

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2021

THESE 2021 TOU3 2086

THESE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

**Emilie CHARLOT
Le 9 novembre 2021**

**NEUROSCIENCES :
Les jeux électroniques thérapeutiques dans la Recherche
Clinique**

Directeur de thèse : Bettina COUDERC

JURY

Président : ROUSSIN Anne, Pharmacologue, CHU de Toulouse
1^{er} assesseur : FABRE Amandine, Coordinatrice de Recherche Clinique, Institut Claudius Regaud
2^{ème} assesseur : PARIENTE Jérémie, Médecin neurologue, CHU de Toulouse
3^{ème} assesseur : PAYOUX Pierre, Médecin spécialiste en médecine nucléaire, CHU de Toulouse
4^{ème} assesseur : COUDERC Bettina, Enseignant-chercheur, CRCT - INSERM

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J. E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

Cette thèse ne signe pas seulement la fin de mes études en pharmacie ; avec elle, c'est tout un pan de ma vie qui bascule vers un nouveau chapitre. J'avais donc à cœur de choisir un sujet de santé qui me fasse personnellement écho, et je tiens à remercier chaleureusement le professeur Bettina COURDERC, d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Vos encouragements, votre enthousiasme et votre soutien tout au long de ce travail m'ont été précieux. Vos qualités humaines et votre rigueur scientifique sont à l'image de votre pédagogie dans les enseignements que vous dispensez à la faculté, me permettant d'aborder la thèse avec davantage de sérénité ; je vous en remercie encore.

Je souhaite ensuite remercier chacun des membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse :

- Le professeur Anne ROUSSIN, dont la curiosité à l'égard de ce sujet m'a touchée et qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse, avec bienveillance et intérêt. J'en profite pour vous témoigner ici tout mon respect et vous exprimer ma sincère reconnaissance pour la qualité de vos enseignements durant mon cursus universitaire.
- La doctoresse Amandine FABRE, pharmacienne coordinatrice en recherche clinique, qui s'est montrée enthousiaste dès le choix de mon sujet de thèse. J'ai été ravie que tu acceptes de faire partie de mon jury, et je te remercie pour ta bienveillance, ton énergie et l'attention que tu as portée sur ce sujet.
- Les docteurs Jérémie PARIENTE et Pierre PAYOUX, pour leur intérêt et les pistes de réflexion qu'ils ont apporté durant la soutenance, notamment dans le cadre de la maladie d'Alzheimer.

Ensuite je souhaite remercier chacune des personnes qui m'ont permis d'aller au bout de cette thèse, je reformulerais même en disant : au bout de mon cursus. Car la pharmacie a cela de beau qu'elle touche à de nombreux domaines autour de la santé, et cette multidisciplinarité ne fut pas pour me déplaire, m'autorisant à explorer quelques-unes de ces nombreuses facettes.

L'une de ces expériences me laisse d'ailleurs un souvenir fort plaisant : j'en remercie le professeur Vania BERNARDES-GENISSON, dont les enseignements en chimie m'avaient beaucoup plu, et qui m'avait ouvert les portes du monde de la recherche dans ce domaine. Je n'oublierai jamais sa dynamique, sa bienveillance et ses encouragements, qui me donnaient toujours l'envie d'avancer et d'aller plus loin dans mon travail. Je remercie également monsieur Aurélien CHOLLET, doctorant à l'époque, qui m'avait pris sous son aile en stage, me permettant de développer mes connaissances en chimie. Plus largement, je souhaiterais remercier chacun des membres de cette équipe de chimie, qui m'avait tant apporté : les professeurs Geneviève PRATVIEL, Jean-Luc STIGLIANI et Céline DERAËVE, mais aussi Michel, Arnaud, Julie...

Je remercie également le professeur Pierre VERHAEGHES, qui, passionné et très impliqué envers ses étudiants, sait transmettre avec brio les connaissances thérapeutiques nécessaires

sur la base de la chimie. Je tiens à lui exprimer ici mon admiration sincère, ainsi que ma reconnaissance lorsqu'hésitante dans mon orientation en pharmacie, il avait très volontiers accepté de répondre aux questions que je me posais.

Je souhaite également remercier chacune des pharmacies ayant accepté de me faire découvrir le monde de l'officine lorsque j'ai souhaité m'y investir professionnellement, et particulièrement monsieur Eric Goutay et madame Déborah Fernandes, ainsi que toute l'équipe officinale : Ilhame, Samia, Gladys, Choukriya et Corine. Avec vous, j'ai énormément appris et apprécié de pouvoir travailler à vos côtés.

Mais les études m'ont également donné l'occasion de vivre tout un tas d'« à-côté » très enrichissants, qui ont su me faire évoluer. Je remercie particulièrement madame Magali CAUVEL avec qui j'ai découvert pour la première fois le yoga en groupe, au travers de l'Ashtanga. Son enseignement, son état d'esprit et la passion du yoga qu'elle a su me transmettre influencent toujours ma vie aujourd'hui. Je remercie également les professeurs de pole dance dont les cours acrobatiques me permettent de me dépasser un peu plus à chaque fois : Sandie, Marion, Nabicha, les deux Sandra, Paula, Camille, Amalia et Clarisse, vous avez rendu ma vie plus légère ! Et sans oublier le yoga aérien : peu avant ma soutenance, quoi de mieux pour se détendre que de s'inverser tranquillement, soutenue par le hamac ? Merci Angélique de m'avoir familiarisée avec cette sensation.

Sur un plan plus personnel, j'aimerais remercier mes amies du lycée : les filles, vous n'avez pas idée à quel point votre amitié a compté pour moi tout au long de ces années. Merci de m'avoir offert ces petits moments de bonheur et d'insouciance, ces petits moments qui me font tant de bien. Jérôme je ne t'oublie pas : merci pour ta bonne humeur, ta générosité, et bien sûr, merci de contribuer à l'enrichissement de nos connaissances, grâce aux nombreuses encyclopédies que tu dévores !

Alex, toi, cet étudiant que j'ai rencontré au moment où les vents me poussaient vers la chimie, toi qui pendant la rédaction de ma thèse, me demandais régulièrement si l'on pouvait parler du mot en « T »... La Thèse avec un grand « T », car oui ce mot me hantait... Docteur avant moi, mais dans un autre domaine, tu as été pour moi une référence, sur le plan scientifique certes, car je te sais très compétent, mais surtout en informatique : que serais-je devenue sans toi, si tu ne m'avais pas aidée à numéroter mes pages ? Je dis cela sur le ton de la plaisanterie, mais tu sais à quel point ce genre d'aide m'est indispensable lorsque je perds patience face à l'ordinateur ! Alors un grand merci, pour ton soutien pendant la thèse, pour le partage de ton expérience personnelle en tant que doctorant, et surtout, merci de faire partie de ma vie.

Je souhaite aussi remercier Yoann, qui de par la confiance qu'il me témoignait et la légèreté d'âme qu'il a su me communiquer, a réussi à me motiver suffisamment pour que j'ose (enfin) envoyer un premier jet de thèse à ma directrice en vue d'une première relecture.

Je remercie également Hadrien : en acceptant de m'écouter répéter pour mon oral de thèse, tu m'as véritablement aidée à combattre ma phobie des oraux, je t'en suis reconnaissante. Grâce à tes remarques positives et constructives, tu as contribué à l'apaisement de mon mental concernant la présentation de la thèse.

J'aimerais encore remercier ma famille, et notamment mes parents pour leur soutien sans failles durant mes études, leur patience face à mon opiniâtre indécision lorsque je choisisais une autre filière, leur respect face à mon choix de m'inscrire en archéologie en parallèle de la pharmacie (un très bon souvenir cela aussi). C'est à vous que je dois d'avoir pu enrichir mon cursus de tous ces « à-côté », toutes ces petites choses qui rendent la vie plus belle et qui élèvent l'esprit.

Papa, je te remercie pour m'avoir donné le goût du jeu vidéo : pour ce temps passé ensemble avec Justine à résoudre des énigmes dans Atlantis, à rire devant Ape Escape, à galérer dans Tomb Raider, pour tous ces boss affrontés ensemble et j'en passe... Cela a indéniablement influencé mon choix de sujet de thèse. Merci de m'avoir appris le jeu vidéo comme un moment de partage avec ceux que l'on aime ; il n'y a pour moi aucune meilleure manière de jouer.

Maman, merci d'avoir été là tout du long, pour ton soutien indéfectible, pour ces longues conversations au téléphone dans mes moments de doute où tu savais me rassurer, merci aussi pour toutes tes petites attentions qui me remontaient le moral, pour ces petites virées que tu organisais pour se ressourcer ou pour s'émerveiller... Le rêve tient toujours en moi une place de choix, et c'est en partie à toi que je le dois.

Je remercie aussi ma sœur : merci pour tes vidéo Death Note qui me mettaient du baume au cœur lorsque je repartais seule sur Toulouse la première année, merci pour tous ces moments de complicité à refaire le monde, à se déguiser (mention spéciale pour L et Beyond Birthday), pour toutes ces soirées jeux vidéo que tu prépares avec application, ces entre-midi-et-deux où nous mangions ensemble pendant mon stage, merci aussi pour les trajets en métro...

Tant de choses à dire, tant de petits riens qui mis bout-à-bout forment un tout... Je ne veux oublier personne, et pourtant je ne peux tout écrire. Alors merci à tous ceux qui de près ou de loin me soutenaient et veillaient sur moi, et merci à tous ceux dont j'ai croisé la route et qui m'ont faite sourire l'espace d'un moment.

Mes pensées reviennent souvent vers mon arrière-grand-mère Marie-Louise, que je n'ai que peu connu, mais dont l'amour inconditionnel me porte toujours. Enfin, une pensée toute particulière pour mon autre arrière-grand-mère Gabrielle, auprès de qui j'ai eu la chance de grandir, jusqu'à ma première année à Toulouse : ta philosophie de vie se perpétue à travers les générations, et encore aujourd'hui, elle contribue à me donner de la force.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	1
Introduction.....	3
I. Recherche en neurosciences et place des jeux électroniques	
a. Plasticité neuronale ou neuroplasticité (NP)	
i. Définition.....	4
ii. Fondements scientifiques	
1. Fonctionnement d'une synapse.....	5
2. Plasticité synaptique.....	7
3. Plasticité neuronale.....	9
iii. NP : mécanismes moléculaires	
1. Filets péri-neuronaux (FPN).....	10
2. Neurotrophines.....	11
3. Expression génique.....	13
4. Protéostasie.....	14
5. La synapse tétrapartite.....	15
iv. Facteurs internes influençant la NP	
1. Gènes de plasticité.....	17
2. Âge.....	18
3. Inflammation.....	19
v. Facteurs externes influençant la NP	
1. Mode de vie et notions de « réserve » cognitive et cérébrale.....	20
2. Exercice physique.....	22
3. Alimentation.....	23
b. Bénéfices cognitifs relatifs aux jeux électroniques	
i. Apprentissage	26
ii. Mécanismes neuropsychologiques	27
iii. Applications possibles en thérapeutique.....	29
II. Recherche des applications du jeu électronique en thérapeutique	
a. Rééducation physique	
i. Plusieurs pathologies en cause	
1. Mécanismes physiopathologiques.....	31
2. Epidémiologie	32
ii. Traitements standards et apports possibles des jeux vidéo.....	33
iii. Bases de réflexion pour concevoir les jeux à tester.....	34
iv. Exemple d'exergame : TOAP Run	
1. Présentation du jeu.....	36
2. Capacités sollicitées.....	38
3. Présentation d'une étude clinique.....	39
4. Résultats de l'étude.....	40

v.	Exemple de réalité virtuelle	
1.	Présentation du dispositif.....	42
2.	Capacités sollicitées.....	43
3.	Présentation d'une étude clinique.....	45
4.	Résultats de l'étude.....	47
b.	Alzheimer	
i.	Présentation	
1.	Définition et signes cliniques.....	48
2.	Mécanismes physiopathologiques.....	49
3.	Diagnostic et épidémiologie.....	49
ii.	Traitements standards et apports possibles des jeux vidéo.....	50
iii.	Bases de réflexion pour concevoir les jeux à tester.....	51
iv.	Exemple de jeu : X-TORP	
1.	Présentation du jeu.....	52
2.	Capacités sollicitées.....	54
3.	Présentation d'une étude clinique.....	54
4.	Résultats de l'étude.....	56
c.	Dyslexie développementale	
i.	Présentation	
1.	Définition et signes cliniques.....	58
2.	Mécanismes physiopathologiques.....	59
3.	Diagnostic et épidémiologie.....	60
ii.	Traitements standards et apports possibles des jeux vidéo.....	62
iii.	Bases de réflexion pour concevoir les jeux à tester.....	63
iv.	Critères d'évaluation de l'efficacité des jeux.....	64
v.	Résultats des études cliniques	65
III.	La Recherche Clinique sur les jeux électroniques thérapeutiques	
a.	Bases historiques et règlementaires.....	66
b.	Forces et faiblesses des essais cliniques sur les jeux électroniques thérapeutiques	
i.	Validité interne et externe.....	68
ii.	Les niveaux de preuve scientifique.....	69
iii.	Limites des essais cliniques sur les jeux électroniques thérapeutiques.....	70
c.	Risque d'addiction aux jeux vidéo	
i.	Définition.....	71
ii.	Critères d'évaluation de l'addiction.....	73
iii.	Neurobiologie de l'addiction.....	74
iv.	Game design « addictif ».....	76
v.	Risque d'addiction spécifique aux JV thérapeutiques.....	77
d.	Jeux vidéo et protection des données	
i.	Données personnelles et droits des individus.....	78
ii.	Gestion des risques sur la vie privée	80
e.	Le jeu électronique comme dispositif médical	
i.	Place des jeux électroniques dans la classification des dispositifs médicaux.....	82

ii. Conséquences en termes d'exigences réglementaires.....	83
iii. Modifications réglementaires induites par le RE 2017/745	
1. Traçabilité.....	85
2. Gestion des risques et évaluations cliniques.....	85
iv. Dossier de marquage CE.....	86
f. Vers une harmonisation internationale des principes d'évaluation clinique des jeux électroniques	
i. De la nécessité d'une réglementation plus spécifique.....	87
ii. Apport des recommandations en termes d'évaluation clinique des SaMD.....	88
 Conclusion.....	 89
 Bibliographie.....	 92

LISTE DES ABBREVIATIONS

6MWT	6 minutes walk test
ABP1	Auxin-binding protein
AG	Acides gras
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP	Activité physique
APA	American psychiatric association
ATV	Aire tegmentale ventrale
AVC	Accident vasculaire cérébral
BBG	BrightBrainer Grasp
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BPC	Bonnes pratiques cliniques
CAHAI	Chedoke Arm and Hand Activity Inventory
CIM-11	11 ^{ème} révision de la classification internationale des maladies
CSPG	Protéoglycanes de sulfate de chondroïtine
CT	Cancellation Test
DD	Dyslexie développementale
DM	Dispositif médicaux
DMS 48	Delayed matching sample to 48
DPS	Densité postsynaptique
DSM-5	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DSST	Digit Symbol Substitution Test
EC	Essai clinique
EEG	Electroencéphalogramme
ENK	Enképhalines
EPN-31	Positive and negative emotionality questionnaire
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
FDA	Food and drug administration
FOG-Q	Freezing of gate questionnaire
FPN	Filets péri-neuronaux
GABS	Gait and balance scale
IGD	Internet gaming disorder
IMDRF	Forum international des régulateurs de dispositifs médicaux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IUD	Identifiant unique des dispositifs
JV	Jeu vidéo
MCT	Mémoire à court terme
MEC	Matrice extracellulaire
MLT	Mémoire à long terme
MMORPG	Massively multiplayer online role playing game
MMSE	Mini-mental state examination
MMT	Mémoire à moyen terme
MP	Maladie de Parkinson

NA	Noradrénaline
Nacc	Noyau accumbens
NGF	Nerve Growth Factor
NP	Neuroplasticité
NT	Neurotransmetteur
PANAS	Positive and negative affect scale
PAP	Plan d'accompagnement personnalisé
PI3K	Phosphoinositide 3 kinase
PKC	Protéine kinase C
PLT	Potentialisation à long terme
PPS	Projet personnalisé de scolarisation
PPSE	Potentiel post-synaptique excitateur
PPSI	Potentiel post-synaptique inhibiteur
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
RE 2017/745	Règlement européen 2017/745
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RPG	Role playing game
SAC	Surveillance après commercialisation
SCAC	Surveillance clinique après commercialisation
SaMD	Software as medical device
SEP	Sclérose en plaque
SNC	Système nerveux central
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SPECT	Single photon emission computed tomography
SPPB	Short physical performance battery
SWA	Slow wave activity
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TMTA	Trail making test A
TMTB	Trail making test B
Trk	Tyrosine-kinase
TSLA	Trouble spécifique du langage et des apprentissages
VR	Réalité virtuelle
VWFA	Aire de la forme visuelle des mots
YIAS	Young internet addiction scale

Introduction

Les jeux électroniques ont été développés à partir des années 50 suite à l'apparition des premiers ordinateurs. Par la suite, le développement de l'informatique et de l'électronique leur a permis de prendre un essor considérable. Ils sont de nos jours très majoritairement représentés par les jeux vidéo (JV), le mot « vidéo » faisant simplement référence au mode d'affichage des informations via un écran.

Le code général des impôts définit le jeu vidéo comme un « *logiciel de loisir mis à la disposition du public sur un support physique ou en ligne intégrant des éléments de création artistique et technologique, proposant à un ou plusieurs utilisateurs une série d'interactions s'appuyant sur une trame scénarisée ou des situations simulées et se traduisant sous forme d'images animées, sonorisées ou non* ». ¹ Le jeu vidéo est donc perçu comme une œuvre complexe, relevant à la fois de l'art (scénario, musique, graphismes...) et de la technologie. Cependant, d'après cette définition, il s'agit avant tout d'un « loisir » : la dimension culturelle et vidéo ludique du jeu vidéo ne servirait donc qu'à se divertir.

De ce fait, envisager le jeu électronique comme objet d'étude scientifique en santé pourrait avoir de quoi étonner de prime abord. En effet, régulièrement pointé du doigt par les médias qui le désignent comme responsable d'addictions ou de violences, il a longtemps été silencieux au sein de la sphère scientifique concernant ses potentiels bienfaits. Mais la popularité que connaît le jeu vidéo de nos jours a peu à peu raison de cette stigmatisation. Et pour cause, le marché du jeu vidéo n'a jamais été aussi lucratif. Avec près de 180 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2020, et plus de 2,5 milliards de joueurs dans le monde ², la démocratisation progressive du jeu vidéo depuis les années 70 a plus que largement contribué à sa légitimation en tant qu'objet de recherche. ³

D'abord, ce sont essentiellement les sciences sociales qui l'ont étudié (sociologie, anthropologie). Depuis peu, les neurosciences se penchent à leur tour sur ses effets cognitifs. En effet, l'interactivité qu'implique le jeu serait susceptible d'entraîner des modifications neurologiques. Le côté ludique permettant un apprentissage actif, certains jeux à visée pédagogique connaissent aujourd'hui un certain succès : les Serious Games. En outre, d'autres jeux électroniques voient le jour avec comme promesse l'amélioration des facultés cognitives, notamment de l'attention, de la concentration et de la mémoire. C'est le cas par exemple de la série de jeux du Dr Kawashima, basés sur les exercices d'entraînement cérébral, ou encore du MindFlex, dont le but est de faire progresser une balle le long d'un parcours en canalisant sa pensée, chose perçue au moyen d'un casque captant l'activité électrique du cerveau, cette dernière reflétant l'effort de concentration du joueur.

Les progrès de la recherche en neurosciences font que de nos jours, de plus en plus d'essais cliniques permettent d'envisager sérieusement le JV en tant que perspective thérapeutique

¹ Code général des impôts - Article 220 terdecies.

² « 2018 Video Game Industry Statistics, Trends & Data - The Ultimate List ».

³ Meunier, « Les recherches sur le jeu vidéo en France ».

pour certaines pathologies. L'objectif de ce travail de thèse est donc de définir la place des JV en santé au travers de la recherche clinique.

Mais en tant que traitement non médicamenteux, comment le JV peut-il agir afin de guérir ou de soulager les patients ? C'est ce que nous étudierons dans une première partie en développant les concepts en neurosciences susceptibles d'expliquer leur mode d'action. Nous essaierons également de déterminer les effets bénéfiques attendus en neurologie.

Dans une deuxième partie, nous passerons en revue les essais cliniques (EC) qui cherchent à évaluer ces jeux. Nous exploiterons ces études afin de répondre à plusieurs questions, notamment concernant les caractéristiques à prendre en compte pour concevoir des jeux thérapeutiques, les critères d'évaluation pour mettre en évidence leur efficacité, les effets indésirables identifiés, la place des jeux dans la stratégie médicale.

Enfin, dans une dernière partie, nous rappellerons les bases de la réglementation des EC. Nous traiterons des points forts et des points faibles des études cliniques portant sur les jeux thérapeutiques et tenterons d'apprécier un risque souvent redouté concernant les JV : celui de l'addiction comportementale. Nous terminerons sur la manière dont les JV thérapeutiques peuvent être évalués en tant que dispositifs médicaux pour faciliter leur commercialisation d'un point de vue réglementaire.

I. Recherche en neurosciences et place des jeux électroniques

a. Plasticité neuronale ou neuroplasticité (NP)

i. Définition

C'est à la fin du XIX^{ème} siècle, suite à l'émergence des neurosciences, que les capacités plastiques du cerveau ont été évoquées pour la première fois. Désignant par cela les modifications physiologiques qui se produisent notamment en réaction à des facteurs extérieurs, le psychologue William James considérait ce phénomène comme essentiel à l'apprentissage.⁴ Et en effet, il est aujourd'hui largement admis par la communauté scientifique que le cerveau a la capacité de former de nouvelles connexions neuronales tout au long de la vie, y compris à l'âge adulte chez l'être humain. Ce processus, au demeurant complexe, résultant de remaniements structuraux et fonctionnels au niveau cérébral, est ce que l'on nomme communément la **neuroplasticité (NP)**.

