'un entraînement en NF non actif (Gevensleben et al., 2009). Pourtant, il est tout à fait intéressant de noter que ces mêmes auteurs avancent que la majorité des essais (jusqu'à 60%) lors d'un entraînement en NF peuvent être réussis par l'application de stratégies comportementales appropriées à la tâche (par exemple, immobilité pour produire d'avantage d'ondes cérébrales en SMR). Ceci implique que l'application de telles stratégies pourrait représenter plus de la moitié de l'autocontrôle nécessaire pour moduler l'activité cérébrale dans le sens voulu et obtenir les récompenses (visuelles et auditives) prévues dans ce type d'entraînement. C'est pourquoi, dans ce contexte et afin de minimiser le développement potentiel de cet état d'impuissance acquise, les enfants du groupe placebo recevaient au même titre que les enfants du groupe

expérimental des points de récompenses à la fin de chaque essai (i.e. 1 point pour le comportement et 1 point pour la modulation adéquate de la moyenne de l'amplitude des ondes cérébrales sous étude). Par ailleurs, pour favoriser la production des ondes cérébrales recherchées, tous les enfants avaient comme consigne de rester immobiles et d'être attentifs à l'écran d'ordinateur lors de leur entraînement. Malgré les précautions prises, l'entraînement d'un des enfants du groupe placebo a dû être interrompu par la chercheuse principale en raison de l'apparition de symptômes importants d'anxiété reliés en partie au fait que cet enfant avait détecté son groupe d'appartenance. Ce jeune garçon nous rappelle l'importance de bien suivre la progression de nos participants en recherche ainsi que notre devoir de toujours favoriser le bien-être de nos sujets avant l'accumulation de données.

Une seconde préoccupation éthique concernait l'arrêt de la médication pour la longue période de temps requise pour réaliser l'entraînement (de 20 semaines généralement). D'avis qu'il aurait été fort déplacé de demander à des enfants d'arrêter un traitement efficace pour en évaluer un autre encore sous étude, l'entraînement en NF a été réalisé en majorité au cours des vacances d'été afin de minimiser l'effet de l'arrêt de la médication sur les apprentissages scolaires de participants. Deux enfants ont été entraînés pendant l'année scolaire. Un de ces enfants ne prenait pas de psychostimulant pour son TDAH. L'autre participant prenait du méthylphénidate à longue durée le matin au petit déjeuner, sauf les jours où il venait s'entraîner, ainsi nous considérons qu'il n'était plus sous l'effet du médicament puisqu'il était vu au minimum 24 h après la dernière prise et que la concentration de la molécule n'est alors plus efficace (Biedermann, 2002; Quin et al, 2007)

Découlant de la taille de l'échantillon, une autre limite de nos études est l'application de statistiques quantitatives de comparaison de groupes (par exemple, ANOVA) ou encore corrélationnelles. Essayant de palier aux statistiques de groupe, un index statistique de changement clinique fiable (RCI) a été appliqué (Maassen, Bossema, et Brand, 2009). Ce type d'index semble avoir été approprié dans la mesure où il nous a permis d'établir au minimum les changements de signification clinique que pourrait induire un entraînement en NF. Or, un net bémol est à apporter aux résultats de l'étude 1 (présentée au chapitre 2). Bien que l'application de cet index soit basé sur des études empiriques (et, dans le cas présent, sur recommandation personnelle du Dr Maassen), l'aberrance de certains scores (CPT) laisse planer un doute sur la mesure d'artéfact quant aux changements significatifs des RCIs. À ceci s'ajoute le fait que la valeur numérique arrêtée comme seuil critique a été légèrement usurpée en appliquant 1.5 écart-types et non le traditionnel 2 écart-types généralement employés en neuropsychologie clinique afin de mesurer une déviation significative de la norme.

Finalement, la passation en simple aveugle des tests neuropsychologiques en pré et post entraînement a entravé une certaine objectivité quant à l'effet d'un entraînement en NF et représente très certainement une variable confondante. Le mieux étant souvent l'ennemi du bien, trop de contrôles méthodologiques semblent avoir nettement compromis la faisabilité de nos études.