La maturation du système nerveux d'un humain se fait jusqu'à ses 25 ans environ. Elle consiste en deux phénomènes particuliers : d'une part la création des synapses nécessaires, et d'autre part l'élimination des synapses excédentaires. Ainsi la plasticité cérébrale est plus importante chez l'enfant et le jeune adulte. A cette période, toute expérience, notamment dans le domaine des interactions sociales, et tout apprentissage (sciences, arts, littérature...) se répercute profondément sur ce qui deviendra la « sculpture » pérenne du cerveau, entendons par cela l'organisation durable des connexions. Aussi, pendant cet intervalle, le cerveau d'un

⁴ James, *The Principles of Psychology*.

individu est notablement sensible aux facteurs de stress et à l'exposition aux substances psychoactives, pouvant affecter le développement cérébral chez l'embryon, l'enfant et le jeune adulte.⁵ Au-delà de cette période, les phénomènes de NP existent toujours, conférant des capacités d'apprentissage ou d'adaptation à un environnement en réponse à diverses stimulations.

Notons également que la NP a lieu à différentes échelles : synaptique et neuronale, puisqu'elle influence le nombre et la nature des neurones. Elle impacte également les réseaux neuronaux dans leur ensemble et la structure cérébrale, jusqu'aux comportements qui découlent de ces modifications. La NP recouvre donc un champ vaste pouvant englober toutes ces définitions.

On se rend compte grâce aux neurosciences qu'en fonction de l'activité neuronale, des connexions synaptiques se créent et se renforcent, tandis que d'autres s'étiolent et disparaissent ; ainsi varient les réseaux neuronaux tout au long de la vie. La structure du cerveau n'est donc pas figée dans le temps : elle est façonnée en permanence par nos expériences et notre environnement. C'est ce que nous allons étudier plus en détail en nous penchant sur les travaux scientifiques qui ont permis de poser les bases de la NP.

ii. Fondements scientifiques

1. Fonctionnement d'une synapse

Afin de mieux cerner les mécanismes de NP, il convient de rappeler le fonctionnement du système nerveux, et notamment d'un élément clé qui permet aux neurones de communiquer entre eux et de former un réseau complexe : les **synapses**. Il en existe de deux sortes :

- Les **synapses électriques**, qui assurent une diffusion rapide et bidirectionnelle de l'influx nerveux entre deux neurones via des jonctions communicantes
- Les **synapses chimiques**, qui nous intéressent davantage, au niveau desquelles la transmission de l'influx nerveux se fait de façon unidirectionnelle par l'intermédiaire de neurotransmetteurs (NT)

Dans ce deuxième cas, le **neurone présynaptique** produit et stocke des NT. Le cytoplasme d'un neurone a un potentiel électrique négatif : -60 mV. Cela est dû à une répartition dissymétrique des ions (sodium, potassium, chlore). La modification de cette répartition, liée à l'ouverture de récepteurs canaux, génère un **potentiel d'action** qui se propage vers la terminaison de l'axone. A ce signal, l'élément présynaptique libère ses NT dans la **fente synaptique**. En effet, la **dépolarisation membranaire** du neurone provoque l'ouverture de canaux calciques. L'entrée de calcium dans le cytoplasme entraîne la phosphorylation des protéines de liaison entre le cytosquelette et les vésicules synaptiques, provoquant la **migration des vésicules** jusqu'à la membrane plasmique. Leur contenu est ensuite libéré par exocytose : les NT se retrouvent dans la fente synaptique (Fig. 1).

Présentant une forte affinité avec les récepteurs de la membrane post-synaptique, les NT vont pouvoir s'y fixer. Ces récepteurs sont de deux types. D'un côté, nous avons les **récepteurs**

⁵ « Conduites addictives chez les adolescents – Une expertise collective de l'Inserm ».

ionotropes, qui concernent les NT tels que le glutamate, le GABA ou l'acétylcholine. La formation du complexe NT-récepteur active leur ouverture, ce qui va permettre aux ions concernés de diffuser selon le gradient de concentration. Le potentiel de membrane du neurone post-synaptique s'en trouve ainsi modifié localement. Les NT pourront alors provoquer soit une excitation soit une inhibition neuronale en fonction de l'entrée ou de la sortie des ions par les récepteurs canaux (Fig. 1).

Dans le cas d'une synapse **excitatrice**, la membrane post-synaptique est **dépolarisée** par augmentation de cations intracellulaires (calcium et sodium). On parle de **potentiel post-synaptique exciteur** (PPSE). Pour une synapse **inhibitrice**, l'entrée de chlore en intracellulaire et la sortie du potassium créent une **hyperpolarisation** locale, dite **potentiel post-synaptique inhibiteur** (PPSI). Si la somme des PPSI est supérieure à celle des PPSE, l'influx nerveux ne se propage pas. En revanche, s'il y a plus de PPSE que de PPSI, le neurone post-synaptique est dépolarisé au-delà du seuil et la zone gâchette déclenche un potentiel d'action qui va pouvoir se propager le long de l'axone. C'est ainsi que fonctionnent cette première catégorie de récepteurs, qui servent donc à la transmission de l'influx nerveux.

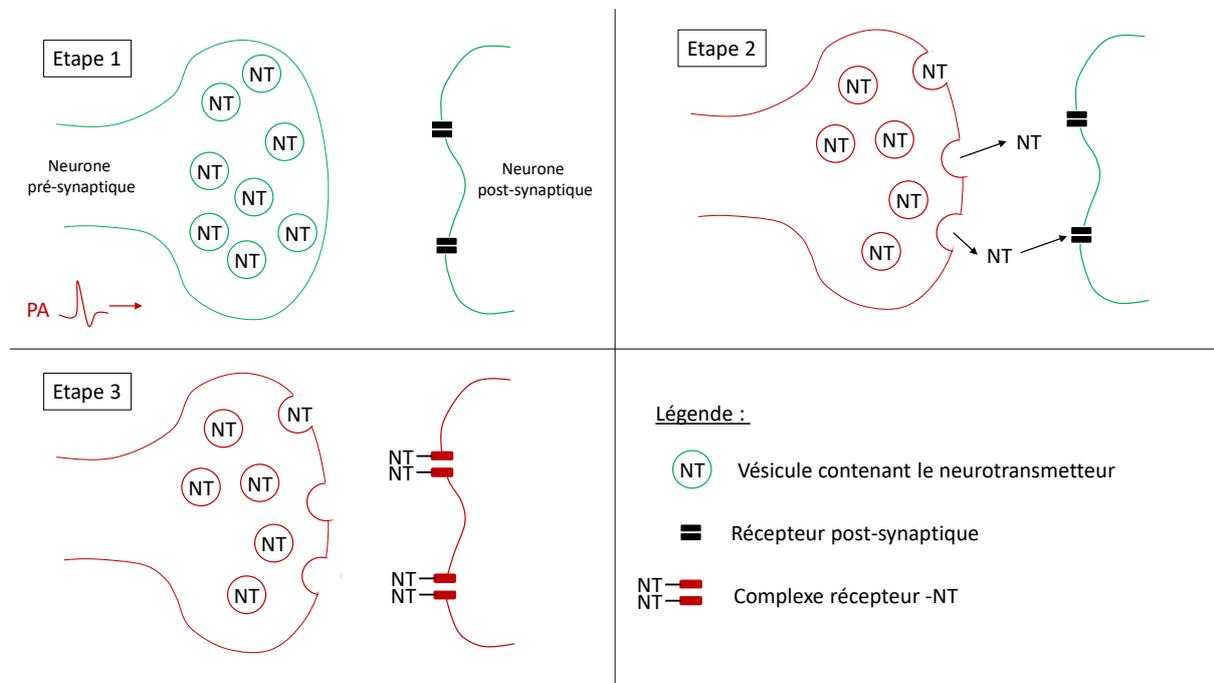


Figure 1 Fonctionnement d'une synapse ionotrope

Quant à la seconde, il s'agit des **récepteurs métabotropes**, sur lesquels peuvent se fixer la dopamine, la noradrénaline ou encore la sérotonine. Il s'agit de récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). La fixation du NT entraîne un changement de conformation et la liaison en intracellulaire des protéines G. Cela permet l'activation de voies de signalisation faisant intervenir des seconds messagers (ex : AMPc). Les effets produits par les RCPG suite à la fixation d'un NT sont très variés et dépendants de la nature des protéines G impliquées et de leurs cibles. Cela comprend la phosphorylation de protéines, l'ouverture de canaux ou encore des effets à plus long terme impliquant la modification de l'expression de gènes grâce à l'activation de facteurs de transcription.

Un neurone cible comporte généralement plusieurs synapses ; certaines ont des récepteurs ionotropes, d'autres métabotropes. Ces synapses sont le plus souvent axo-dendritiques ou axo-somatiques. Les ramifications dendritiques de certains neurones (comme les cellules pyramidales du cortex cérébral et les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux) sont couvertes de nombreuses petites protrusions, appelées **épines dendritiques**, qui constituent autant d'éléments post-synaptiques différenciés.

Le fonctionnement des synapses est important car elles jouent un grand rôle dans les phénomènes de NP. En effet, la manière dont une synapse a été stimulée est susceptible de modifier son activité ultérieure et conditionne son renforcement. Ainsi, une utilisation forte de la synapse lui permet de répondre de manière plus efficace à de nouvelles stimulations. Ce renforcement est stable pour des périodes allant de plusieurs minutes à plusieurs années. C'est ce que l'on nomme la **potentialisation à long terme (PLT)**.

Ce mécanisme est à l'origine de la plasticité synaptique. Cela a été étudié au travers de diverses expériences, qui ont permis de mettre en évidence les effets de différents stimuli sur le cerveau, avec des répercussions sur le comportement et les aptitudes des individus. Nous allons donc présenter rapidement quelques expériences visant à démontrer ce phénomène.

2. Plasticité synaptique

Au niveau synaptique, la NP est aussi nommée « plasticité hebbienne » d'après le nom de celui qui l'a intuitée en 1949, le psychologue Donald Hebb.⁶ Ce dernier avait identifié l'importance de la force de connexion entre deux neurones. Plus une connexion est sollicitée entre ces neurones, plus elle se renforce : l'information communiquée est alors davantage prise en compte et donc priorisée. Cette théorie a été validée par des travaux postérieurs, car la synapse s'est révélée être un relais très intéressant pour le stockage de l'information grâce à la PLT.

En prenant pour exemple les récepteurs ionotropes du glutamate de type NMDA et AMPA, il est possible de discerner des mécanismes moléculaires de la PLT à moyen et long terme. **A moyen terme**, on constate une différence entre les deux types de récepteurs : en présence de glutamate, seul le type AMPA est actif, car le type NMDA (perméable aux ions sodium et calcium) est bouché par un ion magnésium. Ce n'est que dans le cas d'une dépolarisation du neurone que l'ion magnésium est chassé, activant le type NMDA. Et cette dépolarisation fait suite à l'activation soutenue des récepteurs AMPA. Le magnésium ainsi retiré du récepteur NMDA provoque son ouverture et donc l'entrée massive de calcium dans la cellule.

De là vont pouvoir découler des effets **à long terme**, car les ions calcium peuvent agir comme seconds messagers, en augmentant le taux d'AMPC. Ainsi, la PLT induit une synthèse protéique : l'AMPC agit sur les facteurs de transcription pour démarrer la transcription de gènes. Cela entraîne des modifications morphologiques du neurone cible (post-synaptique),

⁶ « Hebb, The Organization of Behavior A Neuropsychological Theory ».

avec notamment une augmentation du nombre d'épines dendritiques et de leur volume permettant de renforcer la synapse.⁷

Concrètement, la plasticité synaptique est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage. En 1979, des chercheurs ont mis en évidence l'importance des stimuli oculaires durant les premières années de vie pour le développement des cellules du cortex visuel.⁸ Ils ont démontré qu'une non-stimulation pendant cette période entraînait des modifications fonctionnelles permanentes du cortex visuel (œil fermé pendant plusieurs jours par exemple). A contrario, la richesse des stimuli favorisait le développement des cellules du cortex visuel (contours, motifs variés...).

Pour en comprendre la raison, il convient d'expliquer schématiquement les mécanismes qui sous-tendent la perception visuelle. La rétine comporte des cellules ganglionnaires, dont les axones forment le nerf optique. Ces axones se croisent pour moitié au niveau du chiasma optique tandis que l'autre partie demeure du même côté. Ainsi, lorsque l'œil perçoit un signal lumineux, la rétine transmet un potentiel d'action via ces axones. De par le chiasma optique, l'image projetée sur le corps géniculé latéral droit provient à la fois des informations émanant de l'œil gauche, mais aussi de celles émanant de l'œil droit. Faisant suite, les neurones du corps géniculé latéral transmettent le signal jusqu'au cortex visuel primaire (Fig.2).

Ce dernier interprète alors le message impulsionnel transmis, ce qui aboutit à la perception de l'image. La transmission des informations de la rétine jusqu'au cortex visuel se fait donc par l'intermédiaire de neurones, qui communiquent entre eux par le biais des synapses. L'expérience démontre ainsi une grande capacité plastique du cerveau à la naissance et le sens de la vue, c'est-à-dire la transmission de l'information sensorielle visuelle, dépend des phénomènes cérébraux de NP.

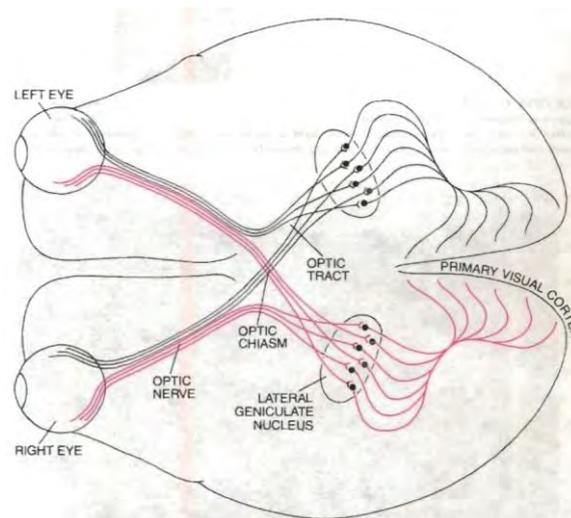


Figure 2 - La perception visuelle

⁷ Matsuzaki et al., « Structural Basis of Long-Term Potentiation in Single Dendritic Spines ».

⁸ Hubel et Wiesel, « Brain Mechanisms of Vision ».

Une autre étude sur des singes adultes s'est penchée sur le toucher. Les chercheurs ont déterminé, grâce à des électrodes, les zones activées dans le **cortex cérébral somatosensoriel** lorsqu'un doigt touche quelque chose. L'information sensorielle est transmise du doigt jusqu'à cette zone du cerveau via les **nerfs sensitifs**. Pour chaque doigt, une zone qui lui est spécifique est activée : les chercheurs ont ainsi établi ce que l'on nomme la **carte sensorielle**. En soumettant les singes à des exercices manuels, ils ont cherché à savoir si cette carte était susceptible d'évoluer, en fonction de l'utilisation des doigts. En trois mois seulement, lorsque les exercices favorisaient l'emploi de certains doigts, l'étendue des régions correspondantes avait augmenté, tandis qu'elle avait diminué pour les doigts les moins utilisés. Autrement dit, plus les doigts sont sollicités, mieux les neurones transmettent l'information sensorielle, ce qui se traduit par une plus grande sensibilité de ces doigts. Et inversement lorsque les doigts sont moins sollicités. Là encore, la force des synapses est le mécanisme qui permet cette adaptation rapide en cas de tâches répétées.⁹

En outre, le neurobiologiste britannique Geoffrey Raisman a montré en 1969 que les neurones peuvent former de nouvelles connexions à l'âge adulte, notamment suite à des lésions cérébrales.¹⁰ Cela permet d'expliquer par exemple, pourquoi lorsqu'un sens est perdu, comme la vision, les autres sens (comme le toucher) vont pouvoir se développer, de par les modifications qui ont cours dans le cortex cérébral. Mais la plasticité synaptique n'est pas le seul phénomène à l'origine de ce genre d'adaptation, ce qui nous permet d'introduire la notion de plasticité neuronale.

3. Plasticité neuronale

Alors que la plasticité synaptique est un mécanisme adaptatif qui se met en place relativement rapidement, la production de nouveaux neurones et la création de nouvelles synapses nécessitent davantage de temps. Cela est d'autant plus vrai que l'individu est âgé, puisque son système nerveux est alors « mature », avec des connexions cérébrales déjà bien établies, de manière plus ou moins stable. Le fait que la production de nouveaux neurones reste effective à l'âge adulte a pu être démontré chez l'être humain en 1998.¹¹

Cinq patients adultes porteurs d'une tumeur ORL avaient été traités par un analogue de la thymidine : le BrdU. Cette substance avait été utilisée afin de déterminer l'activité prolifératrice de leur tumeur à la gorge (base de la langue, pharynx ou larynx). En effet, le BrdU s'incorpore dans l'ADN pendant la phase S et peut être ensuite détecté par immunofluorescence. On peut donc identifier la présence de nouvelles cellules générées le cas échéant. En récupérant le cerveau de ces patients en post-mortem, les chercheurs ont pu établir la présence de cellules progénitrices au sein de l'hippocampe et constater la naissance de nouveaux neurones au sein du gyrus dentelé, zone cérébrale qui entoure l'hippocampe et qui contient des cellules granulaires, cellules issues de la différenciation de neuroblastes. Les

⁹ Jenkins et al., « Functional Reorganization of Primary Somatosensory Cortex in Adult Owl Monkeys after Behaviorally Controlled Tactile Stimulation ».

¹⁰ Raisman, « Neuronal Plasticity in the Septal Nuclei of the Adult Rat ».

¹¹ Eriksson et al., « Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus ».

résultats montrent bien la génération de nouvelles cellules au sein du gyrus dentelé. Certaines se sont différenciées en astrocytes, d'autres expriment un phénotype neuronal (marqueurs protéiques neuronaux et déploiement d'axones).

Ces chercheurs ont également mis en évidence la production de nouveaux neurones au niveau de la zone sous-ventriculaire, située près des ventricules latéraux du cerveau. Cela montre que les cellules progénitrices sont capables de migrer vers d'autres zones pour se différencier en neurones qui vont pouvoir migrer vers le bulbe olfactif. Cette étude remarquable a permis de démontrer que de nouvelles cellules exprimant un phénotype neuronal peuvent être générées au sein du cerveau humain même adulte.

Ainsi, le cerveau possède la capacité de synthétiser de nouveaux neurones et de moduler les connexions synaptiques. La plasticité cérébrale au sens large permet à l'individu de s'adapter à son environnement en réponse à une stimulation. C'est grâce à elle, de par les modifications physiologiques qui s'opèrent au niveau cérébral, que nous sommes capables d'apprendre, de mémoriser.

Cependant, un déséquilibre causé par une neurodégénérescence par exemple, avec une perte de neurones non compensée par la synthèse de nouveaux neurones, est à l'origine de nombreuses maladies neurologiques. Les mécanismes de plasticité cérébrale pourraient alors être utiles pour récupérer, ou du moins freiner la perte des capacités cérébrales dans le cas de lésions cérébrales, de troubles cognitifs ou de pathologies. De ce fait, cette notion de plasticité pourrait s'avérer intéressante non seulement en neurologie mais également en psychiatrie.

La recherche neuroscientifique a permis d'élucider certains mécanismes à l'origine de la NP, qui la rendent possible. Nous allons à présent nous pencher davantage sur les phénomènes physiologiques qui permettent la NP au niveau moléculaire.

iii. NP : mécanismes moléculaires

1. Filets péri-neuronaux (FPN)

Les **FPN extracellulaires** sont constitués de protéines et de sucres complexes et forment une toile dense autour d'un certain type de cellules neuronales, appelées « **parvalbumin basket cells** ». (Fig.3) Ces cellules « en panier » jouent un rôle important pour créer des **motifs rythmiques** d'influx nerveux, synchronisant l'activité de groupes de neurones. La plasticité sensori-motrice est particulièrement intense au cours de certaines périodes du développement, appelées « **périodes critiques** ». Durant ces moments transitoires, les circuits neuronaux doivent s'adapter à un flux très important d'informations sensorielles provenant du monde extérieur. Les FPN trouvent leur place en dehors de ces périodes ; ils apparaissent au fur et à mesure du développement cérébral.

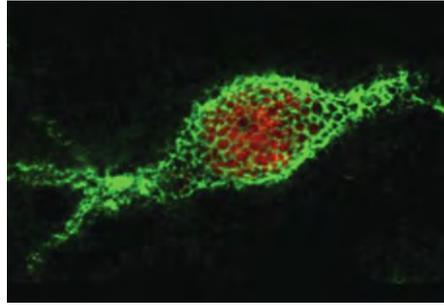


Figure 3 - FPN (vert) autour d'un interneurone exprimant la parvalbumine (rouge) chez le rat¹²

Afin d'illustrer leur rôle, des chercheurs les ont dissous à l'aide d'une enzyme chez des souris adultes. Il s'agissait de voir s'il était possible de moduler la dominance oculaire chez ces sujets. L'expérience s'y prête bien car au sein du cortex visuel, c'est via les motifs rythmiques générés par les interneurones exprimant la parvalbumine que le cerveau interprète les informations provenant des yeux. Les souris adultes ne sont plus censées pouvoir modifier leur dominance oculaire. En effet, l'accumulation des FPN autour des cellules en panier bloque les signaux envoyés par le thalamus, relais majeur des informations sensorielles dans le cerveau. C'est pourquoi dissoudre les FPN chez ces souris a permis aux circuits corticaux de se comporter comme lors de la période critique post-natale, en rétablissant la force des signaux provenant des yeux dans le cortex visuel.

Les chercheurs ont donc pu restaurer la plasticité corticale chez l'adulte et moduler la dominance oculaire des souris, permettant à l'hémisphère droit du cerveau de recevoir plus d'informations sensorielles de la part de l'œil gauche et vice versa. Cela suggère qu'après la période critique, les FPN sont générés pour « protéger » les cellules en panier des signaux trop forts provenant du thalamus, au dépend de la plasticité, et la perception sensorielle à l'âge adulte s'amenuise. Fait intéressant, il est à noter que dans certaines pathologies, comme la schizophrénie, les patients souffrent d'une perception sensorielle perturbée. Cette étude ouvre donc la voie vers de nouvelles pistes de recherche en santé.

Mais lorsque ce phénomène reste physiologique, il est cohérent avec le fait que la NP, certes essentielle au cours du développement pour intégrer toutes sortes d'expériences, doit être partiellement mise de côté pour consolider notre modèle interne. Ainsi, nous comprenons que chez les enfants et les jeunes adultes, la NP sera mise en place plus efficacement que chez un adulte dont le cerveau est déjà mature, car les FPN persistent en tant que cadre physique sur du très long terme, pour permettre de consolider et de stabiliser la mémoire de souvenirs lointains.¹³

2. Neurotrophines

La NP est influencée par un groupe particulier de molécules : les neurotrophines. Il s'agit de polypeptides homodimériques. Ce sont de puissants médiateurs de la NP, essentiels au développement et au maintien des fonctions cérébrales. Leur expression est finement régulée

¹² « In This Issue », [Http://www.Pnas.Org/Lookup/Doi/10.1073/lti0318115](http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/lti0318115).

¹³ Faini et al., « Perineuronal Nets Control Visual Input via Thalamic Recruitment of Cortical PV Interneurons ».

par plusieurs voies de signalisation intracellulaires et facteurs de transcription. Les neurotrophines régulent un équilibre : entre stabilisation et élimination des synapses, survie cellulaire et apoptose. En outre, elles induisent la croissance, ou au contraire la rétractation des neurites.

Cela est dû au fait que les neurotrophines peuvent se lier à deux types de récepteurs, dont les effets sont diamétralement opposés :

- Le récepteur p75^{NTR}, qui mène à l'apoptose, à la rétractation des neurites, à un affaiblissement de la synapse et à une facilitation de la dépression à long terme.
- Les **récepteurs à activité tyrosine-kinase** (Trk), pour lesquels les neurotrophines ont une affinité plus forte et dont nous allons parler en suivant.

La fixation de la neurotrophine entraîne la dimérisation du récepteur Trk qui va alors s'auto-phosphoryler. Cette activation du domaine intracellulaire Trk induit la phosphorylation de différents substrats cytosoliques, déclenchant différentes voies de signalisation. Le signal se propage tout au long de l'axone, jusqu'au corps cellulaire afin d'activer ses cibles et modifier l'expression des gènes grâce à un mécanisme particulier : **l'internalisation endocytaire** du complexe ligand-récepteur. Cet endosome est transporté via les réseaux microtubulaires et comprend différents acteurs permettant l'activation des messagers intracellulaires : des protéines d'échafaudage ainsi que trois effecteurs principaux (kinases Akt et ERK, phospholipase PLC γ).¹⁴

Parmi les neurotrophines, citons le **Nerve Growth Factor** (NGF), qui active spécifiquement le récepteur TrkA. Il permet la survie des neurones sympathiques et le développement des neurites qui en proviennent. La neurotrophine **NT-3**, quant à elle, se lie au récepteur TrkC et favorise la prolifération et la différenciation des précurseurs neuronaux, ainsi que la croissance des neurones nouvellement formés. Une autre neurotrophine particulièrement intéressante pour la NP est le **Brain-Derived Neurotrophic Factor** (BDNF). Il joue un rôle crucial dans la modulation de la plasticité hebbienne et modifie l'excitabilité neuronale. La neurogenèse au niveau de l'hippocampe est dépendante de la présence de BDNF.^{15,16}

Celui-ci se lie au récepteur TrkB, qui promeut la survie cellulaire, l'extension des neurites, le renforcement synaptique et la PLT. Un blocage de l'action du BDNF sur le récepteur Trk-B entraîne une altération de la plasticité synaptique. Ainsi, la capacité du BDNF à influencer la fonction neuronale est dépendante de son action sur ce récepteur. Il participe à la régulation de la transcription des gènes, et en cela, il joue un rôle majeur dans les processus de maintien, d'organisation voire de réparation des circuits neuronaux endommagés liés au vieillissement, ou en cas de pathologie.¹⁷

On comprend ainsi aisément qu'une altération de l'expression des neurotrophines puisse être impliquée dans diverses pathologies du système nerveux central (SNC), qu'elles soient

¹⁴ Purves et al., *Neurosciences*.

¹⁵ Figurov et al., « Regulation of Synaptic Responses to High-Frequency Stimulation and LTP by Neurotrophins in the Hippocampus ».

¹⁶ Cowansage, LeDoux, et Monfils, « Brain-Derived Neurotrophic Factor ».

¹⁷ « Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields. » - PubMed - NCBI.

neurodégénératives (maladies de Charcot, de Parkinson et d'Alzheimer, la chorée de Huntington) ou psychiatriques (dépression, schizophrénie).¹⁸ Ainsi, les effets du BDNF nous montrent qu'une synthèse protéique est nécessaire à la NP. Nous allons donc nous intéresser dans la partie suivante à la régulation de l'expression des gènes, qui permettent les modifications structurelles et fonctionnelles participant au fonctionnement cérébral.

3. Expression génique

Pour comprendre le rôle de l'expression des gènes sur la NP, des chercheurs ont mené une expérience sur des abeilles. Celles-ci ont un « petit » cerveau, qui correspond à un modèle simplifié par rapport à un cerveau de mammifère. Ils ont traité les abeilles avec de l'actinomycine D, un peptide qui se fixe sur l'ADN et va ainsi inhiber les ARN polymérase. Ils ont alors conditionné les abeilles en leur présentant de l'eau sucrée et une odeur. Rapidement, l'odeur seule a suffi à déclencher le réflexe associé avec l'absorption de liquides. Mais lorsque les chercheurs ont testé la mémoire à long terme, 72 heures après le conditionnement, aucune des abeilles traitées par l'inhibiteur n'a donné de bonne réponse. Le réflexe était absent, à la différence des abeilles non traitées par l'actinomycine D. Ainsi, la transcription des gènes est essentielle à la mémoire à long terme.

Le conditionnement des abeilles fait intervenir dans un premier temps la **mémoire à court terme** (MCT). Dans un second temps, pendant environ 24 heures, c'est la **mémoire à moyen terme** (MMT) qui prend le relais. Cette phase est caractérisée par une augmentation de l'activité de la **protéine kinase C** (PKC) dépendante du complexe Ca^{2+} /calmoduline. Puis la **mémoire à long terme** (MLT) lui succède. Elle se décompose en deux phases. La MLT précoce, qui décline au bout de 48 heures, met en jeu des phénomènes de **traduction**. Puis la MLT tardive va permettre des performances mnésiques plus tardive et nécessite la **transcription** des gènes pour être efficace. C'est celle-ci que les chercheurs ont évalué (72 heures après le conditionnement).¹⁹

A ce jour, les événements transcriptionnels nécessaires à la neurogenèse ne sont pas entièrement élucidés. Mais plusieurs études ont révélé quelques-uns des acteurs importants dans ce processus. Par exemple, la synaptogenèse dépend de l'activation de la voie **phosphoinositide 3-kinase** (PI3K) qui occasionne l'activation séquentielle de kinases et aboutit à des effets sur la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.²⁰ Aussi, l'activation optogénétique des neurones induit l'expression d'une protéine anti-apoptotique appartenant à la famille de protéines Bcl2 : **Bcl-xL**, qui inhibe la libération de cytochrome C mitochondrial. Bcl-xL serait donc impliquée dans les processus de plasticité neuronale.²¹ Nous pouvons également citer les **récepteurs glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes**, très présents au niveau cérébral. En modulant la

¹⁸ Sangiovanni et al., « Botanicals as Modulators of Neuroplasticity ».

¹⁹ Villar et al., « Redefining Single-Trial Memories in the Honeybee ».

²⁰ Martín-Peña et al., « Age-Independent Synaptogenesis by Phosphoinositide 3 Kinase ».

²¹ Lanshakov, Drozd, et Dygalo, « Optogenetic Stimulation Increases Level of Antiapoptotic Protein Bcl-XL in Neurons ».

réponse au stress, ils impactent la transcription des gènes de manière directe et indirecte, ce qui se répercute sur la NP.

En outre, le facteur de transcription **NeuroD1** a été identifié comme nécessaire aux cellules pour la différenciation, la maturation et la survie des neurones chez l'adulte. L'absence de NeuroD1 entraîne une diminution de l'expression des gènes neuronaux pro-survie, et une délétion du gène *NeuroD1* chez des souris induit une diminution du nombre de nouveaux neurones générés au sein de l'hippocampe et du bulbe olfactif. NeuroD1 apparaît donc comme un régulateur de la neurogenèse chez l'adulte.²²

Ainsi, l'expression des gènes est un élément nécessaire à l'apprentissage et à la NP. Et pour cause, les protéines synaptiques sont essentielles à l'activité neuronale, permettant les interactions ligands-récepteurs au sein de la synapse. La consolidation de la mémoire nécessite une synthèse protéique, qui s'opère quelques heures après l'apprentissage. Ce phénomène permet le renouvellement des neurones et de la synapse grâce au maintien d'une homéostasie protéique favorable, appelée « **protéostasie** ». C'est ce que nous allons étudier en suivant.

4. Protéostasie

La protéostasie est essentielle au fonctionnement des synapses et consiste en plusieurs éléments : l'**interaction** des protéines synaptiques entre elles (complexe ligand-récepteur), ainsi que leur **synthèse**, leur **dégradation**, et bien sûr les **modifications post-traductionnelles** qu'elles subissent. L'ensemble de ces mécanismes, pour lesquels les **enzymes** sont indispensables, génère des changements durables dans la transmission synaptique ; une régulation fine du protéome dans le neurone est ainsi nécessaire. L'expression anormale des protéines dans le cerveau mature engendre un dysfonctionnement cérébral, qui mène à une anomalie de la NP et à une mauvaise conduction du circuit neuronal.²³

La spectrométrie de masse a permis de dénombrer plus de 2000 protéines au sein des complexes synaptiques. Cependant, plusieurs zones d'ombre persistent car les techniques d'analyse consistent en une prise de vue de l'équilibre protéique à un instant t , aboutissant à une vue statique du protéome. Or les études d'imagerie suggèrent que le renouvellement des protéines au sein d'une épine dendritique est rapide, de quelques minutes à quelques heures, et varie en fonction de l'activité de la synapse. Il est donc difficile de connaître les variations du protéome spécifiquement liées à l'apprentissage, mais il est certain que cet équilibre hautement **dynamique** implique un approvisionnement en protéines rapide pour prévenir le dysfonctionnement synaptique, avec **stockage** au sein des dendrites des protéines localement synthétisées.²⁴

Concernant les modifications post-traductionnelles des protéines, elles sont susceptibles de modifier la force des synapses. Ces dernières sont enrichies en **glycoprotéines** cruciales pour

²² Gao et al., « Neurod1 is essential for the survival and maturation of adult-born neurons ».

²³ Gulyaeva, « Molecular Mechanisms of Neuroplasticity ».

²⁴ Ziv et Fisher-Lavie, « Presynaptic and Postsynaptic Scaffolds ».

la différenciation cellulaire, la croissance neuronale, la transduction du signal, la reconnaissance cellule – cellule, et la PLT. Par exemple, l'inhibition de la fucosylation des protéines empêche le maintien de la PLT et de la mémoire à long terme. Le développement neuronal et de l'apprentissage impliquent donc une augmentation transitoire de l'incorporation de **fucose** dans les glycoprotéines membranaires.²⁵

En outre, les kinases et phosphatases ont de nombreuses cibles synaptiques et sont essentielles pour la signalisation postsynaptique lors de la NP. Les **kinases**, dont CaMKII et PKC, sont activées au niveau post-synaptique lorsque les ions calcium intracellulaires augmentent. Les récepteurs du glutamate de type AMPA et NMDA font partie des nombreuses cibles synaptiques phosphorylées, ce qui **renforce** la synapse. À l'inverse, un afflux modeste et prolongé de Ca^{2+} initie la dépression synaptique, et favorise l'activité des **phosphatases** (CaN, PP1 et PP2A) par rapport aux kinases. Cela donne des épines dendritiques plus petites et une **force synaptique diminuée**.²⁶

En outre, la dégradation des protéines participe à l'équilibre du neuroprotéome. De nombreuses études ont confirmé les rôles joués par les **protéases** extracellulaires dans la NP, l'apprentissage et la mémoire. La protéolyse opère un remodelage synaptique via trois mécanismes : le système ubiquitine-protéasome, le système endo-lysosomal ou encore l'autophagie.²⁷

Aussi, bien que la dynamique de la protéostasie constitue un élément clé de la plasticité synaptique, les interactions moléculaires ne sont pas limitées aux éléments **pré** et **post-synaptiques**. En effet, les **cellules gliales** et la **matrice extracellulaire** (MEC) ont tout autant leur place pour réguler les aspects fonctionnels et structuraux de la plasticité synaptique. Ces quatre éléments, qui fonctionnent de concert, ont donné naissance à un nouveau concept en neurologie : la **synapse tétrapartite**, qu'il convient d'étudier pour obtenir une vision globale de la mécanique neuroplastique dans son ensemble.

5. La synapse tétrapartite

La synapse tétrapartite considère le rôle de quatre acteurs différents pour l'établissement d'une PLT. Au niveau post-synaptique se trouvent les **épines dendritiques**, qui sont des microcompartiments biochimiques semi-autonomes. Ce sont des éléments de contacts privilégiés entre les différents neurones. Ils peuvent continuellement changer leur forme et leur volume et ainsi s'adapter aux exigences du contact synaptique. Au niveau de leur membrane se trouve une structure dense aux électrons appelée **densité postsynaptique** (DPS).

La DPS se compose d'un échafaudage moléculaire spécialisé et élaboré, qui organise l'appareil récepteur des neurotransmetteurs et relie la transmission synaptique à diverses cascades de

²⁵ Dieterich et Kreutz, « Proteomics of the Synapse – A Quantitative Approach to Neuronal Plasticity ».

²⁶ Woolfrey et Dell'Acqua, « Coordination of Protein Phosphorylation and Dephosphorylation in Synaptic Plasticity ».

²⁷ Shehata et Inokuchi, « Does Autophagy Work in Synaptic Plasticity and Memory? »

signalisation. Le bout des épines est riche en filaments d'actine (**actine F**), qui permettent des modifications morphologiques. En effet, l'actine F est liée à la DPS via des protéines de liaison à l'actine, comme la cortactine, l'auxin-binding protein 1 (ABP1) ou l' α -fodrine. La polymérisation de l'actine se trouve donc contrôlée par l'activité synaptique, interaction cruciale pour la dynamique moléculaire au niveau de l'épine dendritique.

Au niveau présynaptique, la zone active de la synapse, aussi appelée « **cytomatrice présynaptique** » est, à l'instar de la DPS, une zone dense aux électrons. Il s'agit d'une zone qui contrôle l'exocytose et l'endocytose, modulant notamment la libération de neurotransmetteurs. Les vésicules synaptiques sont rattachées à la membrane présynaptique par des protéines, qui permettent la fusion des vésicules synaptiques afin que le neurotransmetteur soit libéré rapidement à l'arrivée d'un potentiel d'action.²⁸

Intéressons-nous à présent au troisième élément de la synapse tétrapartite : les cellules gliales. Les **astrocytes** proches d'une synapse activée sont capables de réguler la densité des récepteurs AMPA de l'épine dendritique via la libération de gliotransmetteurs comme le glutamate, la D-sérine ou encore les purines. A noter, la libération de D-sérine est particulièrement importante pour l'établissement d'une PLT au niveau de l'hippocampe. Les cellules gliales jouent donc un rôle important dans la PLT.²⁹

Mais leur rôle ne s'arrête pas là puisqu'elles synthétisent également les **protéoglycanes** de sulfate de chondroïtine (CSPG), qui sont les principaux composants de la MEC, quatrième élément de la synapse tétrapartite. Ces protéoglycanes s'agrègent entre eux pour former les FPN, modulant ainsi la signalisation synaptique et la plasticité pendant le développement postnatal et à l'âge adulte. Mais surtout, la MEC est un réseau tridimensionnel macromoléculaire qui œuvre comme soutien indispensable à la croissance et la viabilité cellulaire. Elle joue un rôle central pour le fonctionnement optimal des neurones, des cellules gliales et endothéliales.³⁰ Ainsi tous les acteurs modulant la NP ne sont pas cellulaires.

D'ailleurs, au sein même des cellules, un organite particulièrement important mérite qu'on s'y intéresse : la **mitochondrie**. En effet, en générant de l'énergie, elle joue un rôle important dans le contrôle des phénomènes de neuroplasticité : différenciation neuronale, croissance des neurites, libération de neurotransmetteurs, remodelage dendritique. Comme les mitochondries se déplacent au niveau des compartiments impliqués dans la neuroplasticité (terminaux synaptiques, dendrites, corps cellulaire et axone), le fait qu'elles émettent des signaux moléculaires peut aussi troubler la NP.³¹

La NP est donc permise par tout un ensemble d'acteurs cellulaires, subcellulaires, et moléculaires. Nous allons maintenant nous pencher sur les différents facteurs, endogènes et exogènes, susceptibles d'influencer, d'altérer, ou au contraire de stimuler la NP.

²⁸ Dieterich et Kreutz, « Proteomics of the Synapse – A Quantitative Approach to Neuronal Plasticity ».

²⁹ Bains et Oliet, « Glia ».

³⁰ Chelini et al., « The tetrapartite synapse ».

³¹ Medvedev et al., « Brain Mitochondrial Subproteome of Rpn10-Binding Proteins and Its Changes Induced by the Neurotoxin MPTP and the Neuroprotector Isatin ».

iv. Facteurs internes influençant la NP

1. Gènes de plasticité

Il existe ce que l'on nomme des « gènes de plasticité ». Autrefois catalogués en tant que gènes de « vulnérabilité », dans le sens où ils favoriseraient le développement de pathologies psychiatriques, ils ont finalement été identifiés en tant que gènes conditionnant la **sensibilité à l'environnement**. Ainsi, en réponse à un même stimulus, les sujets peuvent présenter des réponses différentes en fonction des allèles qu'ils possèdent. Les capacités neuroplastiques des individus dépendraient donc en partie de ces variations génétiques.

Comme nous l'avons vu, les mécanismes de NP se basent sur de nombreuses interactions et signaux neuronaux, impliquant l'activation de gènes variés. Ainsi, la variabilité génétique peut influencer les mécanismes neuroplastiques au niveau moléculaire. Il existe par exemple un **polymorphisme pour le BDNF** : un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) fonctionnel pour le nucléotide 196. La G est remplacée par une A, causant un changement d'acide aminé : la valine remplacée par une méthionine au codon 66 (val⁶⁶met). Les porteurs de l'allèle Met (hétérozygotes Val/Met et homozygotes Met/Met) se révèlent moins performants dans les tâches impliquant la mémoire dépendante de l'hippocampe (lieux, événements...). Ce polymorphisme du BDNF val⁶⁶met a aussi été associé par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) à un volume réduit de la substance grise temporale et occipitale, du cortex préfrontal et de l'hippocampe chez les porteurs de l'allèle Met.³²

Un autre exemple très parlant est le polymorphisme pour la séquence promotrice du gène du transporteur de la sérotonine **5-HTTLPR**. Deux allèles existent : un court (S), allèle de faible expression du gène, et un long (L) associé à une transmission sérotoninergique plus importante. Les porteurs de l'allèle court sont davantage sujets aux affects négatifs, tels que la colère, le mépris, le dégoût, la culpabilité, la peur ou encore la nervosité. L'affectivité négative reflète le potentiel d'excitabilité des circuits neuronaux d'anxiété et de peur. Les individus concernés souffrent d'un biais d'attention en faveur des informations à valorisation négative et perçoivent la menace avec une sensibilité cognitive accrue.

L'allèle S semble donc constituer un facteur de risque plus important de développer des troubles psychiatriques (dépression, anxiété, troubles de l'humeur). Mais cette conversion psychopathologique ne s'opère qu'en condition de stress, par sensibilité exacerbée à l'environnement. Les individus seraient donc davantage vulnérables face aux événements de vie difficiles (traumatisme, maltraitance infantile).³³ Cependant, considérer cet allèle non comme une simple prédisposition aux troubles psychiatriques mais plutôt comme un gène de plasticité, suppose également une sensibilité accrue aux expériences positives et stimulantes. Une étude a comparé les performances de personnes porteuses de l'allèle L avec celles porteuses de l'allèle S dans les tâches créatives, cognitives et sociales. Il en ressort que ce sont les individus les plus sensibles à l'environnement qui ont montré les meilleures performances dans ces domaines.

³² Pearson-Fuhrhop, Kleim, et Cramer, « Brain Plasticity and Genetic Factors ».

³³ Caspi et al., « Genetic Sensitivity to the Environment ».

Cette sensibilité est donc capable d'influencer la plasticité synaptique « expérience-dépendante ». En fonction de l'environnement, l'allèle S pourrait constituer un avantage évolutif, conférant des capacités d'adaptation accrue aux changements environnementaux. Il semble alors bien réducteur de parler de gènes de vulnérabilité aux pathologies. Partant de ce raisonnement, nous pouvons en déduire que probablement, certains individus favorisés par la génétique présentent un potentiel neuroplastique meilleur que d'autres, capables de retirer davantage de bénéfices face aux stimuli externes favorisant les mécanismes de NP.³⁴

2. Âge

Même si la NP s'opère tout au long de la vie, elle fait l'objet d'une régulation différente selon l'âge des individus, c'est-à-dire en fonction de la période de développement. Comme nous l'avons précédemment évoqué, la NP est beaucoup efficace au cours des périodes critiques du développement, et principalement avant que le SNC ne soit mature. Au début de la vie, elle peut s'opérer très amplement et librement. Avec l'âge, elle tend à se figer et à s'amoinrir. La NP est donc dite **âge-dépendante**.

Si l'on met de côté le déclin cognitif lié aux pathologies neurodégénératives et vasculaires, le vieillissement normal en lui-même limite les performances des sujets, notamment dans les tâches mémorielles. Les chercheurs ont pu constater que cette baisse de performance suit l'évolution du vieillissement du **gyrus dentelé**, impliqué dans la mémoire des informations spatiales, et de la **région CA3 de l'hippocampe**.

En effet, ils ont constaté par IRM une réduction volumique de ces zones. Au niveau fonctionnel, ils ont aussi noté que le **signal BOLD** (blood-oxygen-level dependent) était affecté par le vieillissement au niveau de ces zones ; étant donné que les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine reflètent l'activité neuronale, les chercheurs en ont déduit une diminution liée à l'âge de l'intégrité dendritique, localisée sélectivement au gyrus dentelé et à la région CA3. Ainsi, les structures cérébrales se révèlent plus ou moins touchées par le temps, et certaines semblent même bien résister aux effets du vieillissement. C'est le cas du cortex entorhinal, région du lobe temporal médian, à l'interface entre le néocortex et l'hippocampe. Il est crucial pour la mémoire (spatiale, temporelle, épisodique, consolidation...)³⁵.