Au-delà des limites, certaines critiques sont aussi à apporter à ces études. Premièrement, l'utilisation d'un seul type de protocole d'entraînement à travers les 20

séances de NF avait comme ambition de diminuer les variables confondantes que peuvent représenter l'emploi de protocoles combinés mais aussi de valider l'application d'un protocole d'entraînement spécifique, dirigé vers la dimension de l'hyperactivité par le biais de l'augmentation de capacité d'inhibition (Lubar et Lubar, 1984; Lubar et al, 1995). Toutefois, le protocole employé en NF récompensait indépendamment l'augmentation de l'amplitude des ondes SMR et la diminution de l'amplitude des ondes Thêta, induisant alors la possibilité de recevoir des récompenses par le simple fait d'être attentif (i.e., diminution de Thêta) sans pour autant avoir à induire une augmentation de SMR (i.e., recherchée pour améliorer les capacités d'inhibition). Ainsi, il est loin d'être certain que les enfants dans le groupe expérimental induisaient réellement la modulation cérébrale attendue. L'emploi d'un protocole alternatif qui récompense de façon dépendante la modulation des deux bandes de fréquences (par exemple, récompense pour l'augmentation du ratio SMR/Thêta) aurait pu d'avantage contraindre les enfants à répondre aux exigences de la tâche (Leins et al, 2007; Linden et al. 1996; Lubar et al, 1995).

Deuxièmement, à la lumière de l'importance de l'état motivationnel de l'enfant ayant un TDAH dans le contrôle de ses comportements, un meilleur contrôle de la motivation des participants aurait dû faire partie intégrante de l'entraînement en NF et de la tâche de Stop-signal (le fait d'avoir appréhendé le TDAH selon le modèle de l'autorégulation de Barkley, qui est à l'heure actuelle le modèle théorique le plus utilisé en clinique, pourrait nous avoir, d'une certaine façon, amenée à adopter une vision possiblement en œillère de ce trouble). À ce sujet, les programmes de récompenses employés pour favoriser les comportements recherchés chez les enfants ne semblent pas

avoir été très efficaces. En effet, les récompenses visuelles et auditives dispensées lors de l'entraînement ont rapidement lassé les enfants qui voulaient régulièrement changer l'animation visuelle ou la musique. De plus, le programme de récompenses proposé aux participants (i.e., points accumulés et échangeables contre des cadeaux) semblent ne pas avoir été optimal, d'une part à cause du délai peut-être trop important entre les comportements produits et les récompenses (i.e., accumulation de 100 points avec une moyenne de 11.5 point par rencontre), et d'autre part, les récompenses manquaient sans conteste de saillances (i.e., item acheté, autant que possible en fonction des goûts des enfants, dans un magasin à un dollar).

De façon plus générale, l'approche prônée par les cliniciens employant le NF est de laisser l'individu en entraînement trouver par lui-même les stratégies comportementales à appliquer, i.e. de faire appel à des habiletés métacognitives pour réussir adéquatement la tâche. Transposé au monde cognitif de la majorité des enfants ayant un TDAH, ce type d'approche paraît éventuellement voué à l'échec étant donné les troubles exécutifs souvent mis en évidence chez ces enfants.

3. Avenues futures

L'utilisation d'une méthodologie de type essai clinique contrôlé à assignation aléatoire, malgré ses écueils incontestables, nous semble encore d'actualité étant donné que cette dernière n'a pu être mise à profit à son plein potentiel dans le présent travail compte tenu de la taille de l'échantillon étudié, et que donc de nombreuses questions sur les effets spécifiques du NF demeurent. De plus, les mécanismes psychologiques proposés comme

pouvant être à l'œuvre dans un entraînement en NF (croyances, attentes, motivations) n'ont jamais fait l'objet d'étude particulière alors que nous sommes d'avis qu'ils pourraient très largement expliquer la tendance relevée dans le domaine à toujours rapporter des résultats positifs. Le fait que les effets des entraînements en NF sont très souvent évalués uniquement dans la perspective parentale (par le biais de questionnaires comportementaux) contribue sûrement à ce phénomène.

Les études à venir devraient aussi d'avantage se pencher sur les caractéristiques intra-individuelles des participants afin de permettre une meilleure définition des facteurs sous-tendant la réussite d'un entraînement comme, par exemple, qui sont les 'good performers' (Kropotov, Gevenleben). La réponse au traitement pharmacologique, la personnalité ou encore le degré de motivation ainsi que le stade de motivation au changement pourraient également s'avérer éclairants.