Un autre mécanisme pouvant influencer la NP en lien avec le vieillissement est la dérégulation de **l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**. Il s'agit d'un circuit neuroendocrine qui coordonne la réponse au stress chronique et aigu. Or, il a été mis en évidence qu'avec l'âge, le taux de cortisol augmente et son rythme de sécrétion circadien devient moins net. Avec le temps, cela engendre une diminution de la sensibilité aux glucocorticoïdes endogènes ; les mécanismes de rétrocontrôle négatif sont alors moins performants, ce qui prolonge la réponse au stress.³⁶

³⁴ Homberg et Lesch, « Looking on the Bright Side of Serotonin Transporter Gene Variation ».

³⁵ Small et al., « A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease ».

³⁶ Phillips, « Lifestyle Modulators of Neuroplasticity ».

Or il existe une hypothèse selon laquelle un taux trop élevé de glucocorticoïdes, comme dans le cadre d'un stress chronique, favoriserait la neurotoxicité exercée par les acides aminés excitateurs : **l'excitotoxicité**. Cette dernière entraîne des changements morphologiques dans certaines régions cérébrales qui modifient les connexions synaptiques. Par exemple, un stress prolongé provoque la diminution de l'arborisation des neurones de la région CA3 et une rétraction de leurs dendrites, tandis qu'au niveau du noyau basolatéral de l'amygdale, on note une hypertrophie des neurones. Aussi, au sein du gyrus dentelé, la survie des progéniteurs des neurones et des neurones matures est affectée. L'ensemble de ces phénomènes diminuent le nombre de connexions synaptiques et ralentissent la neurogenèse. Ainsi, on comprend aisément que la dérégulation de l'axe HHS liée à l'âge, qui entraîne une élévation du taux basal des corticoïdes, soit associée aux troubles de la mémoire.³⁷

La prise d'âge pourrait donc altérer les capacités d'apprentissage des individus via différents mécanismes affectant le nombre de neurones et de synapses mises en jeu. En fonction des caractéristiques du sujet, des stimuli externes (expérience, événements) pourront avoir des répercussions différentes au niveau cérébral, et donc sur les comportements et la facilité d'acquisition de compétences dépendamment de l'âge.

3. Inflammation

La neuroinflammation est associée aux pathologies neurodégénératives, aux lésions traumatiques, aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) et se développe au fur et à mesure du vieillissement. On constate alors une augmentation de l'activité microgliale avec libération de cytokines pro-inflammatoires. Or celles-ci peuvent altérer le fonctionnement des synapses. Une étude a par exemple démontré chez le rat qu'un stress néonatal proinflammatoire altère la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe.³⁸

La **microglie** est composée de cellules multifonctionnelles qui servent au maintien de l'homéostasie synaptique. Les cellules microgliales sont les premiers médiateurs de la réponse immunitaire innée inflammatoire du SNC. Mais lorsqu'elles sont activées, elles subissent des altérations fonctionnelles et morphologiques qui aboutissent à deux phénotypes très différents :

- Un phénotype pro-inflammatoire M1, en réponse au stimulus par IFN- γ lors de perturbations fonctionnelles ou de pathologies. Les cellules microgliales de type M1 libèrent des médiateurs pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, COX2, CCL2, NOS-2). Il est ainsi délétère pour les neurones en cas d'activation chronique, car cela crée un environnement neurotoxique et inflammatoire qui réduit la survie des neuroblastes. Ces médiateurs impactent négativement la neurogenèse hippocampale, en réduisant la prolifération et la survie des nouvelles cellules générées.
- Un phénotype M2, qui joue un rôle essentiel pour la neuroprotection en libérant des médiateurs anti-inflammatoires qui réparent et protègent le cerveau (IL-4, IL-10, IL-13,

³⁷ Moisan et Moal, « Le stress dans tous ses états ».

³⁸ Gulyaeva, « Molecular Mechanisms of Neuroplasticity ».

TGF- β , ariginase-1, facteurs de croissance EGF et VEGF). Les cellules microgliales de type M2 crée un environnement favorable aux nouveaux neurones, et l'IL-4 favorise la différenciation neuronale.³⁹

Un autre acteur de la neuroinflammation est la mitochondrie. En effet, des perturbations dans les fonctions mitochondriales sont impliquées dans les troubles de la neuroplasticité et dans la neurodégénérescence. En cas de stress mitochondrial, ces organites peuvent émettre des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et activer NLRP3, un récepteur essentiel pour la régulation de la réponse immunitaire. NLRP3 permet de recruter un inflammasome qui contrôle la libération de cytokines et de facteurs inflammatoires. Des études récentes suggèrent qu'une dérégulation de l'inflammasome NLRP3 contribue à la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson.⁴⁰

Aussi, afin de palier au microenvironnement inflammatoire de l'hippocampe, il est possible de faire jouer des facteurs externes afin de promouvoir la NP. En rétablissant une NP saine, améliorer ses performances semble possible. Nous allons donc à présent décrire quelques facteurs externes, qui aident ou au contraire nuisent à la NP.

v. Facteurs externes influençant la NP

1. Mode de vie et notions de « réserve » cognitive et cérébrale

Les stimuli environnementaux modifient l'architecture cérébrale, en fonction de nos expériences et de la demande cognitive des tâches entreprises. Ces activités sont souvent le reflet d'un mode de vie actif, qui semble bénéfique pour la fonction cérébrale, aboutissant à une meilleure qualité de vie. De plus, un meilleur fonctionnement cognitif permet de réduire les déficits associés au vieillissement et limite l'atrophie corticale. En ce sens, les articles abondent pour prévenir le déclin cognitif et la dépendance liés à l'âge. L'engagement cognitif dans des activités diverses est, semble-t-il, un facteur neuroprotecteur. Citons les interactions sociales, les jeux de société, la lecture, les puzzles, jouer d'un instrument de musique... Tout cela participe à constituer ce que l'on nomme la réserve cérébrale et la réserve cognitive.

La **réserve cérébrale** est un concept permettant d'expliquer la tolérance de certains patients face à des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, car elle permet de palier aux lésions cérébrales. La **réserve cognitive**, quant à elle se réfère à la capacité d'appréhender une tâche en particulier, grâce à la mise en place de stratégies alternatives issues de processus cérébraux antérieurement conçus. En résumé, une personne sera moins encline à développer des symptômes cliniques de déclin cognitif et de démence si elle peut compter sur ses réserves cérébrales et cognitives. Ces réserves se constituent en partie par la réalisation d'activités stimulantes, qui favorisent la formation de ramifications dendritiques et la création de nouvelles synapses. Cela augmente la circulation capillaire au niveau cérébrale, le nombre de cellules gliales et potentiellement le nombre de neurones. D'ailleurs, il a été montré en

³⁹ Ryan et Nolan, « Neuroinflammation Negatively Affects Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognition ».

⁴⁰ Gros Lambert et Py, « NLRP3, un inflammasome sous contrôle ».

préclinique qu'un environnement stimulant favorise la neurogenèse et régule positivement le BDNF.⁴¹

Cette stimulation environnementale entraîne une libération de **noradrénaline** (NA) par les neurones du **locus coeruleus**. Il s'agit d'un noyau du tronc cérébral qui projette ses axones vers d'autres régions dont l'amygdale, l'hippocampe, le cortex ou encore la formation réticulée. La NA permet de réguler la mémoire, la cognition et l'attention. C'est pourquoi une stimulation modérée du locus coeruleus contribue à améliorer la mémoire adaptative, un processus permettant un apprentissage cognitif et socioémotionnel efficace (réserve cognitive) et favorisant des changements structuraux dans le cerveau (réserve cérébrale).⁴²

Tout ceci aide à développer la capacité de **résilience**. Il s'agit d'un phénomène psychologique qui permet à un individu de mieux supporter les épreuves de la vie d'un point de vue psychique, ce qui atténue les effets d'un stress trop important. Car assurément, ce dernier, en plus de nuire à la qualité de vie, pourrait également impacter la NP, induisant des troubles tels que la dépression ou l'anxiété. Le **système enképhalinergique** semble impliqué dans la diminution des effets néfastes liés au stress. En effet, chez le rat, une différence significative du taux d'ARNm d'enképhalines (ENK) a été observée au niveau de l'amygdale basolatérale entre les individus résilients et les individus « vulnérables » : les rats vulnérables présentaient une expression d'ENK moindre comparée aux individus résilients. Les ENK sont donc des NT opioïdes impliqués dans la réponse émotionnelle favorisant la résilience.⁴³

En outre, des habitudes de vie saines permettent en partie d'enrayer les mécanismes d'anxiété et donc d'amenuiser les dommages liés au stress. Une habitude mentale pour accroître la réserve cognitive et cérébrale est la **méditation en pleine conscience**. Les pratiquants réguliers de cette habitude présentent des différences morphologiques au niveau de régions impliquées dans l'attention et la régulation des émotions (cortex sensitif, insula, cortex cingulé moyen et antérieur, hippocampe, cortex orbitofrontal). Parallèlement à ces différences structurales, un changement du profil d'activation fonctionnelle de ces zones a été observé.^{44,45} Et bien que les mécanismes mis en jeu n'aient pas été complètement élucidés, la neurogenèse induite par la méditation en pleine conscience semble corrélée à la réduction de la libération de cortisol liée au stress.^{46,47}

Enfin, il est un adage célèbre : bien dormir pour mieux se souvenir. La NP est à la base du processus de mémorisation et le **sommeil** pourrait, semble-t-il, favoriser cette capacité. L'un des moyens les plus simples pour se rendre compte du rôle que joue le sommeil dans l'apprentissage, est de regarder du côté des insomniaques. Ceux-ci, comparés à des individus ne souffrant pas de troubles du sommeil, présentent un volume de substance grise réduit au

⁴¹ Mandolesi et al., « Environmental Factors Promoting Neural Plasticity ».

⁴² Mather et Harley, « The Locus Coeruleus ».

⁴³ Henry et al., « Enkephalins ».

⁴⁴ Kc et al., « Is Meditation Associated With Altered Brain Structure? »

⁴⁵ Tang, Hölzel, et Posner, « The Neuroscience of Mindfulness Meditation ».

⁴⁶ Jd et al., « Brief Mindfulness Meditation Training Alters Psychological and Neuroendocrine Responses to Social Evaluative Stress ».

⁴⁷ Jevning, Wilson, et Davidson, « Adrenocortical activity during meditation ».

sein du cortex préfrontal.⁴⁸ Aussi, on retrouve chez ces sujets une atrophie hippocampale, suggérant une diminution de la neurogenèse au niveau du gyrus dentelé. L'insomnie est donc associée avec des altérations structurales au sein du cerveau. Au niveau fonctionnel, les sujets rapportent souffrir de troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire.⁴⁹

Pour tenter de comprendre comment se forment les souvenirs pendant la nuit, les chercheurs utilisent un électroencéphalogramme (EEG) pour analyser l'activité cérébrale en fonction des phases de sommeil. Il a été montré que le sommeil lent profond est caractérisé par une activité en onde lente, dite « slow wave activity » (SWA). L'augmentation de la SWA pendant le sommeil est directement associée à la PLT pendant l'éveil, aidant ainsi à la NP et à la consolidation de la mémoire.⁵⁰ Ainsi, le mode de vie et l'environnement sont des facteurs essentiels pour la modulation de la neurogenèse. Nous allons voir d'autres facteurs externes susceptibles d'impacter la NP.

2. Exercice physique

Les recherches sur le sujet s'accordent pour dire que l'activité physique (AP) sur le long-terme permet de réduire la réponse au stress. Car comme nous l'avons vu précédemment, une exposition chronique à des taux de glucocorticoïdes élevés a des effets délétères sur le cerveau. En préclinique, il a été montré que le degré de ramification dendritique au niveau de l'hippocampe et le nombre total d'épines dendritiques augmentent avec l'effort physique. Cela est corrélé avec le fait que l'AP limite les effets de l'exposition au stress, réduisant le taux de cortisol. Ces données suggèrent que l'AP peut renforcer la résilience physiologique en optimisant la réponse au stress pendant le vieillissement. A long terme, l'AP peut élever de manière persistante les niveaux de BDNF et moduler par ce biais la fonction cognitive chez les personnes âgées.⁵¹

Au niveau structural, l'IRM fonctionnelle a permis de mettre en évidence certains effets de l'AP aérobie. En un an, une AP modérée en aérobie trois fois par semaine a permis d'augmenter significativement la taille de l'hippocampe, avec des améliorations concomitantes de la mémoire spatiale chez les adultes en bonne santé ou présentant des troubles cognitifs légers. Il a été estimé une atténuation d'un à deux ans des effets du vieillissement sur la taille de l'hippocampe. L'AP peut donc ainsi aider à maintenir le volume de l'hippocampe en favorisant une NP médiée par BDNF.^{52,53} La danse se révèle également bénéfique contre le déclin des capacités cognitives et physiques lié à l'âge. En effet, une étude sur 18 mois comprenant une cinquantaine de participants âgés en moyenne de 68 ans a

⁴⁸ Altena et al., « Reduced Orbitofrontal and Parietal Gray Matter in Chronic Insomnia ».

⁴⁹ Joo et al., « Hippocampal Substructural Vulnerability to Sleep Disturbance and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Primary Insomnia ».

⁵⁰ Cirelli et al., « Locus Ceruleus Control of Slow-Wave Homeostasis ».

⁵¹ Phillips, « Lifestyle Modulators of Neuroplasticity ».

⁵² Erickson et al., « Exercise training increases size of hippocampus and improves memory ».

⁵³ ten Brinke et al., « Aerobic Exercise Increases Hippocampal Volume in Older Women with Probable Mild Cognitive Impairment ».

montré que la danse permettait d'améliorer l'équilibre et augmentait le volume de l'hippocampe, du gyrus dentelé et du subiculum.⁵⁴

Un mode de vie actif favorise la plasticité cérébrale cognitive et fonctionnelle chez les personnes âgées et réduit donc le risque de déclin cognitif. Une étude de 2016 a mis en évidence par IRM que certaines zones du cerveau étaient affectées par un exercice physique régulier. C'est le cas du gyrus précentral, de certaines parties du lobe temporal et de certaines régions des noyaux gris centraux.⁵⁵

Cependant, l'AP pourrait avoir un effet global sur les effets du vieillissement via la diminution de radicaux libres. Car le stress oxydatif est délétère pour le SNC : les ERO causent des dommages sur les protéines, l'ADN, les lipides... Sur le long terme, les exercices en aérobic diminuent les taux d'ERO par augmentation de l'expression de certains gènes comme celui codant la superoxyde dismutase ou la glutathion peroxydase, qui permettent une activité enzymatique anti-oxydante au sein du cerveau. Les protéines kinases sont en effet responsables de changements structurels et fonctionnels dans les synapses et nécessitent des environnements redox spécifiques ; l'activité synaptique peut donc être modulée via les niveaux de ERO.⁵⁶

3. Alimentation

Le cerveau est très énergivore : alors qu'il ne représente que 2 % de la masse corporelle, cet organe consomme environ 20 % de l'énergie totale provenant de l'alimentation. Celle-ci, en fonction des nutriments absorbés, est susceptible d'affecter la structure et le fonctionnement cérébral. En effet, le cerveau est très sensible au stress oxydatif et au métabolisme mitochondrial et certains aliments peuvent agir sur les mécanismes antioxydants, le métabolisme énergétique ou encore sur l'inflammation. De plus, ils peuvent favoriser le maintien de gradients ioniques optimaux pour la neurotransmission. Une alimentation équilibrée est donc essentielle au bon fonctionnement cérébral.

A l'inverse d'une alimentation trop riche, une **restriction calorique** semble bénéfique pour la préservation des fonctions cognitives, dans la mesure d'un apport en nutriments adéquat. Une étude américaine regroupant 50 sujets a démontré qu'une diminution de 30 % des apports caloriques pendant 3 mois, sans malnutrition, était associée à une amélioration de la mémoire verbale chez des sujets âgés en bonne santé. Ces résultats semblent liés aux phénomènes d'adaptation qui ont cours au niveau métabolique et moléculaire liés à la restriction calorique. Parmi eux : une réduction du stress oxydatif, une augmentation de la réparation de dommages cellulaires causés sur l'ADN, une optimisation de la fonction neuroendocrine et immunitaire. Cette diète permet ainsi de contrecarrer les altérations de

⁵⁴ « Dancing Can Reverse the Signs of Aging in the Brain ».

⁵⁵ Fletcher et al., « Comparing Aging and Fitness Effects on Brain Anatomy ».

⁵⁶ Phillips, « Lifestyle Modulators of Neuroplasticity ».

l'expression génique liée à l'âge, notamment au niveau de l'hippocampe. Elle augmente l'expression de BDNF et de son récepteur TrkB.⁵⁷

Parallèlement à cela, certains nutriments semblent bénéficier à la fonction cognitive. C'est le cas des **acides gras (AG) polyinsaturés oméga-3** contenus notamment dans les poissons gras (acide α -linoléique, acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque ou DHA). Le **DHA** particulièrement est un nutriment essentiel pour l'être humain : il limite le stress oxydatif, participe au maintien de l'équilibre structural au niveau des membranes cellulaires et à la stabilisation des mécanismes moléculaires mitochondriaux. Le corps humain étant incapable de le synthétiser, un apport alimentaire est nécessaire.

En préclinique, une restriction en AG oméga-3 est associée à une réduction de la taille des neurones et à la diminution des taux de neurotrophines au niveau de l'hippocampe. En épidémiologie, les populations qui consomment davantage de poissons gras ont une incidence de démences inférieure.⁵⁸ De même, l'étude PAQUID semble indiquer qu'inclure des produits marins dans l'alimentation une fois par semaine réduit le risque de démence.⁵⁹ D'autres études suggèrent que les oméga-3 influent sur le volume de substance grise des structures cérébrales impliquées dans le circuit des émotions, notamment le cortex cingulaire antérieur, postérieur et orbitofrontal, l'hippocampe, l'amygdale et le précuneus. Cela suggère que les oméga-3 jouent un rôle dans le processus mémoriel, l'humeur et la gestion émotionnelle.^{60,61}

De par leur structure chimique, certaines molécules possèdent un potentiel antioxydant, et seraient donc bénéfiques aux fonctions cognitives. C'est le cas de la **curcumine**, dont les sites phénoliques permettent un transfert d'électrons et un échange de protons pour prévenir les dégâts causés par les radicaux libres. En préclinique, une supplémentation en curcumine accélère la réparation des lésions cérébrales expérimentalement induites en facilitant la neurogenèse au niveau du gyrus dentelé. Cette molécule permet aussi de prévenir la formation des agrégats amyloïdes consécutifs aux lésions. Ses effets anti-inflammatoires se traduisent au niveau systémique par une diminution du taux d'IL-6 circulant et de TNF- α . Au niveau clinique, une amélioration des fonctions cérébrales a été mise en évidence chez des adultes sains comparé à un placebo (mémoire, attention, humeur).⁶²

Dans le même esprit, le **resvératrol** et les **catéchines** (notamment le **gallate d'épigallocatechine** ou EGCG) possèdent des propriétés anti-oxydantes. La structure chimique du resvératrol permet de prévenir, en culture cellulaire, l'accumulation d'amyloïde bêta, le stress oxydant et l'apoptose.⁶³ En préclinique, les rats qui consommaient du resvératrol présentaient un plus grand nombre de cellules souches neurales en prolifération au sein de

⁵⁷ Witte et al., « Caloric Restriction Improves Memory in Elderly Humans ».

⁵⁸ Kalmijn et al., « Dietary Fat Intake and the Risk of Incident Dementia in the Rotterdam Study ».

⁵⁹ Barberger-Gateau et al., « Fish, meat, and risk of dementia ».

⁶⁰ Conklin et al., « Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Intake Is Associated Positively with Corticolimbic Gray Matter Volume in Healthy Adults ».

⁶¹ Raji et al., « Regular Fish Consumption and Age-Related Brain Gray Matter Loss ».

⁶² Cox, Pipingas, et Scholey, « Investigation of the Effects of Solid Lipid Curcumin on Cognition and Mood in a Healthy Older Population ».

⁶³ Jang et Surh, « Protective Effect of Resveratrol on Beta-Amyloid-Induced Oxidative PC12 Cell Death ».

l'hippocampe.⁶⁴ Aussi, une activité hippocampale accrue a été démontrée à l'IRM chez des adultes sains âgés de 50 à 80 ans lorsqu'ils consommaient quotidiennement 200 mg de resvératrol combiné à 320 mg de quercétine. Ces individus présentaient par ailleurs une meilleure performance mémorielle.⁶⁵

Concernant l'EGCG, il a été montré qu'il facilite la libération de glutamate chez le rat, en favorisant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants au niveau du cortex cérébral, processus essentiel pour l'apprentissage et la mémoire. *In vitro*, des coupes d'hippocampe incubées avec de l'EGCG montraient une PLT améliorée. Cela évoque une action au niveau de la plasticité synaptique, confirmé par deux expériences chez le rat : l'une où l'on administre directement l'EGCG par voie intraveineuse, l'autre via la consommation de thé vert. L'activité synaptique ayant été modulée par la molécule, les rats ont présenté une amélioration de la PLT et de leur capacité d'apprentissage lié à la mémoire. En outre, le taux d'espèces réactives de l'oxygène était amoindri au niveau de leur hippocampe.^{66,67} Chez les rongeurs, l'EGCG semble également augmenter la neurogenèse puisque le taux de cellules souches en prolifération au niveau de l'hippocampe augmente.^{68,69} Chez l'homme, la consommation de polyphénols semble améliorer les performances cognitives et réduire le risque de déclin cognitif.^{70,71,72} A l'IRM et à l'EEG, les effets du thé vert ont pu être perçus. Il induirait une plus grande activation cérébrale, notamment au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral qui joue un grand rôle dans la mémoire, de manière dose-dépendante.^{73,74}

Ainsi, en modulant la neuroinflammation, les molécules ingérées via l'alimentation telles que la curcumine ou les polyphénols favorisent la neurotransmission et les processus sains de NP. Les nutriments que nous ingérons sont donc un pilier fondamental de la bonne santé cognitive. Moduler la NP relève donc de facteurs à la fois internes et externes. Différents outils peuvent être envisagés comme inducteurs de NP ; le jeu électronique, stimulant par sa nature ludique et interactive, en est un.

⁶⁴ Torres et al., « Silent Information Regulator 1 Mediates Hippocampal Plasticity through Presenilin1 ».

⁶⁵ Witte et al., « Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults ».

⁶⁶ Ding et al., « EGCG Ameliorates the Suppression of Long-Term Potentiation Induced by Ischemia at the Schaffer Collateral-CA1 Synapse in the Rat ».

⁶⁷ Haque et al., « Long-Term Administration of Green Tea Catechins Improves Spatial Cognition Learning Ability in Rats ».

⁶⁸ Yoo et al., « (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Increases Cell Proliferation and Neuroblasts in the Subgranular Zone of the Dentate Gyrus in Adult Mice ».

⁶⁹ Wang et al., « Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Promotes Neural Progenitor Cell Proliferation and Sonic Hedgehog Pathway Activation during Adult Hippocampal Neurogenesis ».

⁷⁰ Kesse-Guyot et al., « Total and Specific Polyphenol Intakes in Midlife Are Associated with Cognitive Function Measured 13 Years Later ».

⁷¹ Ng et al., « Tea Consumption and Cognitive Impairment and Decline in Older Chinese Adults ».

⁷² Kuriyama et al., « Green Tea Consumption and Cognitive Function ».

⁷³ Borgwardt et al., « Neural Effects of Green Tea Extract on Dorsolateral Prefrontal Cortex ».

⁷⁴ Okello, Abadi, et Abadi, « Effects of Green and Black Tea Consumption on Brain Wave Activities in Healthy Volunteers as Measured by a Simplified Electroencephalogram (EEG) ».

b. Bénéfices cognitifs relatifs aux jeux électroniques

i. Apprentissage

Le jeu électronique captive de par son côté ludique. La plupart du temps, ce sont les actions motrices du joueur qui impactent directement le mouvement d'un personnage à l'écran, avec un résultat visible immédiatement. L'interaction peut s'effectuer de différentes manières : pousser un joystick pour faire avancer l'avatar, appuyer sur un bouton pour sauter, secouer un smartphone, toucher un écran tactile ou souffler dessus... Certaines manettes de jeu vidéo permettent même de reproduire physiquement les mouvements du personnage. C'est le cas de la fameuse Wiimote qui utilise un accéléromètre pour capter les accélérations données par le bras du joueur dans les trois dimensions de l'espace. D'autres jeux mettent en œuvre l'utilisation d'une caméra (comme la EyeToy®) pour intégrer le corps du joueur directement dans le jeu. Le corps entier est alors mis à contribution. Enfin certains jeux électroniques utilisent l'interprétation des ondes cérébrales pour produire une action à l'aide d'un casque : le degré de concentration du joueur est capté par électroencéphalogramme (EEG), et l'action s'applique en conséquence. C'est le cas avec le Mindflex ou Mentalista Foot, qui permettent de déplacer une balle en visualisant l'action souhaitée, c'est-à-dire en focalisant sa pensée.

Dans tous les cas, quel que soit le mode de contrôle choisi, le joueur n'est jamais passif devant un jeu électronique. Ce dernier fait toujours appel à la réflexion mentale et/ou aux réflexes moteurs, exigeant précision et rapidité. Ces caractéristiques permettent une **forme active d'apprentissage**, et cela a été compris dès la création des jeux électroniques. En effet, les années 50 ont vu apparaître des **jeux de simulations** militaires, fruits d'un travail commun entre l'armée, l'industrie et le monde universitaire. L'objectif était de créer des programmes de formation afin d'optimiser la coordination des activités.

Il reste aujourd'hui peu de traces de ces programmes informatiques. Cependant, le premier véritable jeu de guerre semble dater de 1955. Il s'appelait Hutschpiel (Fig.4), un jeu de stratégie américain prenant en compte l'utilisation d'armes et de missiles ainsi que l'appui des forces aériennes européennes en cas d'invasion soviétique. Ce jeu faisait s'affronter deux joueurs, l'un représentait la défense des forces de l'OTAN en France, en Belgique et en Allemagne de l'Ouest, tandis que l'autre incarnait l'envahisseur soviétique. Chacun devait répartir ses ressources entre les différents secteurs et placer ses cibles sur le territoire ennemi. Ensuite, l'ordinateur calculait le résultat. A partir de 1956, des jeux informatiques de simulation pour les entreprises ont été créés. Pour l'exemple, le jeu de gestion Management Game, conçu en 1958 et mis à jour en 1986, est toujours utilisé pour former les étudiants de l'Université Carnegie-Mellon à Pittsburgh. Le jeu place le joueur à la tête d'une compagnie de détergents, concurrente de deux autres, et lui laisse prendre des décisions dans tous les secteurs, de la partie R&D à la partie marketing, permettant d'en observer les conséquences sur le marché concurrentiel pour une période simulée de trois ans.⁷⁵

⁷⁵ videogamehistorian, « The Priesthood at Play ».

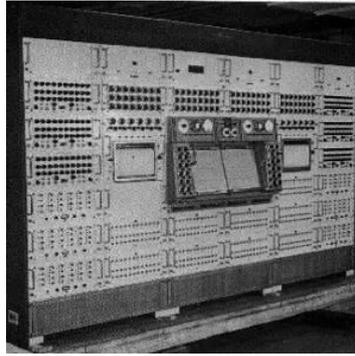


Figure 4 - Hutspiel, wargame se jouant à deux et opposant les forces de l'OTAN à l'URSS.⁷⁶

Le potentiel éducatif du jeu électronique a donc été utilisé dès ses débuts. Il permet au joueur de mobiliser ses connaissances, son expérience et même parfois de faire face à ses émotions (stress dans les simulateurs de vol pour les pilotes par exemple). Lorsqu'un jeu est créé dans un but utilitaire (formation, apprentissage...), on parle de *Serious Game* ou encore d'applications *gamifiées*. Et cela a été utilisé dans le domaine de la santé : les jeux sérieux peuvent être employés pour former ou sensibiliser les professionnels de santé. Car il ressort des études qui ont été faites sur le sujet que les serious games sont au moins équivalents, sinon plus efficaces que les techniques traditionnelles d'apprentissage. Le fait d'apprendre via un jeu augmente l'intérêt des participants et offre un avantage non négligeable en termes de coût. Il s'agit de véritables didacticiels qui apprennent aux professionnels de santé à bien réagir en fonction des situations, tout cela afin mieux garantir le bien-être et la sécurité des patients en améliorant la prise de décision. En outre, certains jeux peuvent directement servir à l'éducation thérapeutique des patients. Par exemple, chez les diabétiques, l'enseignement des bonnes habitudes alimentaires à acquérir peut se faire par le jeu.⁷⁷

ii. Mécanismes neuropsychologiques

De nombreux chercheurs ont étudié les effets des JV sur la cognition et la structure cérébrale.⁷⁸ La capacité d'apprentissage fait intervenir des processus cognitifs, en lien avec la perception et la motricité. Elle est corrélée avec le volume de substance grise de différentes zones cérébrales, visibles en imagerie. Par exemple, chez les chauffeurs de taxi, le volume de substance grise au niveau de l'hippocampe postérieur apparaît supérieur par rapport à la population générale, en raison de la capacité qu'ils ont développée pour reconnaître les rues.

Ce même principe est retrouvé chez ceux qui jouent aux JV : le volume de certaines zones cérébrales augmente en réponse à cette pratique. De même, associées à ces changements structuraux, des différences sont observables par imagerie fonctionnelle concernant l'activation des régions cérébrales, notamment celles impliquées dans la mémoire de travail, l'attention visuelle et spatiale, ou encore le mouvement vers un objectif. Une étude a démontré que selon la manière de naviguer dans l'espace, des zones cérébrales différentes

⁷⁶ « Serious Game Classification : Hutspiel (1955) ».

⁷⁷ Ricciardi et De Paolis, « A Comprehensive Review of Serious Games in Health Professions ».

⁷⁸ Shams et al., « The Effects of Video Games on Cognition and Brain Structure ».

allaient être activées. Lorsque des joueurs utilisent des marqueurs spatiaux pour s'orienter dans le jeu, la partie droite de l'hippocampe s'active. Alors que si le joueur n'emploie pas de marqueur, c'est le noyau caudé qui s'active. Dans les deux cas, l'IRM fonctionnelle montre toujours une activation du cortex frontal et pariétal.⁷⁹

Aussi, en testant un jeu de stratégie, une étude a mis en évidence que 15 sessions de 2 heures de jeu, réparties sur plusieurs semaines, suffisaient à entraîner des changements : le profil d'activation était différent au niveau du lobe pariétal et du noyau caudé, et cela était associé à une amélioration des performances dans des tâches mettant en jeu la mémoire de travail.⁸⁰ La SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) peut également être utilisée pour mesurer les modifications de l'afflux sanguin cérébral liées à la pratique du JV.⁸¹ Une autre étude, comprenant une soixantaine d'adultes, a mis en évidence par IRM des modifications du volume de substance grise dans certaines zones cérébrales corrélées au nombre d'heures passées à jouer et au genre du jeu (puzzle, réflexion, plateforme, *Role Playing Games* ou RPG). Ces modifications pourraient refléter la plasticité neurale dans le domaine de l'attention visuelle et de la navigation spatiale.⁸² Le cortex postérieur pariétal droit, qui joue un rôle dans la mémoire de travail visuelle, a également révélée plus de substance grise chez les joueurs associée à une amélioration des performances mémorielles.⁸³

Ces études mettent en évidence des changements morphologiques et fonctionnels cérébraux liés à la pratique du JV, illustrant ainsi leurs effets sur la NP. Grâce à cela, ces études enrichissent nos connaissances sur la fonction des structures cérébrales humaines. Elles servent la recherche en neurosciences, en lui offrant un nouveau champ pour explorer les rôles des structures cérébrales concernées, notamment en combinant les techniques d'imagerie cérébrale avec des scores de performance. Etant donné que le genre de jeu et la manière de jouer impactent différemment le cerveau, il devrait être possible de cibler ce que l'on souhaite améliorer, une compétence ou ses performances cognitives grâce à un entraînement personnalisé par exemple. Créer un JV à cet effet est tout à fait possible : en adaptant le gameplay et les paramètres de jeu au besoin des personnes, il pourrait être plus efficace que de simples jeux traditionnels.⁸⁴

La *gamification* semble être un excellent moyen de stimuler l'intellect au-delà des limites de l'ennui. Il promeut des sources de motivation extrinsèques (récompenses, feedback...) et intrinsèques, en favorisant des états émotionnels positifs tels que l'estime de soi ou la satisfaction, bénéfiques au bien-être. L'un des points positifs de la gamification en santé est qu'elle permet la mesure de performance par divers moyens : le score, les statistiques de jeu, le temps de jeu... Ses aspects divertissants, esthétiques et interactifs aident à rendre le jeu

⁷⁹ Iaria et al., « Cognitive Strategies Dependent on the Hippocampus and Caudate Nucleus in Human Navigation ».

⁸⁰ Nikolaidis et al., « Parietal plasticity after training with a complex video game is associated with individual differences in improvements in an untrained working memory task ».

⁸¹ Chou et al., « Effects of Video Game Playing on Cerebral Blood Flow in Young Adults ».

⁸² S et J, « Amount of Lifetime Video Gaming Is Positively Associated with Entorhinal, Hippocampal and Occipital Volume. »

⁸³ Tanaka et al., « Larger Right Posterior Parietal Volume in Action Video Game Experts ».

⁸⁴ Peretz et al., « Computer-Based, Personalized Cognitive Training versus Classical Computer Games ».

attrayant. Dans le cadre de la santé, des applications existent en tant que support pour favoriser le suivi chez les patients atteints de pathologies chroniques. Elles mettent le patient dans une condition psychique positive et visent à favoriser leur compliance au traitement en les éduquant, en leur fournissant des données relatives à des valeurs biologiques (suivi de la glycémie par exemple).⁸⁵

Dans un JV, le joueur incarne parfois un avatar, objet d'identification qui interagit avec le monde virtuel. Il apparaît ainsi comme un prolongement du joueur, qui y investit une part de lui-même. Cette subjectivité engagée entraîne le joueur dans un processus d'auto-empathie virtuelle ; le jeu sert alors de support d'appropriation d'expériences subjectives.⁸⁶ Cela est d'autant plus vrai pour un jeu en réalité virtuelle, dans lequel les actions motrices du joueur ont un impact direct sur l'environnement du jeu. Le monde réel s'efface au profit du virtuel l'espace d'un instant ; l'expérience est immersive et cela pourrait participer aux bénéfices cognitifs liés à la pratique du JV. Ces améliorations cognitives pourraient être également liées au recrutement répété de processus cognitifs pendant les sessions.⁸⁷ Un game design optimisé pourrait ainsi aider certains patients, et cela amène à s'interroger sur la place des JV en thérapeutique.

iii. Applications possibles en thérapeutique

La pratique des JV n'est jamais passive et ses effets sur le système nerveux pourraient permettre d'améliorer la santé des patients dans certaines pathologies, particulièrement en neuropsychiatrie. Pour être plus exact, toute condition ou pathologie dont les symptômes pourraient être atténués grâce aux mécanismes de NP est une piste à explorer en tant qu'indication aux JV thérapeutiques. Ces derniers pourraient constituer des outils technologiques intéressants, en ce qu'ils seraient ciblés et efficaces, les jeux spécialisés ayant induit davantage d'améliorations sur le plan cognitif que les JV du commerce, moins spécifiques.⁸⁸ Cela s'explique par la théorie des éléments identiques, introduite par Woodworth et Thorndike. Selon cette théorie, le transfert d'apprentissage dépend des similitudes entre l'apprentissage et le transfert de tâche.⁸⁹ Ainsi, le transfert aura plus de chances de se produire dans des tâches comportementales partageant les mêmes exigences que les JV d'entraînement. Il semble donc intéressant de moduler le gameplay et le game design en fonction des pathologies et des besoins des patients en clinique.

En effet, la neurogenèse peut être impactée par le mode de vie, grâce à une stimulation appropriée du cerveau. Elle est essentielle pour prévenir le déclin cognitif lié à l'âge et favorise l'amélioration des symptômes et la qualité de vie dans le cadre de démences modérées. Une rééducation cognitive apparaîtrait comme une solution dans ce cas-là, et avec les progrès

⁸⁵ Sardi, Idri, et Fernández-Alemán, « A systematic review of gamification in e-Health ».

⁸⁶ Tordo et Binkley, « L'auto-empathie, ou le devenir de l'autrui-en-soi ».

⁸⁷ Oei et Patterson, « Enhancing Cognition with Video Games ».

⁸⁸ Peretz et al., « Computer-Based, Personalized Cognitive Training versus Classical Computer Games ».

⁸⁹ Woodworth et Thorndike, « The influence of improvement in one mental function upon the efficiency of other functions. (I) ».

technologiques, elle devient accessible rapidement et potentiellement à moindre coût grâce aux JV. De plus, être en mesure de proposer une solution informatisée peut permettre de cibler les populations vulnérables ne pouvant quitter leur domicile ou n'ayant pas accès aux transports, et l'entraînement peut être personnalisé.⁹⁰

Il est à noter également que dans le cadre des pathologies psychiatriques, des symptômes d'ordre cognitifs se font ressentir (baisse de l'attention ou de la concentration par exemple). Aussi, les structures cérébrales s'en trouvent affectées ; c'est le cas de l'hippocampe, dont le volume peut être réduit chez un patient souffrant de dépression, de stress post-traumatique, de schizophrénie, ou encore de troubles bipolaires.⁹¹ L'emploi des JV dans le domaine psychiatrique est donc une idée qui, bien que relativement nouvelle, semble prometteuse. La réalité virtuelle (VR) pourrait par exemple servir pour simuler des situations d'expositions chez le patient en cas de troubles anxieux. Les environnements VR pourraient également être employés afin d'évaluer les fonctions cognitives dans des conditions plus réalistes que les tests neuropsychiatriques traditionnels.⁹² Enfin, le potentiel neuroplastique des JV pourrait aussi servir à la rééducation, dans l'amélioration des résultats fonctionnels chez les patients parkinsoniens, post-AVC ou en post-traumatique. Car les mécanismes de réparation spontanée suite à une lésion sont rarement suffisants pour permettre une récupération fonctionnelle significative. Des patients atteints de pathologies plus spécifiques telles que l'amblyopie ou la dyslexie pourraient également bénéficier d'un traitement par JV.

Aussi, la technologie prend de plus en plus de place dans nos vies, ainsi qu'en neurosciences et en médecine clinique. Elle permet donc d'envisager le JV comme une alternative crédible (ou en tant que complément de traitement) relativement aisé à mettre en place. L'omniprésence de l'informatique aujourd'hui fait qu'une population croissante de gens s'y accoutume ; les logiciels se veulent plus ergonomiques, rendant l'utilisation de jeux et d'applications plus intuitive. Aussi, le développement technologique permet de mieux étudier les effets sur le cerveau avec notamment ces techniques :

- Imagerie structurale afin de visualiser l'évolution du volume des structures cérébrales, substance blanche et grise.
- IRM fonctionnelle afin de visualiser les zones cérébrales activées (fonctions cognitives et émotionnelles)
- SPECT pour étudier l'afflux sanguin en tant que reflet des sollicitations cérébrales

Combiné à l'imagerie, l'évolution de la personne sur le plan comportemental pourrait révéler de précieuses informations pour la recherche en neurosciences. Car au vu des récentes études qui ont été menées sur le sujet, il est clair que les JV influencent la structure et les fonctions cérébrales. Ils pourraient donc constituer une approche thérapeutique prometteuse, favorisant la bonne compliance des patients enclins à accepter une thérapie par le JV.⁹³

⁹⁰ Willis et al., « Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults ».

⁹¹ Shams et al., « The Effects of Video Games on Cognition and Brain Structure ».

⁹² Shams et al.

⁹³ Shams et al.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous chercherons donc à illustrer, au travers de quelques exemples d'études cliniques, l'utilisation possible des JV thérapeutiques. Les applications pouvant être, nous l'avons vu, diverses et variées, nous commencerons par décrire un protocole de rééducation par un exergame (Toap Run), non sans avoir cité et défini au préalable quelques pathologies pouvant entraîner un trouble moteur. Nous verrons également un protocole de rééducation par la VR, qui impose d'autres défis à relever. Puis nous nous intéresserons à la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer via le jeu X-TORP, un autre exergame qui propose des programmes d'entraînement cognitif. Enfin, nous nous pencherons sur une pathologie plus particulière, la dyslexie développementale, qui nécessite un gameplay plus ciblé, adapté aux processus cérébraux qui sous-tendent ce trouble.

II. Recherche des applications du jeu électronique en thérapeutique

a. Rééducation physique

i. Plusieurs pathologies en cause

1. Mécanismes physiopathologiques

Les accidents ou certaines pathologies sont susceptibles d'affecter la mobilité des patients. Cela peut être la conséquence d'une neurodégénérescence, de complications tumorales, ou encore d'un désordre immunitaire. Citons parmi les plus connues la **maladie de Parkinson (MP)**, la **sclérose en plaques (SEP)**, ou encore les **accidents vasculaires cérébraux (AVC)**, qui peuvent être à l'origine de séquelles désastreuses.⁹⁴ Étant donné que dans cette thèse, nous allons nous pencher sur des études cliniques visant à évaluer l'efficacité des JV thérapeutiques dans la rééducation post-AVC et la MP, je m'emploierai ici à détailler les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces deux troubles.

Un **AVC** résulte d'un **trouble de la circulation sanguine** au niveau **cérébral** et peut être d'origine hémorragique ou ischémique. Il entraîne une diminution soudaine et importante de la vascularisation cérébrale, à l'origine de **dommages cellulaires**. En fonction des cellules nerveuses touchées par ce trouble, les fonctions corporelles qu'elles régulent s'en trouveront affectées. De ce fait, les AVC sont à l'origine d'une mortalité élevée et de handicap.⁹⁵ Ils sont classés en 4 catégories :

- Catégorie 1 (AVC « léger ») : une seule déficience, autonomie de marche, sans besoin d'évaluation écologique.
- Catégorie 2 (AVC modéré) : plusieurs déficiences ou déficit moteur du membre inférieur interdisant la marche, avec un potentiel de récupération, projet d'autonomie probable (AVC unilatéral)
- Catégorie 3 (AVC sévère) : plusieurs déficiences dont au moins des troubles des fonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives, langage) et/ou troubles du

⁹⁴ Perrochon et al., « Exercise-Based Games Interventions at Home in Individuals with a Neurological Disease ».

⁹⁵ Pan et al., « Experimental Study on Upper-Limb Rehabilitation Training of Stroke Patients Based on Adaptive Task Level ».

comportement, avec un potentiel de récupération limité, un projet d'autonomie partielle ou impossible (AVC bilatéraux, multiples, totaux)

- Catégorie 4 (AVC gravissime) : accident gravissime sans aucun projet d'autonomie envisageable. Il s'agit d'états cliniques de *locked-in syndrome*, états d'éveil non répondant ou états de conscience minimale secondaires aux AVC.⁹⁶

La **MP**, quant à elle, est une maladie neurodégénérative qui entraîne la mort des neurones par apoptose. Elle affecte notamment le système dopaminergique. Cette **atteinte de la voie nigrostriée** est à l'origine des symptômes cardinaux bien connus de cette pathologie : tremblements de repos, bradykinésie voire akinésie, rigidité et instabilité posturale. De plus, la maladie touche d'autres systèmes (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique), provoquant de ce fait d'autres symptômes plus variables. Elle serait d'origine multifactorielle, combinant des facteurs génétiques (bien que la maladie soit le plus souvent sporadique, sans antécédents familiaux) et des facteurs environnementaux qui pourraient favoriser l'apparition de la maladie (exposition prolongée à des solvants organiques, à des métaux lourds, au manganèse, aux pesticides organochlorés, consommation d'eau de puits). La MP évolue schématiquement en 4 phases :

- **Phase de début** (l'après diagnostic) : perception du retentissement de la maladie sur la vie quotidienne, adaptation à la maladie et au traitement
- **Phase d'état** (accalmie) : un équilibre est retrouvé grâce à une bonne réponse au traitement et à ses conséquences sur la vie quotidienne
- **Phase avancée**, durant laquelle la MP reprend le dessus, avec des fluctuations motrices, des dyskinésies, mais également des signes axiaux et neuropsychiatriques, une dysautonomie voire une potentielle situation de handicap
- **Phase tardive** (envahissement) : déclin moteur et cognitif, situations de dépendance.

⁹⁷

2. Epidémiologie

Concernant les AVC, l'incidence est estimée à 140 000 nouveaux cas par an en France, soit un AVC toutes les 4 minutes. Un quart des personnes touchées par l'AVC ont moins de 65 ans. La pathologie peut donc concerner des sujets jeunes, et environ 20 % des patients décèdent dans l'année suivant cet accident. Parmi les personnes survivantes, 60% des personnes garderont des séquelles neurologiques plus ou moins importantes, dont des déficits moteurs.⁹⁸ Ainsi, **l'AVC** est un facteur de risque majeur de dépendance : il représente la **première cause de handicap non traumatique**.