Finalement, afin de tester l'hypothèse de la motivation comme variable déterminante dans l'effet d'un entraînement en NF, une étude contrôlée à assignation aléatoire serait indiquée. Une telle étude testerait l'interaction motivation/NF en étudiant une population adulte, répondant à un critère commun de comportements indésirables à modifier (par exemple, impulsivité), dont la participation serait soit volontaire (recrutement au sein de la communauté), soit contrainte (par exemple, milieu carcéral).

Bibliographie

- Aarnoudse-Moens, C.S., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J.B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, *124*(2), 717-728.
- Abikoff, H., Hechtman, L., Klein, R. G., Gallagher, R., Fleiss, K., Etcovitch, J., et al. (2004). Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *Journal of American Academy for Child & Adolescent Psychiatry*, *43*(7), 820-829.
- Aleman, N. E., Menon, V., Blasey, C. M., White, C. D., Warsofsky, I. S., Glover, G. H., et al. (2002). A developmental fMRI study of the Stroop color-word task. *Neuroimage*, *16*(1), 61-75.
- Albrecht, B., Banaschewski, T., Brandeis, D., Heinrich, H., & Rothenberger, A. (2005). Response inhibition deficits in externalizing child psychiatric disorders: an ERP-study with the Stop-task. *Behavior & Brain Functions*, *1*, 22.
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., & Kofler, M. J. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *35*(5), 745-758.
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., Sarver, D. E., & Kofler, M. J. (2008). ADHD and behavioral inhibition: a re-examination of the stop-signal task. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *36*(7), 989-998.
- Anastopoulos, A.D., Rhoads, L. H., & Farley, S.E. (2006). Counseling and training parents. Dans R.A. Barkley (Éd), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*, 3rd Edition (pp. 453-479). New York: The Guilford Press.
- Anney, R. J., Lasky-Su, J., O'Dushlaine, C., Kenny, E., Neale, B. M., Mulligan, A., et al. (2008). Conduct disorder and ADHD: evaluation of conduct problems as a categorical and quantitative trait in the international multicentre ADHD genetics study. *American Journal of Medical Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics*, *147B*(8), 1369-1378.
- Arns, M., de Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., & Coenen, A. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, *40*(3), 180-189.

- Aron, A. R., Durston, S., Eagle, D. M., Logan, G. D., Stinear, C. M., & Stuphorn, V. (2007). Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *Journal of Neuroscience*, 27(44), 11860-11864.
- Aron, A.R., & Poldrack, R.A. (2005). The cognitive neuroscience response inhibition: Relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1285-1292.
- Association, A. P. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th, Text revised ed.). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Aylward, E. H., Reiss, A. L., Reader, M. J., Singer, H. S., Brown, J. E., & Denckla, M. B. (1996). Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 11(2), 112-115.
- Barkley, R. A. (2002). Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 Suppl 12, 10-15.
- Barkley, R. A., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K. & Metevia, L. (2001). Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology* 29, 541-556.
- Ben-Pazi, H., Gross-Tsur, V., Bergman, H., & Shalev, R. S. (2003). Abnormal rhythmic motor response in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(11), 743-745.
- Biederman, J. (2002). Practical considerations in stimulant drug selection for the attention-deficit/hyperactivity disorder patient - efficacy, potency and titration. *Today's Therapeutic Trends*, 20, 311-328.
- Biederman, J., Know, A., Aleardi, M., Chouinard, V-A., Marino, T., Cole, H., & Faraone, S.V. (2005). Absence of gender effects on Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Findings in nonreferred subjects. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1083-1089.
- Casat, C.D., Pleasants, D.Z., Schroeder, D.H., & Parler, D.W. (1989). Bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 25(2), 198-201.

- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., et al. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 607-616.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14), 1740-1748.
- Chabot, R. J., & Serfontein, G. (1996). Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry*, 40(10), 951-963.
- Chavez, B., Sopko, M.A., Ehret, M.J., Paulino, R.E., Goldberg, K.R., Angstadt K. et al., (2009). AN update on central nervous system stimulant formulations in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *The Annals of Pharmacotherapy*, 43, 1084-1095.
- Clark, J. M. (1996). Contributions of inhibitory mechanisms to unified theory in neuroscience and psychology. *Brain & Cognition*, 30(1), 127-152.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2098-2105.
- Conners, C.K. (2002). Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Attention Disorders*, 6, S17-30.
- Conners, C.K., Casat, C.D., Gualtieri, C.T., Weller, E., Reader, M., Reiss, A., et al. (1996). Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(10), 1314-1321.
- Conner-Green, P. (1993). The therapeutic context: Preconditions for change in psychotherapy. *Psychotherapy*, 30(3), 375-382.
- Cook, E.H. Jr, Stein, M.A., Krasowski, M.D., Cox, N.J., Olkon, D.M., Kieffer, J.E., Leventhal, B.L. (1995). Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *American Journal of Human Genetics*, 56(4), 993-998.

- Cunningham, C.E. (2006). COPE : Large-group, community-based, family-centered parent training. Dans R.A. Barkley (Éd), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment, 3rd Edition* (pp. 480-498). New York: The Guilford Press.
- Desman, C., Petermann, F., & Hampel, P. (2008). Deficit in response inhibition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): impact of motivation? *Child Neuropsychology, 14*(6), 483-503.
- Dimoska, A., Johnstone, S. J., Barry, R. J., & Clarke, A. R. (2003). Inhibitory motor control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop-signal paradigm. *Biological Psychiatry, 54*(12), 1345-1354.
- Dopheide, J. A., & Pliszka, S. R. (2009). Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy, 29*(6), 656-679.
- DuPaul, G.J. et Weyandt,L.L. (2006). School-based intervention for children with attention-deficit hyperactivity disorder: Effects on academic, social, and behavioural functioning. *International Journal of disability, development and education, 53*(2), 161-176.
- Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Yang, Y., et al. (2003). Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological Psychiatry, 53*(10), 871-878.
- Dustman, R. E., Emmerson, R. Y., & Shearer, D. E. (1996). Life span changes in electrophysiological measures of inhibition. *Brain & Cognition, 30*(1), 109-126.
- Drechsler, R., Straub, M., Doehnert, M., Heinrich, H., Steinhausen, H.C., & Brandeis, D. (2007). 1Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral & Brain Functions, 26*, 3-35.
- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2001). Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport, 12*(18), 4155-4159.

- Egner, T., & Gruzelier, J.H. (2004). EEG biofeedback of low beta band components: Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115(1), 131-139.
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N., & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48(3), 589-601.
- Finley, W. W., Smith, H. A., & Etherton, M. D. (1975). Reduction of seizures and normalization of the EEG in a severe epileptic following sensorimotor biofeedback training: preliminary study. *Biological Psychology*, 2(3), 189-203.
- Foulder-Hughes, L.A., & Cooke, R.W. (2003). Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(2),97-103.
- Froehlich, T. E., McGough, J. J., & Stein, M. A. (2010). Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs*, 24(2), 99-117.
- Fuchs, T., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Gruzelier, J. H., & Kaiser, J. (2003). Neurofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a comparison with methylphenidate. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 28(1), 1-12.
- Gau, S. S., Ni, H. C., Shang, C. Y., Soong, W. T., Wu, Y. Y., Lin, L. Y., et al. (2010). Psychiatric comorbidity among children and adolescents with and without persistent attention-deficit hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(2), 135-143
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O., et al. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomized controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 50(7), 780-789.
- Gill, M., Daly, G., Heron, S., Hawi, Z., & Fitzgerald, M. (1997). Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Molecular Psychiatry*, 2(4), 311-313.