La **seconde cause de handicap moteur** d'origine neurologique chez le sujet âgé est la maladie de **Parkinson**.⁹⁹ Cette pathologie est très préoccupante car entre 1990 et 2015, le nombre de cas a plus que doublé. Selon les données publiées par Santé Publique France, 166 712 français

⁹⁶ « HAS - Accident vasculaire cérébral Pertinence des parcours de rééducation/réadaptation après la phase initiale de l'AVC ».

⁹⁷ « HAS - Guide parcours de soins Parkinson ».

⁹⁸ « Fréquence | Fondation pour la Recherche sur les AVC ».

⁹⁹ « HAS - Guide parcours de soins Parkinson ».

ont été traitées pour la MP, et la moitié des patients avaient plus de 75 ans. Il a été évalué qu'en 2030, environ 260 000 français devraient être traités pour une MP. Il s'agit donc d'un enjeu de santé publique majeur.¹⁰⁰

Ainsi, comme nous l'avons vu, AVC et MP, sont les deux premières pathologies sources de handicap moteur. C'est pourquoi il m'a semblé judicieux de les évoquer ici. Bien que les mécanismes physiopathologiques soient différents, elles sont susceptibles d'aboutir à une limitation plus ou moins importante des capacités motrices.

ii. Traitements standards et apports possibles par les jeux vidéo

Le **traitement post-AVC** se fait généralement en deux phases. La **phase aiguë** a lieu dans une fenêtre de temps limitée avec prise en charge initiale en unité neuro-vasculaire afin de diminuer le taux de mortalité. La seconde phase quant à elle, concerne la **rééducation** à proprement parler. Pour être efficace, il est nécessaire que cette rééducation soit mise en place **précocement** et pratiquée de manière **intensive**, avec des séances de 45 minutes à raison de 5 séances par semaine. La multidisciplinarité des soins, lorsque bien coordonnée, est un facteur important de réussite pour la rééducation. Elle permet de réduire de manière significative la dépendance et le risque d'institutionnalisation.

Dans le cadre de l'AVC, les modalités de rééducation dépendent de la gravité du cas. En cas d'AVC « léger » (catégorie 1), la rééducation se fera sur 1 à 2 mois, et un retour à domicile est même envisageable lorsque les séances sont en nombre limité et lorsqu'elles peuvent être mises en œuvre à domicile sans compromettre la rééducation. Pour un AVC « modéré » ou sévère (catégories 2 et 3), elle peut bien sûr être prolongée. Enfin, lorsque l'AVC est gravissime (catégorie 4), le placement en institution peut être nécessaire. Aussi, une rééducation intensive et spécialisée doit être envisagée en vue d'une récupération maximale des capacités, avec réadaptation aux déficiences restantes (besoins en domotique, aides à la communication, neuro-orthopédie, neuro-urologie). Dans tous les cas, le retour du patient doit être précédé par un aménagement de son domicile, en fonction de ses besoins (barres de maintien, siège de douche, lit médicalisé, déambulateur, canne adaptée...)¹⁰¹.

Concernant la **MP**, l'objectif thérapeutique est l'amélioration de la qualité de vie grâce à une approche à la fois globale et adaptée à certaines atteintes spécifiques. La prise en charge pourra ainsi être réalisée en ambulatoire le plus longtemps possible. Lorsque les symptômes sont peu gênants, des **IMAO-B** peuvent être prescrits. Ils réduisent la dégradation de la L-Dopa en bloquant sélectivement et de manière irréversible la monoamine oxydase B intra et extra-neuronale. Chez un patient âgé (limite fixée à plus ou moins 65 ans en fonction des symptômes associés), le traitement de référence est la **L-Dopa** qui, apportée par voie digestive, passe dans le tissu cérébral et de par sa transformation en dopamine, vient pallier au déficit.

¹⁰⁰ « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ».

¹⁰¹ « HAS - Accident vasculaire cérébral Pertinence des parcours de rééducation/réadaptation après la phase initiale de l'AVC ».

Sinon, dans la forme typique et sans altérations cognitives ni troubles de la marche, le patient est considéré comme jeune (ce qui en général s'observe quand la maladie débute avant l'âge de 65 ans). On cherche alors à retarder l'apparition secondaire de complications motrices liées à la L-Dopa (fluctuations, dyskinésies) en administrant préférentiellement au patient des **agonistes dopaminergiques**. Qu'il s'agisse d'un agoniste dopaminergique ou de L-dopa, le traitement est introduit à posologie croissante, jusqu'à l'obtention d'une efficacité suffisante, avec une tolérance satisfaisante.¹⁰²

Cependant, il est à noter que la MP se caractérise entre autres par des **troubles axiaux**, notamment de la marche et de la posture. Ces troubles sont les causes les plus fréquentes de chutes et ne sont, hélas, que **partiellement dopa-sensibles**. Lorsque la maladie progresse, ils deviennent même dopa-résistants. Un traitement parallèle par **kinésithérapie** est donc nécessaire, voire central, dans la prise en charge de cette pathologie.¹⁰³

Ainsi, pour ces pathologies, en complément des traitements médicamenteux mis en place pour en freiner l'évolution, la rééducation physique suite aux séquelles causées doit être une priorité en médecine. Elle permet d'entretenir les muscles, d'éviter des complications liées à l'immobilité en permettant au patient de poursuivre ses activités quotidiennes. Cette rééducation physique, de par les stimulations neuro-musculaires qu'elle induit, constitue une approche bénéfique sur l'évolution de la maladie. C'est à ce niveau-là que les JV pourront exercer leurs effets.

Ajoutons enfin qu'une période de **crise sanitaire** comme nous connaissons actuellement, est susceptible de limiter l'accès aux services de soins. Par exemple, en 2020, il est estimé qu'entre 1,3 et 2,2 millions d'européens ont été contraints de cesser leur rééducation physique dans les centres médicaux. La « **télé-rééducation** », via la pratique d'exergames ou de VR à domicile, pourrait présenter une solution plus qu'avantageuse dans un tel contexte.¹⁰⁴

iii. Bases de réflexion pour concevoir les jeux à tester

Les progrès en neurosciences ont largement permis d'améliorer la prise en charge des troubles moteurs. Aussi, lorsque l'AVC ou la MP débouchent sur un handicap physique, des JV dont le gameplay permettrait de solliciter le corps de manière adaptée et coordonnée, pourraient aider à la récupération physique grâce à des mécanismes de NP, selon les mêmes principes que les entraînements classiques mettant en jeu la mobilité des patients. En effet, les études cliniques ont déjà démontré l'efficacité de ces entraînements, puisqu'ils permettent de réorganiser les circuits neuronaux vers une récupération des fonctions motrices.

Citons par exemple la **kinésithérapie par contrainte**, qui force le patient à utiliser davantage le membre lésé, ou encore de la **rééducation sur tapis roulant**, avec suspension partielle du poids du corps au besoin. L'objectif thérapeutique est d'apporter une autonomie de

¹⁰² « VIDAL - Parkinson (maladie de) - Prise en charge ».

¹⁰³ « HAS - Guide parcours de soins Parkinson ».

¹⁰⁴ Demers et al., « Active Video Games and Low-Cost Virtual Reality ».

déplacement (récupération de la marche) ou de réalisation des tâches dans la vie quotidienne. Les exercices à effectuer, pour permettre l'apprentissage moteur, doivent être diversifiés et pratiqués de façon intensive et répétée.¹⁰⁵

Cependant, l'efficacité tend à varier en fonction du physiothérapeute, et la haute intensité de l'effort demandé peut paraître démotivant car difficile à maintenir. C'est pourquoi intégrer la technologie au parcours de soin semble opportun pour assister les patients, avec notamment de la **VR** ou un recours à la robotique. Dans le cadre de la rééducation physique, la VR engage le patient dans une simulation interactive immersive, de sorte à donner à ses sens l'illusion de réalité. Le principe de la VR peut par exemple être similaire à celui de la **thérapie miroir**, qui permet d'améliorer la récupération motrice chez des patients post-AVC hémiparétiques.¹⁰⁶

Il convient de trouver le juste équilibre en adaptant le niveau de difficulté au patient ; car si l'exercice semble trop difficile, il sera décourageant, et s'il est trop simple, il risque d'être perçu comme ennuyeux. En outre, certains JV, même n'intégrant pas la VR, peuvent aider le patient à recouvrer ses capacités motrices : les **exergames**, qui intègrent une activité physique au JV et nécessitent d'effectuer des mouvements corporels devant un écran.

Ce type de jeux existe déjà sur le marché ; sortis sur la Nintendo Wii ou la Xbox One par exemple, ils sont destinés à un large public. Bien que leur objectif ne soit pas thérapeutique, ils résultent d'une volonté de pallier à la sédentarité des joueurs en les rendant actifs sur le plan physique. Une composante sociale motivante est également intégrée à la plupart de ces jeux (compétition entre joueurs, ou jeu par équipe).

Ces JV ont été commercialisés dans un but de divertissement, mais une adaptation appropriée du gameplay pourrait tout à fait leur conférer un potentiel thérapeutique intéressant.¹⁰⁷ Selon les mouvements à effectuer pour progresser dans le jeu, ils pourraient favoriser le renforcement musculaire, certes, mais également le travail de l'équilibre ou encore de la souplesse. Ces outils thérapeutiques sont par ailleurs faciles d'accès pour les patients : ils pourraient y jouer de manière indépendante, et en pratique depuis chez eux s'ils disposent d'un espace approprié.¹⁰⁸ Ce dernier point est intéressant car pour les patients post-AVC, une prise en charge précoce à domicile a démontré une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'une réduction du handicap, avec une analyse coût-efficacité en faveur de la rééducation à domicile comparée aux soins standards.¹⁰⁹

En suivant, nous allons étudier deux exemples de dispositifs numériques qui ont été adaptés et testés spécifiquement pour de la rééducation physique.

¹⁰⁵ « AVC et outils thérapeutiques | Thérapie Miroir ».

¹⁰⁶ « La réalisation de tâches orientées sous thérapie miroir améliore la récupération motrice chez des patients post-AVC hémiparétiques ».

¹⁰⁷ Rasmussen et al., « Stroke Rehabilitation at Home before and after Discharge Reduced Disability and Improved Quality of Life ».

¹⁰⁸ Pan et al., « Experimental Study on Upper-Limb Rehabilitation Training of Stroke Patients Based on Adaptive Task Level ».

¹⁰⁹ Rasmussen et al., « Stroke Rehabilitation at Home before and after Discharge Reduced Disability and Improved Quality of Life ».

iv. Exemple d'exergame : TOAP Run

1. Présentation du jeu

TOAP Run est un jeu de type « **runner** » développé par le groupe GENIOUS Healthcare. Pour avancer, il est nécessaire d'effectuer des mouvements qui seront reconnus grâce à un **capteur Kinect** pour Xbox One© (Fig. 5). Ce système captive ainsi par son côté ludique : le joueur voit son personnage évoluer à l'écran, dans un environnement 3D coloré, avec un niveau « jardin » où le personnage avance dans une prairie, un niveau « galerie » où il faut guider un wagon dans une mine, et enfin un niveau « fleuve » dans lequel le personnage surfe sur une rivière agitée. Quel que soit l'environnement choisi, le but du jeu est de ramasser le plus de pièces possibles, tout en évitant les différents obstacles qui se présentent sur le trajet (Fig. 6). Les postures et gestes corporels doivent être effectués par le patient de manière coordonnée et adaptée pour progresser dans le jeu.



Figure 5 - Illustration d'un homme s'exerçant à TOAP Run



Figure 6 - Images du jeu TOAP Run : Jardin (en haut à gauche), Galerie (en haut à droite), Fleuve (en bas à gauche), écran de configuration (en bas à droite)

En outre, selon le décor choisi, un **rythme musical** va imposer une cadence d'exercice : si le tempo augmente, la vitesse d'exécution des gestes doit être plus rapide. Ce côté rythmique ajoute une dimension intéressante dans la MP. En effet, cette dernière est susceptible d'entraîner des troubles de la marche et de la coordination motrice. Or, il a pu être montré que l'emploi de stimuli rythmiques externes (musique, métronome) pouvait être bénéfique sur le long terme pour les tâches impliquant une rythmique (comme taper du bout des doigts),

mais aussi pour la vitesse de marche, l'allongement des foulées, et la stabilité posturale.^{110,111,112,113}

De ces améliorations peut être émise l'hypothèse que les structures permettant la coordination motrice, celles mettant en jeu les ganglions de la base et le cortex, sont également impliquées dans les processus rythmiques. Une hypothèse neuroscientifique qui ouvre une nouvelle voie thérapeutique : celle du travail de la coordination motrice via une activité rythmique ou en musique.^{114,115}

L'application TOAP Run est accessible via une **plateforme internet**. Cette plateforme permet au patient de s'entraîner depuis son domicile. Le jeu comprend également une **partie « évaluation »**, avec onze tests ; huit d'entre eux évaluent la posture et la motricité (comme le **test de Romberg**), deux tests neuropsychologiques (**Trail Making Test A et B** ou TMTA et TMTB) et un test sur la **perception d'effort**. Le TMTA consiste à relier des cercles numérotés dans l'ordre (Fig. 7), et le TMTB à relier des cercles dans l'ordre croissant en alternant des chiffres et des lettres. Ces deux tests définissent l'attention visuelle et l'aptitude à changer de tâche.¹¹⁶

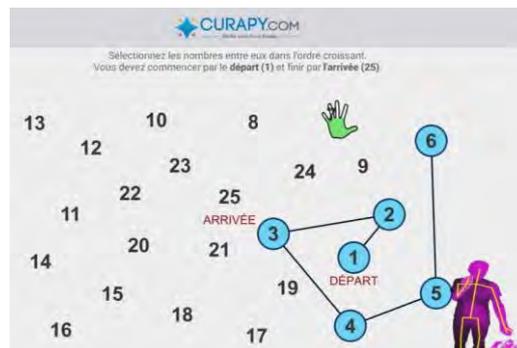


Figure 7 - Trail Making Test A adapté au gameplay par capteur Kinect

Pour le test de Romberg, le patient doit rester debout devant la caméra, les talons joints et les bras le long du corps, et tenir la position trente secondes, les yeux ouverts puis les yeux fermés. La capacité du patient à maintenir le même équilibre les yeux ouverts ou fermés est illustrée par le temps de maintien mesuré dans les deux positions.¹¹⁷ Le professionnel de santé a accès aux résultats obtenus par le patient à ces différents tests.

Ainsi, au travers de ces deux modules (« jeu » et « évaluation »), TOAP Run permet non seulement au patient de réaliser des mouvements mis en défaut par la MP (déplacements

¹¹⁰ Benoit et al., « Musically Cued Gait-Training Improves Both Perceptual and Motor Timing in Parkinson's Disease ».

¹¹¹ Lim et al., « Effects of External Rhythmical Cueing on Gait in Patients with Parkinson's Disease ».

¹¹² Cochen De Cock et al., « Rhythmic abilities and musical training in Parkinson's disease ».

¹¹³ « Ford MP, Malone LA, Nyikos I, Yelisetty R, Bickel CS. Gait training with progressive 445 external auditory cueing in persons with Parkinson's disease. Arch 446 Phys Med Rehabil 2010;91:1255–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.04.012>. ».

¹¹⁴ Bella et al., « Effects of Musically Cued Gait Training in Parkinson's Disease ».

¹¹⁵ Nombela et al., « Into the Groove ».

¹¹⁶ Petrova et al., « Executive Functions Deficit in Parkinson's Disease with Amnesic Mild Cognitive Impairment ».

¹¹⁷ Rogers, « Romberg and His Test ».

latéraux, mouvements amples, extensions...) mais également d'évaluer les symptômes et l'évolution de la maladie grâce à l'analyse de ces mouvements. ¹¹⁸

2. Capacités sollicitées

Les différents mouvements à travailler dans le jeu ont été **sélectionnés par des neurologues et kinésithérapeutes** ; ils sont ceux rendus difficiles par la MP. De cette manière, le jeu vise à diminuer les troubles de la marche et de l'équilibre engendrés par ce trouble. Mais il pourrait être bénéfique dans d'autres pathologies entraînant des troubles similaires (maladie d'Alzheimer, accidents vasculaires cérébraux, myopathies, atteintes articulaires des membres inférieurs...). Le jeu demande ainsi à réaliser :

- Des pas latéraux pour éviter des obstacles et ramasser des pièces jaunes et bleues, cela permet de rééduquer la marche et l'équilibre
- L'extension des bras pour ramasser les pièces rouges, et améliorer la fluidité de mouvement
- Des fentes latérales pour ramasser les pièces vertes et travailler les postures de déséquilibre
- Flexion des genoux pour éviter les obstacles et gagner en ouverture du corps
- Se pencher en arrière ou en avant pour éviter les obstacles, utile pour le contrôle de la posture (Fig. 8).



Figure 8 - Captures d'écran d'un patient pendant son entraînement virtuel sur TOAP Run. Les mouvements sont schématiquement représentés à côté des images, de haut en bas : extension de bras, pas et fente latéraux, flexion des genoux, rotation, flexion arrière

Ainsi, l'enchaînement de ces mouvements nécessite une **adaptation posturale continue**, visant à augmenter la **vitesse** de réalisation des gestes. Le jeu permet également de développer ses capacités respiratoires, de travailler l'endurance et la stabilité, la coordination,

¹¹⁸ Nuic et al., « The Feasibility and Positive Effects of a Customised Videogame Rehabilitation Programme for Freezing of Gait and Falls in Parkinson's Disease Patients ».

et de renforcer les muscles. En outre, comme la plupart des JV, TOAP Run est conçu de sorte à engendrer des **émotions positives**, avec immersion dans un décor qui le rend ludique et donc moins « ennuyeux » qu'une rééducation classique.

En outre, un **système de récompense** y a été intégré afin de donner l'envie au patient d'améliorer son score, de le motiver davantage et de renforcer son estime de soi. La pratique du jeu permet ainsi d'augmenter le relargage de dopamine, neuromédiateur mis en défaut dans la MP.

Sur le plan cognitif, chaque séquence est générée par le jeu de manière **aléatoire** en fonction du décor, mais toujours d'une manière adaptée, qui tient compte l'élément précédent. Cela est essentiel pour que chaque mouvement reste réalisable (un passage à l'extrême gauche ne sera par exemple jamais immédiatement suivi d'un passage à l'extrême droite). Cela permet d'éviter les phénomènes d'ennui et de mémorisation « chorégraphique », et oblige ainsi le patient à rester **concentré** durant toute la session.

Le patient doit en permanence être capable d'identifier l'objet à l'écran (**encodage et stockage visuel**) et d'exécuter le mouvement de manière adaptée, ce qui met en jeu **l'orientation visuo-spatiale**, la coordination, la vitesse de traitement de l'information, et la mémoire de travail. Dans le même temps, afin d'améliorer la marche, le générateur automatique tend à placer les éléments de façon à provoquer un mouvement à chaque battement de tempo.¹¹⁹

3. Présentation d'une étude clinique

Une étude pilote promue par l'Inserm a été réalisée sur le jeu TOAP Run, avec 10 patients atteints de la MP, cinq hommes et cinq femmes, âgés de moins de 70 ans (64,2 en moyenne) et présentant des signes axiaux non améliorés par le traitement antiparkinsonien pharmacologique et la stimulation cérébrale profonde. Bien évidemment, le jeu se pratiquant debout, tous les patients inclus devaient être capables de tenir debout ou de marcher seuls. Aussi, pour être inclus, ils devaient présenter un score MMSE > 24 (Mini Mental Examination Score).

Cette étude avait pour **objectif principal** de déterminer la faisabilité et l'acceptabilité d'une rééducation par TOAP Run chez les patients atteints de la MP souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre, et comme objectif secondaire d'évaluer les effets de la rééducation par ce JV thérapeutique sur ces troubles. Les patients devaient réaliser en tout dix-huit séances à raison de **deux à trois séances par semaine, en parallèle de leur traitement pharmacologique habituel**.

La **faisabilité et l'acceptabilité** ont été évaluées au moyen de trois questionnaires :

- Le **Likert-Scale** questionnaire : **critère de jugement principal**, il comportait quatre items (à noter de 1 à 7) sur l'intérêt perçu (/28), huit sur la compréhension du dispositif (/56) et trois sur la difficulté perçue (/21).

¹¹⁹ Nuic et al.

- Le **Piper Fatigue Revised Scale** : il permet d'indiquer la fatigue ressentie par le patient pendant les séances.
- Le **Positive and Negative Emotionality questionnaire EPN-31** : il quantifie le niveau d'anxiété ressentie par le patient pendant la séance.

Un score élevé obtenu à ces différents questionnaires indique respectivement : un fort intérêt du patient pour le jeu, une fatigue importante, les émotions ressenties plus ou moins de fois pendant la séance.

Concernant **l'évaluation des troubles de la marche et de l'équilibre**, plusieurs questionnaires ont été employés :

- La fréquence des chutes via l'item 12 du FOG-Q (Freezing of Gate Questionnaire),
- La peur de tomber via l'ABC Scale (Activity Balance Confidence),
- Les troubles de la marche et de l'équilibre via le GABS partie B (Gait and Balance Scale),
- La qualité de vie et le handicap causé par la MP via l'UPDRS partie II et III.

Pour tous ces tests (excepté l'ABC Scale dont le haut score révèle une plus grande confiance), plus le score est élevé, plus les troubles et les signes liés à la MP sont importants.

Aussi, à l'inclusion du patient dans l'étude, à la neuvième et dix-huitième séance et à trois mois après la dernière séance, les **paramètres cinétiques du mouvement** ont été étudiés grâce à un système d'analyse temps-réel du mouvement pour les membres supérieurs et inférieurs, grâce des capteurs positionnés sur les différents segments de membres, reconnus par un ensemble de caméras. Cela permet une analyse du mouvement en 3D concernant la démarche et les troubles de l'équilibre. En plus de cela, les **paramètres biomécaniques** du premier pas ont été analysés grâce à une plateforme de force positionnée dans le sol, afin de mesurer les forces de réaction au sol et les moments selon les trois axes de l'espace. A partir des courbes obtenues, le déplacement antéropostérieur et la vitesse du centre de pression des pieds pendant la phase d'anticipation du pas sont mesurés ainsi que la vitesse verticale du centre de gravité.¹²⁰

4. Résultats de l'étude

A la fin de l'étude, la participation des patients était **complète** en termes de durée et de fréquence ; ils ont tous réalisé leurs dix-huit sessions de jeu telles qu'initialement prévu. Les scores obtenus concernant l'intérêt porté au jeu, sa compréhension et la difficulté ressentie semblent encourageants, avec respectivement un score moyen de 25,4/28 (± 3.4), 41,3/56 (± 9.1) et 11,85/21 (± 3.4). Ces chiffres sont restés stables dans le temps au cours de l'étude.