- Gjone, H., Stevenson, J., & Sundet, J.M. (1996). Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(5), 588-596.
- Grady, D. L., Chi, H.-C., Ding, Y.-C., Smith, M., Wang, E., Schuck, S., Flodman, P., ... Moyzis, R. K. (2003). High prevalence of rare dopamine D4 alleles in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 8, 536-545.
- Harrier, L.K. & DeOrnellas. (2005). Performance of children diagnosed with ADHD on selected planning and reconstruction tests. *Applied Neuropsychology*, 12(2), 106-119.
- Hermann, D., Smolka, M.N., Warse, J., Klein, S., Nikitopoulos, J., Georgi, A. et al, (2006). Blockade of cue-induced brain activation of abstinent alcoholics by single administration of amisulpride as measured with fMRI. *Alcoholism: Clinical and experimental reaserch*, 30(8), 1349-1355.
- Himmelstein, J., Newcorn, J. H., & Halperin, J. M. (2000). The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in Bioscience*, 5, D461-478.
- Huizink, A.C., & Mulder, E.J. (2006). Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(1), 24-41.
- Hynd, G. W., Hern, K. L., Novey, E. S., Eliopulos, D., Marshall, R., Gonzalez, J. J., et al. (1993). Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of Child Neurology*, 8(4), 339-347.
- Hynd, G. W., Semrud-Clikeman, M., Lorys, A. R., Novey, E. S., & Eliopulos, D. (1990). Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Archives in Neurology*, 47(8), 919-926.
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., & Clarke, A. R. (2007). Behavioural and ERP indices of response inhibition during a Stop-signal task in children with two subtypes of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 66(1), 37-47.
- Johnstone, S. J., Dimoska, A., Smith, J. L., Barry, R. J., Pleffer, C. B., Chiswick, D., et al. (2007). The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in

children aged 7-12 years: performance and event-related potential indices. *International Journal of Psychophysiology*, 63(1), 25-38.

- Jucaite, A., Fernell, E., Halldin, C., Forsberg, H., & Farde, L. (2005). Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biological Psychiatry*, 57(3), 229-238.
- Kenemans, J. L., Bekker, E. M., Lijffijt, M., Overtoom, C. C., Jonkman, L. M., & Verbaten, M. N. (2005). Attention deficit and impulsivity: selecting, shifting, and stopping. *International Journal of Psychophysiology*, 58(1), 59-70.
- Kessler, R.C., Adler, L., Barkley, R.A., Biederman, J., Conners, C.K., Demler, O., Faraone, S.V., et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 716-723.
- Klein, C., Wendling, K., Huettner, P., Ruder, H., & Peper, M. (2006). Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 60(10), 1088-1097.
- Kok, A., Ramautar, J. R., De Ruiter, M. B., Band, G. P., & Ridderinkhof, K. R. (2004). ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*, 41(1), 9-20.
- Langley, K., Marshall, L., van den Beer, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M., & Thapar, A. (2004). Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 161, 133-138.
- Leins, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N., Strehl, U. (2007). Neurofeedback for children with ADHD: A comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 32(2), 73-88.
- Lerner, M., & Wigal, T. J. (2008). Long-term safety of stimulant medications used to treat children with ADHD. *Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services*, 46(8), 38-48.

- Levesque, J., Beauguard, M., & Mensour, B. (2006). Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 394(3), 216-221.
- Levy, F., Hay, D. A., McStephen, M., Wood, C., & Waldman, I. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(6), 737-744.
- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 216-222.
- Linden, M., Habib, T., & Radojevic, V. (1996). A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Biofeedback & Self Regulation*, 21(1), 35-49. Erratum in: 1996, 21(3), 297.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Higgins, K., Perez, R., 3rd, & Semrud-Clikeman, M. (2010). Evidence for specificity of ERP abnormalities during response inhibition in ADHD children: a comparison with reading disorder children without ADHD. *Brain & Cognition*, 72(2), 228-237.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., 3rd, Luus, B., Glahn, D., & Semrud-Clikeman, M. (2007). Electrophysiological correlates of response inhibition in children and adolescents with ADHD: influence of gender, age, and previous treatment history. *Psychophysiology*, 44(6), 936-948.
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology Human Perception & Performance*, 10(2), 276-291.
- Loo, S.K., & Barkley, R.A. (2005). Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. *Applied Neuropsychology*, 12(2), 64-76.
- Lubar, J.F., Swartwood, M.O., Swartwood, J.N., & O'Donnell, P.H. (1995). Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as

measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback & Self Regulation*, 20(1), 83-99.