La fatigue et les émotions négatives sont variables selon les patients et ne semblent pas se répercuter significativement sur l'avancement dans les séances. Les performances dans le jeu ont quant à elles significativement augmenté, de même que la durée de jeu, ce qui démontre des progrès faits par les patients.

¹²⁰ Nuic et al.

Les scores FOG-Q et GABS-B ont diminué de 39 et 38% respectivement entre le moment de l'inclusion et la dix-huitième séance ($p = 0.005$ et $p = 0.02$), ce qui démontre un bénéfice sur le plan moteur. Le score de l'ABC Scale a, pour sa part, augmenté de 35 % ($p = 0.03$), témoignant d'une plus grande confiance en soi vis-à-vis de la peur de tomber.

Aussi, tandis que la totalité des patients avait indiqué des chutes fréquentes en début d'étude, à la fin, sept patients sur dix ont indiqué ne plus tomber. Quant aux résultats de l'UPDRS, le déficit moteur était significativement réduit après la neuvième session ($p = 0.02$) et le score à l'UPDRS partie II (sur les activités quotidiennes) était significativement diminué à la dix-huitième séance comparé à la baseline ($p = 0.03$).

Sur le plan cinétique, les déplacements antéropostérieurs, la longueur du pas et la vitesse de la marche ont considérablement augmenté. Ainsi, en dix-huit séances et grâce à cet entraînement régulier, le bilan semble très positif tant sur le plan physique que sur le plan mental.

Cependant, les scores cliniques des différents tests ont été mesurés trois mois après la fin de l'étude et sont alors revenus sensiblement identiques à ceux obtenus au moment de l'inclusion. De là, nous comprenons bien l'importance de maintenir un **entraînement régulier** tenu dans le temps chez les patients atteints de la MP. En outre, la motivation est susceptible de s'étioler au fil du temps. Les auteurs estiment qu'il est important d'apporter au jeu des **mises à jour régulières** avec création de contenus inédits. C'est pourquoi une nouvelle version de jeu est actuellement en cours de développement, avec notamment de nouveaux objectifs à atteindre et de nouveaux décors.

L'étude clinique n'a relevé aucun effet indésirable grave. Mais les équipes du groupe GENIOUS Healthcare ont travaillé en amont sur **l'analyse des risques** et la manière de les **prévenir**. Le premier risque identifié pour l'utilisateur serait une trop grande **fatigue** en regard de la population ciblée. Afin d'éviter cela, les séances ne doivent pas dépasser une heure. Le second risque serait une **chute**, liée notamment à un environnement de jeu trop encombré, avec un risque de trébucher ; la gravité de cet effet est non négligeable compte-tenu de l'âge des sujets. Pour pallier à ce risque, un message à l'ouverture du logiciel invite l'utilisateur à vérifier que son environnement est bien libéré, et ce message a été ajouté à la notice.

Cependant, l'étude comprend certaines limites. En effet, elle a été réalisée sur un tout petit groupe de patients et sans groupe contrôle. Il semble donc judicieux de nuancer les résultats obtenus concernant leur généralisation. De plus, pendant l'étude, un biais possible concernant la motivation propre des patients pourrait exister, puisque pour chaque séance, ils étaient encadrés par un professionnel de santé (neurologue, kinésithérapeute).

Mais les résultats de cette étude sont très encourageants et le jeu est déjà accessible en ligne. En outre, de nouvelles études cliniques pourraient s'avérer utiles afin d'évaluer l'utilisation du jeu par les patients à domicile et sur de plus longues périodes.¹²¹ Par ailleurs, une étude multicentrique avec groupe contrôle est actuellement en cours.¹²²

¹²¹ Nuic et al.

¹²² « TOAP Run | Curapy.com ».

v. Exemple de réalité virtuelle

1. Présentation du dispositif

Pour Jean Segura, journaliste et historien de l'imagerie de synthèse et des usages du virtuel, la VR pourrait se définir comme « **l'ensemble des techniques et systèmes qui procurent à l'homme le sentiment de pénétrer dans des univers synthétiques créés sur ordinateur** ». Elle offre ainsi la possibilité d'effectuer en temps réel un certain nombre d'actions définies par un ou plusieurs programmes informatiques, tout en éprouvant un certain nombre de sensations visuelles, auditives ou haptiques.¹²³

Le dispositif qui nous intéresse ici permet justement une immersion par le toucher, car les contrôles s'effectuent au moyen d'une poignée, une manette capable de mesurer à la fois la force de prise et l'extension des doigts. L'avantage d'un tel dispositif pour la rééducation comparé à un exergame classique, est qu'il permet de mesurer plus spécifiquement la force de contraction de la main et d'extension des doigts, avec un feedback instantanément retranscrit à l'écran au travers du JV. Le but étant *in fine* de rétablir suffisamment de force et de contrôle dans le membre.

Cette manette est la poignée de contrôle appelée **BrightBrainer Grasp (BBG)**. La BBG comprends un support pour le bras, avec un revêtement doux qui limite les frottements, offrant ainsi un soutien supplémentaire plus adapté aux patients souffrant d'un déficit moteur du membre supérieur. Il permet des mouvements de pronation et de supination. Le prototype est également équipé d'une poire en caoutchouc permettant de détecter la force de préhension et d'un levier incurvé pour mesurer l'extension de doigt.

Ce dispositif se veut **ergonomique** et **adapté aux mains spastiques**. Afin de limiter les entraves aux mouvements, il fonctionne sans fil et se veut suffisamment léger pour permettre au patient de lever le bras. En outre, le BBG a la capacité de repérer la position et l'orientation du poignet grâce à un capteur positionné à son sommet et identique à la manette VIVE, un modèle plus simple déjà sur le marché (Fig. 9).¹²⁴

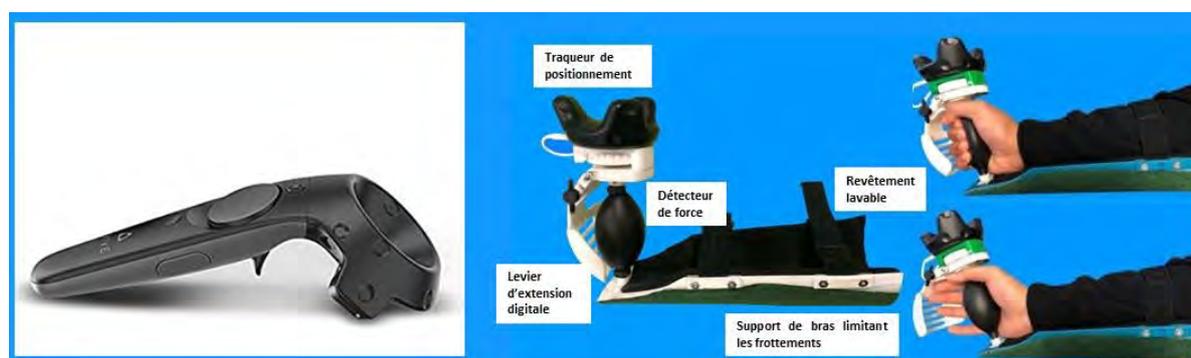


Figure 9 - Manette VIVE (à gauche) et prototype de la BBG (à droite)

¹²³ « Définition ».

¹²⁴ Burdea et al., « Assistive game controller for artificial intelligence-enhanced telerehabilitation post-stroke ».

Plusieurs JV ont été spécialement développés pour permettre un entraînement à la fois cognitif et moteur, avec l'une et l'autre de ces manettes (VIVE ou BBG) :

- **Breakout 3D** qui vise à détruire des caisses disposées sur une île.
- **Card Island**, dont l'objectif est de retrouver des paires de cartes.
- **Towers of Hanoi** qui consiste à ré-empiler des disques dans un nombre limité de mouvements.
- **Car Race** qui vise à contrôler une voiture de course en évitant les obstacles sur son trajet (Fig. 10).¹²⁵



Figure 10 - Captures d'écran des jeux thérapeutiques : (a) Breakout 3D, (b) Card Island, (c) Towers of Hanoi, (d) Car Race. © Bright Cloud International Corp.

2. Capacités sollicitées

Sur le plan physique, l'ensemble des JV de l'étude font intervenir un mouvement de pronation et de supination du bras, et l'attention visuelle est mise à contribution dans le gameplay de ces différents jeux. La subtilité dans ce genre de jeu à réalité virtuelle est que la longueur du levier de la BBG est susceptible d'influencer la difficulté du jeu. En effet, plus celui-ci est court,

¹²⁵ Burdea et al., « Feasibility of Integrative Games and Novel Therapeutic Game Controller for Telerehabilitation of Individuals Chronic Post-Stroke Living in the Community ».

plus le gameplay requiert un temps de réaction court et un mouvement précis. Il est donc possible de jouer sur ce plan-là, en fonction du niveau de difficulté souhaité.

C'est le cas dans le jeu **Breakout3D** (Fig. 10a), où la BBG est progressivement raccourcie à mesure que le gameplay avance. Chaque extension de doigts provoque l'allongement du levier à son niveau de départ, suivi d'un raccourcissement progressif lorsque les doigts se resserrent autour de la poire. Ce mécanisme évite de rendre le jeu injouable par trop de difficulté et oblige le joueur à étendre les doigts de manière régulière s'il ne souhaite pas que le levier soit trop court.

Dans la version VIVE, cette mécanique de jeu est inexistante. Selon l'arrangement des caisses, le patient devra effectuer des mouvements d'abduction/adduction ou de flexion/extension d'épaule. Le jeu requiert ainsi une capacité d'anticipation, de coordination œil-main, et de séquençage de tâche. Un diviseur d'écran le séparant en deux parties (droite et gauche) permet d'assurer une mobilisation des deux bras.

Card Island (Fig. 10b) est un **jeu de mémoire à court-terme** qui vise à retrouver des paires de cartes placées face cachée au centre d'une île. Le mouvement de la BBG à effectuer est : avant, arrière, gauche, droite, avec la possibilité de retourner deux cartes en même temps. Si les deux cartes correspondent, elles disparaissent. Sinon, elles sont replacées face cachée. Le niveau se termine lorsque toutes les paires de cartes ont été identifiées. Pour la version VIVE, le joueur doit déplacer l'avatar de la main au-dessus de la carte qu'il souhaite retourner puis appuyer sur la gachette afin de retourner ladite carte. Pour la BBG, une alternance de mouvements est nécessaire : il faut serrer la main pour retourner la carte puis étendre les doigts afin d'annuler la sélection en vue de sélectionner une autre carte.

Towers of Hanoi (Fig. 10c) est un **puzzle-game** qui vise à travailler les fonctions exécutives. Il s'agit de faire transiter des disques d'une destination à l'autre pour construire des tours, les disques devant aller, de la base vers le sommet, du plus large au plus petit. Comme pour le jeu précédent, le déplacement demande des mouvements avant, arrière, gauche et droite de l'avant-bras, et la BBG exige des alternances serrage-extension des doigts pour sélectionner puis déposer le disque, tandis que la VIVE implique uniquement d'activer la gâchette, le disque se plaçant automatiquement au sommet de la tour lorsque la main passe au-dessus. La difficulté du jeu est ici déterminée par le nombre de disques à placer, impliquant un nombre variable de mouvements manuels à effectuer.¹²⁶

Car Race (Fig. 10d) quant à lui, est un **jeu de course** qui emploie la pronation et la supination pour changer de voie. Cela est nécessaire afin d'éviter les obstacles dans le jeu, tels que les traces d'huile ou les blocs rocheux. Étendre les doigts permet à la voiture d'accélérer, les serrer permet de freiner. Ici, le niveau de difficulté dépend de la vitesse de la voiture et du nombre d'obstacles présents. Ainsi, ce jeu permet de travailler ces mouvements de même que la coordination-œil-main et le temps de réaction.¹²⁷

¹²⁶ Burdea et al., « Assistive game controller for artificial intelligence-enhanced telerehabilitation post-stroke ».

¹²⁷ Burdea et al., *Novel integrative rehabilitation system for the upper extremity*.

La mise en mouvement du membre supérieur et la coordination que les jeux requièrent, visent à obtenir une récupération fonctionnelle suffisante pour réaliser des tâches de la vie quotidienne avec la meilleure autonomie possible.

3. Présentation d'une étude clinique

Une étude de faisabilité quant à l'utilisation de poignées de contrôle pour les JV a été menée pour la rééducation à **domicile** des individus souffrant de séquelles post-AVC. Elle a comparé la poignée de contrôle BrightBrainer Grasp (BBG) à la manette VIVE. Ainsi, les quatre jeux présentés précédemment ont servi à l'étude grâce à leurs deux versions, adaptée à l'une ou à l'autre des manettes. L'**objectif principal** de cette étude était d'évaluer les bénéfices d'une rééducation à domicile par le système BrightBrainer sur les fonctions cognitives, physiques et émotionnelles de ces patients. Hormis le recueil du consentement, la phase de screening et les évaluations cliniques, toutes les procédures de l'étude ont pu être réalisées au domicile des patients.

Chaque jeu a été adapté individuellement au niveau requis en fonction des résultats obtenus par les patients en baseline. A ce moment-là, différentes mesures ont, en effet, été réalisées : les **amplitudes** de mouvement du membre supérieur dans un plan vertical et horizontal, les **angles** de pronation et de supination et l'**indice de flexion**. Pour les patients se trouvant dans le groupe test de la BBG, deux mesures ont été ajoutées : la **force de serrage** et **d'extension des doigts**.

Les jeux pouvaient être contrôlés des deux mains ou d'une seule. C'est le membre le plus déficient qui a été testé dans cette étude. Lorsque le patient réussit le niveau, un message de **félicitations** lui est adressé, ou bien un **message d'encouragement** s'il échoue ou si le temps est écoulé, mais jamais un message d'échec afin de ne pas ternir sa motivation.

Afin de participer à l'étude, le domicile des patients devait être équipé d'une bonne **connexion internet** et de **suffisamment d'espace** pour le dispositif ; une inspection a été réalisée en vue de le vérifier avant l'inclusion dans le protocole. Des vidéos explicatives ont été fournies aux patients afin de les éclairer sur la bonne utilisation du système et sur les contrôles de jeu. En outre, les patients devaient rapporter tout dysfonctionnement du système.

L'étude s'est faite sur quatre semaines, avec **cinq sessions de jeu par semaine**, soit vingt au total. D'une semaine sur l'autre, la difficulté du jeu était ajustée via un module du logiciel qui se basait sur la performance du patient : trois réussites d'affilées menaient à la prise d'un niveau la semaine suivante, et deux échecs d'affilés menaient à la baisse d'un niveau. Cela dans le but de maintenir l'engagement du patient dans le protocole en gardant intacte sa motivation.

Les données de performance des patients ont été enregistrées dans un Cloud afin de permettre un accès à distance. Ces données offraient également un regard sur la **compliance** des patients. Elles comprenaient différentes informations comme le temps total de jeu, le nombre de flexions et d'extensions des doigts par minute (intensité), la force de serrage (dynamomètre), le niveau de difficulté...

Le critère principal concernant l'évaluation de la fonction motrice du membre supérieur est le score obtenu sur l'**échelle de Fugl-Meyer** pour le bras le plus déficient. Il s'agit d'un test comprenant plusieurs items, chacun d'entre eux pouvant être noté sur une échelle ordinaire à trois points :

- 0 : ne peut réaliser
- 1 : réalisé partiellement
- 2 : réalisé entièrement

Le score moteur total pour le membre supérieur est de 66 points ; il a été calculé pour chaque patient avant et après le traitement.¹²⁸

Concernant la fonction motrice, d'autres outils ont également été utilisés. Les capacités de réalisation d'activités bimanuelles dans la vie quotidienne ont été appréciées par le **CAHAI** (Chedoke Arm and Hand Activity Inventory)¹²⁹. Ce test permet d'évaluer la récupération fonctionnelle des patients au travers de différentes consignes comme composer un numéro de téléphone, servir un verre d'eau, tracer une ligne sur un papier à l'aide d'une règle, mettre du dentifrice sur une brosse à dents... En outre, un questionnaire standardisé (Upper Extremity Functional Index **UEFI**) a été soumis aux patients afin qu'ils puissent rapporter leur niveau d'autonomie dans les tâches quotidiennes.¹³⁰

Quant aux outils d'évaluation cognitive et émotionnelle, la **batterie de tests neuropsychologiques**, mise au point par Stern et White en 2003, a été employée. Il s'agit de tests standardisés pour une population adulte âgée de 18 à 97 ans et comportant en tout cinq modules de compréhension : l'attention, le langage, la mémoire, les compétences spatiales et les **fonctions exécutives**. Dans cette étude, ce dernier module est le critère principal.¹³¹

Un objectif secondaire consistait à déterminer l'acceptation de cette technologie par les patients. Ainsi, chaque fin de semaine, on leur a soumis, ainsi qu'aux soignants qui les accompagnaient, un formulaire subjectif sur leur expérience comportant dix items, à noter sur une échelle de 1 (le moins bon) à 5 (le meilleur). Ces formulaires ont été développés sur la base des standards d'acceptabilité sur l'interface humain-ordinateur.¹³²

Les patients recrutés étaient au nombre de 8, âgés d'en moyenne 64 ans (48 à 79 ans). Au début de l'étude, les patients devaient se situer entre 10 et 50 en score de Fugl-Meyer avec un trouble moteur unilatéral, et devaient avoir une amplitude de flexion du coude supérieure à 15°. A noter, l'AVC des patients devait remonter à au moins neuf mois.¹³³

¹²⁸ Fugl-Meyer et al., « The Post-Stroke Hemiplegic Patient. 1. a Method for Evaluation of Physical Performance ».

¹²⁹ « Chedoke Arm and Hand Activity Inventory (CAHAI) – Strokengine ».

¹³⁰ « Stratford PW, Binkley, JM, Stratford DM (2001): Development and initial validation of the upper extremity functional index. *Physiotherapy Canada*. 53(4):259-267 ».

¹³¹ Gavett, « Neuropsychological Assessment Battery ».

¹³² Ozok, « SURVEY DESIGN AND IMPLEMENTATION IN HCI ».

¹³³ Burdea et al., « Feasibility of Integrative Games and Novel Therapeutic Game Controller for Telerehabilitation of Individuals Chronic Post-Stroke Living in the Community ».

4. Résultats de l'étude

Les 20 sessions de jeu réalisées par les patients correspondent à en moyenne 605 minutes de jeu thérapeutique. Tous les patients de l'étude ont achevé leurs sessions d'entraînement.

Avant le traitement, la moyenne des scores de **Fugl-Meyer** était de 26,7/66 (de 16 à 43). Cette valeur moyenne équivaut à un **handicap moteur sévère**. A la fin de l'étude, ce score a augmenté de 2,7 points ($p= 0.11$), amenant les patients à la limite inférieure d'un trouble moteur **modéré**. Bien que cliniquement significatif, ce résultat, cependant reste modeste et aurait probablement pu être amélioré si la prise en charge des patients par ce système avait été plus précoce et si le traitement avait duré plus de dix heures.¹³⁴

Quant au score **UEFI**, il s'est amélioré de 8,7 points en moyenne ($p = 0.045$). Aussi, une amélioration moyenne de 3,3 points a été mesurée ($p = 0.03$) au **test neuropsychologique pour la fonction exécutive**. Des améliorations significatives de la **force de serrage** et des capacités de réalisation d'activités bimanuelles dans la vie quotidienne ont été mises en évidence (**CAHAI**). Cela peut s'expliquer par l'intensité élevée de l'entraînement pour cette étude.

Concernant l'évaluation subjective rendue par les patients et les soignants à la fin de chaque semaine, les résultats sont plutôt positifs et reflètent une bonne acceptation de cette technologie. Voici quelques exemples des notes moyennes données par les patients à certains items :

- « Je recommanderais l'utilisation de ce jeu à d'autres personnes » : 4.3/5
- « J'apprécie ce système dans sa globalité » : 4.2/5
- « Les instructions données m'ont été utiles » : 4.1/5
- « Je ne me suis pas ennuyé pendant l'exercice » : 4.1/5
- « Quelques soucis d'ordre techniques ont eu lieu » : 2.2/5 (score moyen le plus bas)

Et voici quelques exemples côté soignants :

- « La personne dont je m'occupe n'a pas connu de douleurs ou d'inconfort pendant les exercices » : 3.6/5
- « La personne dont je m'occupe a amélioré sa capacité de concentration » : 3.6/5
- « Quelques soucis techniques sont survenus lors de l'utilisation du système » : 2.8/5 (score moyen le plus bas)

On remarque que des deux côtés, la note la plus basse concerne des soucis d'ordre technique. En effet, il est arrivé que les données ne soient pas recueillies correctement par le logiciel. Dans ce cas, les constantes vitales pouvaient être notées sur un formulaire papier, ou les données extrapolées à partir des données existantes. Parfois, le logiciel s'est fermé de manière inattendue pendant la session d'entraînement. Auquel cas, les ingénieurs intervenaient pour résoudre ce problème.

¹³⁴ Laver et al., « Virtual Reality for Stroke Rehabilitation ».

Enfin, une autre raison aux soucis techniques rencontrés concerne la manette VIVE en elle-même. En effet, cette manette n'est pas adaptée aux mains spastiques, et les patients avaient donc du mal à tenir. Cela a conduit à une surestimation du nombre de mouvements de bras captés par l'appareil, lié au tremblement des mains.

Un autre souci qui a émergé suite à l'étude concerne le poids du système BrightBrainer dans le cadre d'une installation à domicile (escaliers à gravir...). Cette étude a donc permis de mettre en évidence cette difficulté d'ordre pratique et incite à réfléchir à un meilleur design pour l'installation.

Maintenant, même si les résultats obtenus semblent positifs, l'essai manque de puissance, ne détectant pas de changement de scores significatif pour Fugl-Meyer, bien que cliniquement significatif ($p > 0.05$). Des essais plus puissants et un plus grand échantillon de population seront donc à prévoir afin de confirmer ou d'infirmer les résultats obtenus ici.¹³⁵

b. Alzheimer

i. Présentation

1. Définition et signes cliniques

La MA est une affection neurodégénérative du SNC caractérisée par une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives et comportementales. Les symptômes sont variables d'un individu à l'autre et évoluent dans le temps. Selon l'ouvrage *Diagnostic and Statistical Mental Disorders*, la MA entraîne les signes cliniques suivants :

- Perte progressive de la mémoire à court terme puis à long terme en raison de la localisation des lésions au niveau de l'hippocampe
- La désorientation, toujours liée à cette localisation puisque l'hippocampe est impliqué dans la navigation spatiale
- Le changement d'humeur, avec des signes de confusion¹³⁶

Ils doivent être associés à un autre trouble des fonctions cognitives pour que le diagnostic de maladie d'Alzheimer puisse être évoqué. Il peut s'agir :

- de troubles du langage (aphasie) ;
- de difficultés à effectuer certains gestes (apraxie) ;
- de la perte de la reconnaissance des objets ou des personnes (agnosie) ;
- ou encore de la perte des fonctions exécutives, c'est-à-dire de la capacité à adapter son comportement à un contexte donné.