- Lubar, J.F., & Shouse, M.N. (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): A preliminary report. *Biofeedback & Self Regulation*, 1(3), 293-306.
- Lubar, J.O., & Lubar, J.F. (1984). Electroencephalographic biofeedback of SMR and beta for treatment of attention deficit disorders in a clinical setting. *Biofeedback & Self Regulation*, 9(1), 1-23.
- Maassen, G.H., Bossema, E., & Brand, N. (2009). Reliable change and practice effects: Outcomes of various indices compared. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(3), 339-352.
- Mataro, M., Garcia-Sanchez, C., Junque, C., Estevez-Gonzalez, A., & Pujol, J. (1997). Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Archives in Neurology*, 54(8), 963-968.
- Miranda, A., Presentacion, M. J. et Soriano, M. (2002). Effectiveness of a school-based multicomponent program for the treatment of children with ADHD. *Journal of Learning Disabilities*, 35, 547-563.
- McGough, J.J. (2005). Attention-deficit / Hyperactivity disorder pharmacogenomics. *Biological Psychiatry*, 57, 1367-1373.
- Monastra, V.J, Monastra, D.M et George, S. (2002). The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 24(4), 231-249.
- Nigg, J. T. (2003). Response inhibition and disruptive behaviors: toward a multiprocess conception of etiological heterogeneity for ADHD combined type and conduct disorder early-onset type. *Annal of New York Academy of Science*, 1008, 170-182.

- Nigg, J.T. (2005) . Neuropsychological theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: The stat of the field and salient challenges for the coming decade. *Biological Psychiatry*, 5, 1424-1435.
- Nikolas, M.A., & Burt, S.A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(1), 1-17.
- Nieoullon, A. and Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Current Opinions in Neurology*, 16,(Suppl 2), S3-9.
- Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (1996). Inhibition in ADHD, aggressive, and anxious children: a biologically based model of child psychopathology. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 24(1), 19-36.
- Pelham, W.E. et Fabiano, G.A. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical child & adolescent psychology*, 37(1), 184-214.
- Pestian, J., Spencer, M., Matykiewicz, P., Zhang, K., Vinks, A.A., & Glauser, T. (2009). Personalizing Drug Selection Using Advanced Clinical Decision Support. *Biomedical Informatics Insights*, 23(2), 19-29.
- Pfiffner, L.J., Barkley, R.A., & DuPaul, G.J. (2006). Treatment of ADHD in school settings. Dans R.A. Barkley (Éd), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*, 3rd Edition (pp. 453-479). New York: The Guilford Press.
- Pliszka, S. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of American Academy for Child& Adolescent Psychiatry*, 46(7), 894-921.
- Pliszka, S. R., Borcharding, S. H., Spratley, K., Leon, S., & Irick, S. (1997). Measuring inhibitory control in children. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*, 18(4), 254-259.
- Pliszka, S. R., Liotti, M., & Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the

processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48(3), 238-246.

- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Price DD, Finniss DG, Benedetti F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual Reviews in Psychology*, 59, 565-590.
- Prince, J.J. (2008). Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Clinical Psychopharmacology*, 28(3 Suppl 2), S39-45.
- Prochaska, J. and DiClemente, C. (1984). The transtheoretical approach: Crossing traditional boundaries of therapy. Homewood, Ill.: Dow Jones-Irwin.
- Robin, A.L. (2006). Training families with adolescents with ADHD. Dans R.A. Barkley (Éd), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*, 3rd Edition (pp. 499-546). New York: The Guilford Press.
- Quinn, D., Bode, T., Reiz, J., Donnelly, G.A.E. & Darke, A. (2007). Release methylphenidate and immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 760-766.
- Rossiter, T. 2002. Neurofeedback of AD/HD: A ratio feedback case study and tutorial. *Journal of Neurotherapy*, 6 (3), 9-35.
- Roth, R. M., & Saykin, A. J. (2004). Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. *Psychiatric Clinics North America*, 27(1), 83-96, ix.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A. M., Brammer, M., & Taylor, E. (2009). Methylphenidate normalizes activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 640-652.

- Sagvolden, T., Russell, V.A., Aase, H., Johansen, E.B., & Farshbaf, M. (2005). Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1239-1247.
- Schachar, R., & Logan, G. (1990). Are hyperactive children deficient in attentional capacity? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 18(5), 493-513.
- Schachar, R. J., Chen, S., Logan, G. D., Ornstein, T. J., Crosbie, J., Ickowicz, A., et al. (2004). Evidence for an error monitoring deficit in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 32(3), 285-293.
- Schulz, K. P., Himelstein, J., Halperin, J. M., & Newcorn, J. H. (2000). Neurobiological models of attention-deficit/hyperactivity disorder: a brief review of the empirical evidence. *CNS Spectrum*, 5(6), 34-44.
- Seidman, L. J., Biederman, J., Faraone, S. V., Weber, W., & Ouellette, C. (1997). Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *Journal of Consulting Clinical Psychology*, 65(1), 150-160.
- Seifert, A. R., & Lubar, J. F. (1975). Reduction of epileptic seizures through EEG biofeedback training. *Biological Psychology*, 3(3), 157-184.
- Semrud-Clikeman, M., Pliszka, S., & Liotti, M. (2008). Executive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: combined type with and without a stimulant medication history. *Neuropsychology*, 22(3), 329-340.
- Sergeant, J. (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 7-12.
- Sergeant, J. A. (2005). Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1248-1255.
- Sergent, J.A., Oosterlann, J., et van der Meere, J.J. (1999). Information processing and energetic factors in attention-deficit/hyperactivity disorder: Dans H.C., Quay, & A. Hogan (Éds), *Handbook of disruptive behavior disorders* (pp. 75-104). New York: Plenum Press.

- Shafritz, K.M., Marchione, K.E., Gore, J.C., Shaywitz, S., Shaywitz, B. (2004). The effects of methylphenidate on neuroal sustems of attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, *161*,1990-1997.
- Shaw, G. & Brown, G. (1999). Arousal, time estimation and time use in attention-disordered children. *Developmental Neuropsychology*, *16*, 227-242.
- Shouse, M.N. et Lubar, J.F. (1979). Operant conditioning of EEG rhythms and Ritalin in treatment of hyperkinesis. *Biofeedback & self-regulation*, *4* (4), 299-312.
- Snyder, S. M., & Hall, J. R. (2006). A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *23*(5), 440-455.
- Solanto, M. V. (1998). Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behavior & Brain Research*, *94*(1), 127-152.
- Solanto, M. V., Gilbert, S. N., Raj, A., Zhu, J., Pope-Boyd, S., Stepak, B., et al. (2007). Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *35*(5), 729-744.
- Sonuga-Barke, E. J., Sergeant, J. A., Nigg, J., & Willcutt, E. (2008). Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolescent Psychiatric Clinics North America*, *17*(2), 367-384, ix.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., & Peterson, B.S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, *22*(362), 1699-1707.
- Spencer, T., & Biederman, J. (2002). Non-stimulant treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Attention Disorders*,*6* (Suppl 1),S109-19.
- Stefanos, G.A. & Baron, I.S. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: A neuropsychological perspective towards DSM-V. *Neuropsychological Review*, *17*, 5-38.

- Sterman, M.B. et Wyrwicka, W. (1967). EEG correlates of sleep: Evidence of separate forebrain substrates. *Brain Research*, 6, 143-163.
- Sterman, M. B., Macdonald, L. R., & Stone, R. K. (1974). Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: effects on epilepsy. *Epilepsia*, 15(3), 395-416.
- Sterman, M.B. et Enger, T. (2006). Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Applied psychophysiology & Biofeedback*, (23), 168-184.
- Stevens, S. E., Kumsta, R., Kreppner, J. M., Brookes, K. J., Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Dopamine transporter gene polymorphism moderates the effects of severe deprivation on ADHD symptoms: developmental continuities in gene-environment interplay. *American Journal of Medical Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B(6), 753-761.
- Strehl, U., Leins, U., Goth, G., Klinger, C., Hinterberger, T., & Birbaumer, N. (2006). Self-regulation of slow cortical potentials: a new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 118(5), e1530-1540.
- Swanson, J., Arnold, L. E., Kraemer, H., Hechtman, L., Molina, B., Hinshaw, S., et al. (2008). Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment study of Children with ADHD (MTA): part I: executive summary. *Journal of Attentional Disorders*, 12(1), 4-14.
- Swanson, J., Arnold, L. E., Kraemer, H., Hechtman, L., Molina, B., Hinshaw, S., et al. (2008). Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment Study of children with ADHD (MTA): Part II: supporting details. *Journal of Attentional Disorders*, 12(1), 15-43.
- Swanson, J. M., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M. A., Moyzis, R., Schuck, S., et al. (2000). Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 24(1), 21-25.
- Swanson, J. M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G. A., Volkow, N., et al. (2007). Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychological Review*, 17(1), 39-59.

- Swanson, J. M., Sunohara, G. A., Kennedy, J. L., Regino, R., Fineberg, E., Wigal, T., et al. (1998). Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Molecular Psychiatry*, 3(1), 38-41.
- Swanson, J.M., Sergeant, J.A., Taylor, E., Sonuga-Barke, E.J.S., Jensen. P.S. & Cantwell, O.P. (1998). *The Lancet*, 351, 429-433.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J., & Reiss, A. L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of American Academy for Child & Adolescent Psychiatry*, 43(11), 1430-1440.
- Thatcher, R.W., Walker, R.A., Biver, C.J., North D.N., et Curtin, R. (2003). Quantitative EEG normative database: Validation and clinical correlation. *Journal of Neurotherapy*, 7(3/4), 87-121.
- Tharoor, H., Lobos, E. A., Todd, R. D., & Reiersen, A. M. (2008). Association of dopamine, serotonin, and nicotinic gene polymorphisms with methylphenidate response in ADHD. *American Journal of Medical Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(4), 527-530.
- Tillman, C. M., Thorell, L. B., Brocki, K. C., & Bohlin, G. (2008). Motor response inhibition and execution in the stop-signal task: development and relation to ADHD behaviors. *Child Neuropsychology*, 14(1), 42-59.
- Thompson, L. et Thompson, M. (1998). Neurofeedback combined with training in metacognitive strategies: Effectiveness in students with ADHD. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 23(4), 243-263.
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). After-effects of goal shifting and response inhibition: A comparison of the stop-change and dual-task paradigms. *Q Journal of Experimental Psychology (Colchester)*, 1.
- Vernon, D., Egner, T., Cooper, N., Compton, T., Neilands, C., Sheri, A., et al. (2003). The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology*, 47(1), 75-85.

- Volkow, N. D., Wang, G. J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., et al. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, *302*(10), 1084-1091
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G-J., Ding, Y-S., & Gatley, S.J. (2002). Role of dopamine in the therapeutic effects of methylphenidate in humans: Results from the imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, *12*(57), 557-566.
- Volkow, N., Wang, G-J., Telang, F., Fowler, J.S., Logan, J., Childress A-R., et al., (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *The Journal of Neuroscience*, *26*(24), 6583-6588.
- Wagner, K.D. (2002). Management of treatment refractory attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Psychopharmacology Bulletin*, *36*(1), 130-142.
- Waldman, D.I., Rowe, D.C., Abramowitz, A., Kozel, S.T., Mohr, J.H., Sherman, S.L., Cleveland, H.H, Stever, C. (1998). Association and linkage of the dopamine transporter gene and Attention-deficit Hyperactivity Disorder in children: Heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American Journal of Human Genetics*, *63*, 1767-1776.
- Williams, B. R., Ponsesse, J. S., Schachar, R. J., Logan, G. D., & Tannock, R. (1999). Development of inhibitory control across the life span. *Developmental Psychology*, *35*(1), 205-213.
- Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Nigg, J.T, Faraone, S.V., & Pennington, B.F. (2005). Validity of the executive function theory of attention deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, *57*, 1336-1346.
- Willis, W. G., & Weiler, M. D. (2005). Neural substrates of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: electroencephalographic and magnetic resonance imaging evidence. *Developmental Neuropsychology*, *27*(1), 135-182.
- Winterstein, A.G., Gerhard, T., Shuster, J., Zito, J., Johnson, M., Liu, H., & Saidi, A. (2008). Utilization of pharmacologic treatment in youths with attention deficit/hyperactivity disorder in Medicaid database. *Annals of Pharmacotherapy*, *42*(1), 24-31.

Zeni, C. P., Guimaraes, A. P., Polanczyk, G. V., Genro, J. P., Roman, T., Hutz, M. H., et al. (2007). No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, 144B*(3), 391-394.

Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: The Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. (1999). *Archives of General Psychiatry, 56*(12), 1088-1096.

National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. (2004). *Pediatrics, 113*(4), 754-761.