¹³⁵ Burdea et al., « Feasibility of Integrative Games and Novel Therapeutic Game Controller for Telerehabilitation of Individuals Chronic Post-Stroke Living in the Community ».

¹³⁶ American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

Ainsi, la MA peut avoir des répercussions importantes dans les activités de la vie quotidienne et entraîne à long terme un état de dépendance.¹³⁷

2. Mécanismes physiopathologiques

La MA se caractérise par deux types de lésions : les dépôts extracellulaires de peptide bêta-amyloïde (aussi nommés plaques séniles) et l'accumulation intracellulaire de filaments anormaux constitués de protéines Tau hyperphosphorylées (on parle de dégénérescence neurofibrillaire). Ces lésions vont progresser au fil du temps de la région hippocampique vers l'ensemble du cortex cérébral expliquant la progression des troubles avec l'apparition d'une aphasie, d'une apraxie, de troubles visuo-spatiaux et des fonctions exécutives.

Sur le plan biochimique, il existe un déficit cholinergique, notamment au niveau hippocampique, frontal, temporal et pariétal. On note également une implication du système glutamatergique, notamment des récepteurs NMDA, qui seraient stimulés par des concentrations élevées de glutamate.¹³⁸

Enfin, sur le plan anatomique, une autopsie révèle des différences de taille entre le cerveau d'un patient atteint de la MA et celui d'un patient sain. Cela est lié à la dégradation des neurones : le cerveau malade présente une atrophie, le plus souvent symétrique, qui se propage dans toutes les directions. En plus de cette réduction, la profondeur des sillons cérébraux est accrue. Le rétrécissement du cortex impacte directement le mécanisme de pensée, et celui de l'hippocampe entraîne la perte de mémoire et des capacités de navigation spatiale.¹³⁹

3. Diagnostic et épidémiologie

La MA est la plus fréquente démence du sujet âgé (suivie par la démence d'origine vasculaire, la démence fronto-temporale et la démence à corps de Lewi). En France, la MA concernerait plus d'un million de personnes, avec 750 000 personnes diagnostiquées. Ainsi, la fréquence de cette pathologie et le vieillissement de la population en font un problème majeur de santé publique.

La prévalence des démences, toutes causes confondues augmente exponentiellement entre 65 et 85 ans et double environ tous les 5 ans. Passé 85 ans, cette augmentation est moins bien documentée, les sujets très âgés étant relativement peu nombreux dans la plupart des études et les difficultés à établir un diagnostic précis plus importantes dans cette tranche d'âge. Mais il est estimé que la MA touche 23% de la population après 80 ans. Après 65 ans, elle concerne environ deux fois plus de femmes que d'hommes.

¹³⁷ DGOS, « La maladie d'Alzheimer ».

¹³⁸ DGOS.

¹³⁹ Soto-Rojas et al., « Neuroinflammation and Alteration of the Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease ».

Le diagnostic doit être évoqué chez un sujet âgé devant tout trouble cognitif, notamment mnésique, impactant la vie quotidienne. Il repose sur les critères consensuels internationaux du DSM-5. A savoir, il ne peut être posé qu'après exclusion de toute autre cause organique ou psychique de démence. Le bilan initial, effectué dans un centre spécialisé ou par un neurologue, gériatre ou psychiatre, comprend un entretien avec le patient en présence d'un accompagnant, une évaluation cognitive réalisée au mieux dans le cadre d'une « consultation Mémoire », un examen clinique approfondi par des tests psychométriques, une imagerie cérébrale et des examens paracliniques pour éliminer une cause curable des troubles.

La sévérité de la maladie est évaluée grâce au MMSE. Ce test explore en trente points l'orientation spatiale et temporelle, les capacités de calcul, de mémoire à court terme ainsi que la compréhension de demandes simples. Lorsque le score est supérieur à 20, il s'agit d'une forme légère. La forme modérée se situe en 10 et 20 tandis qu'on parle de forme sévère en dessous de 10. Ce test n'est cependant pas spécifique à la MA et peut être biaisé en fonction du niveau d'éducation du patient. Dans tous les cas, un score inférieur à 25 est *a priori* anormal, et permet d'aider au suivi clinique des patients.

ii. Traitements standards et apports possibles par les jeux vidéo

La MA peut bénéficier d'une prise en charge médicamenteuse. Cette dernière n'est pas systématique, mais lorsqu'elle intervient, elle est adaptée en fonction du stade de la pathologie. Pour une forme **légère**, un **inhibiteur de l'acétylcholinestérase** est indiqué ; il s'agit du donépézil, de la galantamine ou encore de la rivastigmine, sans critère de choix entre l'une ou l'autre de ces molécules. Ces dernières ont pour but de renforcer l'activité acétylcholinergique.

Pour les formes **sévères**, on privilégiera la **mémantine**, seule molécule disposant d'une AMM dans cette indication, mais dont le bénéfice clinique reste malheureusement limité. La mémantine empêche le glutamate formé en excès dans la MA de se fixer sur son récepteur. Elle empêche l'entrée massive de calcium dans les cellules, limitant ainsi l'altération des circuits neuronaux. Quant aux formes modérées, elles peuvent être traitées soit par inhibiteur de l'acétylcholinestérase, soit par mémantine.

Dans tous les cas, quel que soit le médicament choisi, un suivi pour la **tolérance** est requis, et une adaptation de posologie est souvent nécessaire ; elle a lieu après quatre semaines de traitement. Au bout de six mois, si le patient a atteint les objectifs fixés (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple), et en l'absence d'effet indésirable grave ou altérant la qualité de vie, le traitement pourra être poursuivi six mois supplémentaires. Après un an, une réunion de concertation avec l'aidant (et si possible le patient) a lieu pour décider des suites de la prise en charge. Si l'efficacité à un an est maintenue, la poursuite du traitement peut être décidée. Lorsque la MA s'accompagne de troubles du comportement de type agressivité, la prescription d'antipsychotiques peut être envisagée.

Cependant, le traitement médicamenteux n'est pas systématique. En effet, ni la mémantine ni les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase n'ont démontré un bénéfice suffisant dans la MA, que ce soit pour la traiter ou pour en freiner l'évolution. Ces traitements ne sont donc plus remboursés (service médical rendu jugé insuffisant). Le JV viendrait alors pallier aux limites pharmacologiques des médicaments en stimulant les fonctions cognitives du patient.

Les mesures non pharmacologiques représentent une part importante de la prise en charge de la MA. Elles visent à préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient et s'organisent autour de différents axes, avec tout d'abord l'aménagement de l'environnement (aide à domicile par exemple), une prise en charge comportementale, et surtout une **stimulation cognitive continue**.

C'est sur ce dernier axe que les JV peuvent apporter leur pierre à l'édifice. Au même titre que la participation à des « ateliers mémoire », vivement recommandés pour ces patients, les JV auraient pour but d'améliorer les capacités cognitives. En proposant des activités plaisantes, stimulantes et variées, le patient peut prendre conscience de ses capacités préservées et ainsi se sentir **valorisé**.

iii. Bases de réflexion pour concevoir les jeux à tester

Il existe une hypothèse selon laquelle l'ensemble des comportements d'un individu va avoir un impact significativement positif sur le fonctionnement effectif de son cerveau aux âges les plus avancés. Ces comportements concernent l'activité cognitive, sociale ou physique par exemple. On parle « d'**enrichissement cognitif** ». Ainsi, la conception d'environnements enrichis apparaît comme très intéressante pour stimuler simultanément plusieurs facteurs dans le but d'optimiser le fonctionnement du cerveau.¹⁴⁰

Différents leviers peuvent ainsi être exploités afin d'assurer une prise en charge optimale des patients atteints de la MA. Tout d'abord, la **stimulation cognitive** est essentielle pour optimiser les fonctions préservées. Elle joue à la fois sur les facteurs cognitifs (attention, mémoire...) et psychosociaux (confiance en soi, socialisation...).

En outre, des techniques compensatoires peuvent être employées afin de pallier au déficit cognitif du patient. C'est que l'on nomme la **revalidation cognitive**. Il s'agit d'une forme de rééducation neuropsychologique individualisée, qui vise à favoriser l'autonomie du patient. Enfin, l'**activité physique** offre un bénéfice non négligeable dans la prise en charge de la MA. En effet, elle apporte une action bénéfique à la fois sur le plan cognitif mais aussi sur les capacités physiques, notamment en termes de mobilité et de prévention des chutes. La kinésithérapie est donc à juste titre envisageable.¹⁴¹

¹⁴⁰ Hertzog et al., « Enrichment Effects on Adult Cognitive Development ».

¹⁴¹ Audiffren, André, et Albinet, « Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors ».

Nous allons à présent nous pencher sur un jeu conçu autour de l'hypothèse de l'environnement enrichi. Il s'agit du jeu X-TORP qui, sous la forme d'une bataille navale, combine à la fois des stimulations cognitives et physiques.

iv. Exemple de jeu : X-TORP

1. Présentation du jeu

Le jeu X-TORP est un jeu de bataille navale dont l'objectif est la rééducation physique et cognitive. Il est destiné aux patients atteints de MA à un stage léger ou modéré. En effet, à ce stade, les capacités d'apprentissage et l'autonomie dans les activités de vie quotidienne sont préservées. Ces patients sont donc plus à même d'être facilement stimulés comparativement à des sujets aux stades plus avancés de démence. Les graphismes ont été pensés de sorte à limiter la perception négative et violente des combats en mer, grâce à un aspect de bande-dessinée (Fig. 11).¹⁴²

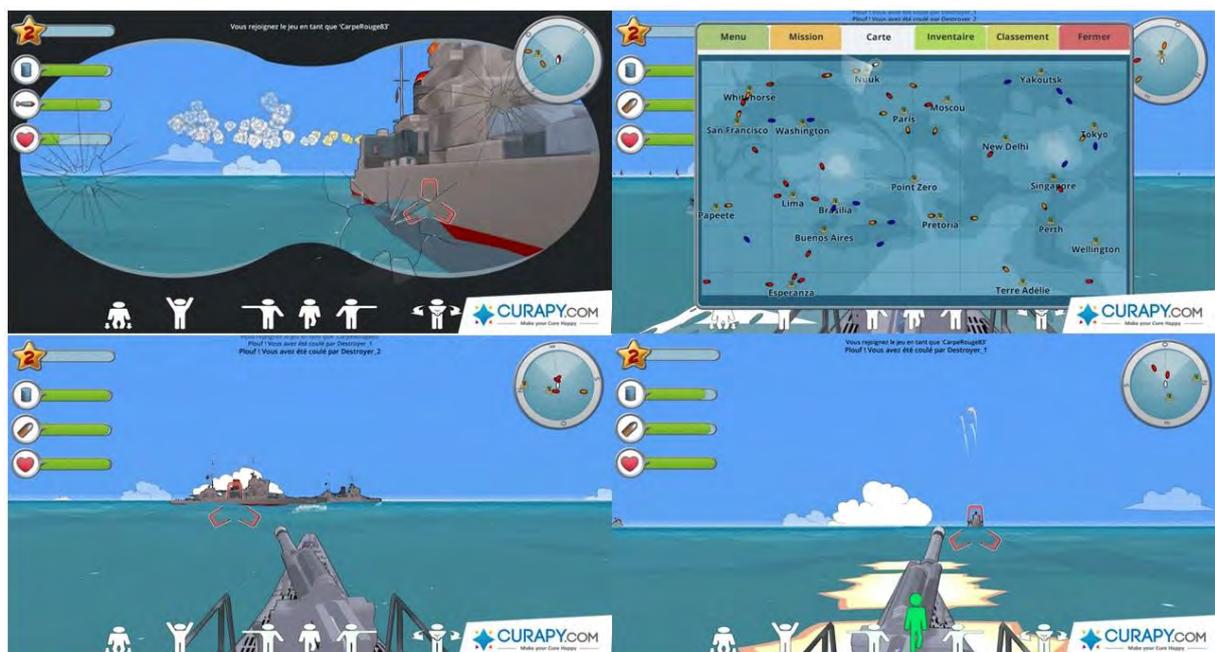


Figure 11 - Images tirées du jeu X-TORP et schéma des mouvements à réaliser par le patient

Il s'agit d'un jeu de réflexion action/aventure comportant des défis de logique, et qui intègre dans son gameplay la collecte d'objets ainsi qu'un système de points d'expérience similaire à celui retrouvé dans les RPG. Ce système vise à motiver le joueur et à augmenter la durée du temps de jeu. Le mode scénario offre au joueur une possibilité de progression du niveau 1 (Matelot) au niveau 15 (Amiral cinq étoiles) au travers de quatre missions principales.

Dans X-TORP, la mécanique de jeu repose sur trois actions principales :

- Se déplacer pour explorer l'environnement afin d'atteindre une cible ou une île

¹⁴² « X-TORP [Internet]. Curapy.com. [cité 26 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.curapy.com/jeux/x-torp/> ».

- Tirer afin d'atteindre un navire à détruire (cible)
- Eviter une cible afin de ne pas être détruit

Les quêtes alternent avec des mini-jeux, dont le fondement repose sur des tests validés cliniquement (Fig. 12). A noter, de par l'analyse des mouvements et des réactions du patients dans le jeu, ce dernier permet d'évaluer les symptômes et l'évolution de la maladie.

Le mode « professionnel de santé » permet à celui-ci d'accéder aux tests cognitifs qu'il souhaite faire passer au patient. Cela permet d'évaluer l'évolution de la maladie grâce aux données recueillies. Les différents tests de ce mode sont des versions informatiques de tests neuropsychologiques utilisés en pratique clinique, conceptualisés avec les graphismes d'X-TORP. Ils sont prévus pour être réalisés en présence du professionnel de santé.

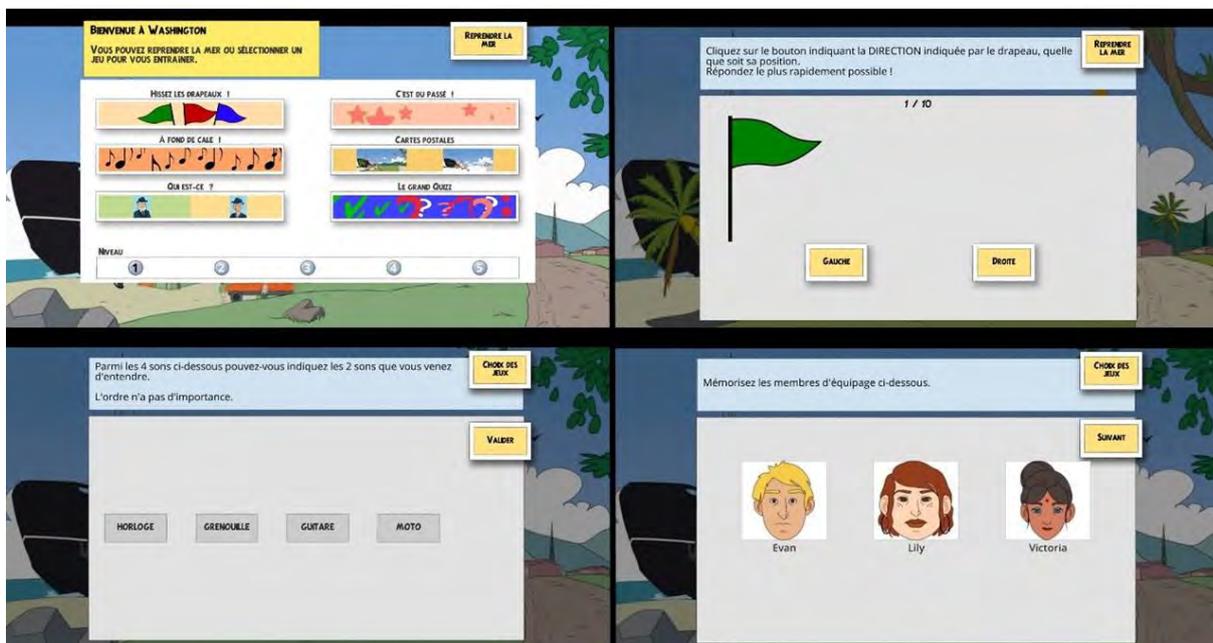


Figure 12 - Exemples de mini-jeux présents dans X-TORP : écran de sélection (en haut à gauche), hissez les drapeaux (en haut à droite), à fond de cale (en bas à gauche), qui est-ce ? (en bas à droite)

Ainsi, ces tests incluent une version virtuelle des **TMTA** et **TMTB** (attention visuelle et aptitude à changer de tâche) et du Digit Symbol Substitution Test (**DSST**) qui vise à évaluer l'attention, la rapidité psychomotrice et la fonction exécutive. Il s'agit pour le patient de remplir autant de cases que possible avec les chiffres correspondant aux symboles présentés en trente secondes. L'attention visuelle et sélective est évaluée via le Cancellation Test (**CT**), qui consiste à sélectionner trente images, par exemple de missiles, parmi une myriade d'autres de l'univers d'X-TORP : mines, bateaux, bouées de sauvetage (Fig. 13). Pour évaluer la mémoire, le jeu utilise le **DMS 48** (Delayed Matching Sample to 48), un test de mémoire visuelle développé pour détecter la MA de manière précoce : le patient doit mémoriser des images et les retrouver parmi les choix proposés. Enfin, le Go-NoGo-reaction mesure le temps de réaction d'un patient lorsqu'il doit effectuer une consigne.



Figure 13- Exemple d'évaluation sur X-TORP : Cancellation Test

2. Capacités sollicitées

Tout comme TOAP Run, le jeu capte le mouvement du joueur via une caméra Kinect®. Afin de rejoindre une île ou d'atteindre un groupe de vaisseaux adverses, le joueur doit rester actif physiquement. Pour avancer, le patient doit marcher sur place, il tourne en étendant son bras sur le côté. Quand la cible apparaît dans le champ de portée du viseur, le ciblage du vaisseau « ennemi » se fait automatiquement. Le joueur doit alors activer la commande « tirer » pour le toucher, c'est-à-dire qu'il doit taper des mains à hauteur de sa cage thoracique. Si le joueur souhaite éviter le combat, il peut choisir de s'immerger dans l'eau. Pour cela, il doit lever les bras au-dessus de sa tête. S'il souhaite revenir en surface, il doit abaisser les bras et faire une flexion de jambes (Fig. 11).

Ainsi, sur le plan physique, le jeu permet d'exécuter des tâches aérobies visant à stimuler l'endurance et les capacités respiratoires, le contrôle du mouvement, la coordination motrice œil-mains et œil-jambes, la stabilité, l'équilibre et le renforcement musculaire des membres supérieurs et inférieurs. X-TORP se base ainsi sur le lien existant entre la préservation et/ou l'amélioration de la fonction cardiorespiratoire et la neuroplasticité. Car la pratique d'une activité physique régulière, comme nous l'avons vu en première partie, peut améliorer les fonctions cognitives liées à la mémoire et aux fonctions exécutives. Cela peut aussi augmenter le volume de certaines zones du cerveau.

Sur le plan cognitif, X-TORP propose des tests scientifiques reconnus et adaptés au scénario du jeu qui font appel à l'intelligence non verbale, aux capacités visuo-motrices de coordination et à la prise de décision. Ils permettent d'évaluer chez le joueur les capacités de planification, d'organisation, de raisonnement, de jugement, d'autocritique, d'apprentissage, d'inhibition et la flexibilité mentale. La reconnaissance et l'encodage visuel sont mis en jeu dans X-TORP, de même que l'exploration visuelle, la vitesse de traitement ou encore la mémoire de travail.

3. Présentation d'une étude clinique

Concernant X-TORP une étude clinique a été réalisée afin d'évaluer son **utilisabilité** et son **acceptabilité à court terme** pour la rééducation, grâce à un programme d'entraînement cognitif d'une durée d'un mois, conçu pour les personnes âgées atteintes de

neurodégénérescence avec une déficience cognitive légère, ainsi que pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Il s'agit d'une étude pilote multicentrique non randomisée menée sur deux populations d'étude : une présentant un vieillissement normal (contrôle) et une autre ayant une maladie d'Alzheimer ou pathologie similaire. Ce dernier groupe comprenait dix sujets âgés d'en moyenne 82,3 ans (+/- 6,4 ans), six hommes et quatre femmes, ayant un diagnostic de déficience cognitive légère, de maladie d'Alzheimer ou de maladie d'Alzheimer mixte aux stades légers à modérés en accord avec la Classification Internationale des Maladies (CIM 10, 2010) et les critères de Petersen.¹⁴³ Ces patients ne devaient pas présenter de troubles visuels majeurs ni de troubles moteurs nécessitant une aide à la marche. Quant au groupe contrôle, il incluait huit sujets de 71,4 ans en moyenne (+/- 10,1 ans), cinq femmes et trois hommes.¹⁴⁴

Afin d'évaluer l'utilisabilité du jeu, différents paramètres ont été mesurés : le **temps de jeu**, la **performance**, le niveau d'**intensité aérobie** atteint, les **émotions** ressenties par le patient. Le fait de comparer les résultats de ces paramètres entre les deux populations sélectionnées permet de détecter les éventuels problèmes d'utilisabilité relatifs à la maladie. Cela est intéressant pour réfléchir à la mise en place de nouvelles règles ergonomiques relatives à la conception et à l'usage des JV thérapeutiques pour ces populations cibles.

Concrètement, pour cette étude, les participants ont effectué au total **treize sessions** d'entraînement avec X-Torp en présence d'un clinicien. Une semaine avant de débiter le protocole clinique ainsi qu'une semaine après l'avoir terminé, chaque participant a subi des évaluations complètes de leurs fonctions cognitives et physiques. Ainsi, la première session (S1) et la dernière (S13) ont consisté à réaliser les évaluations cognitives au moyen des mini-jeux inclus dans X-TORP en présence du médecin. Pendant la dernière session, les patients ont également dû réaliser vingt minutes d'exercice physique en mode scénario.

Au cours des onze sessions suivantes, qui ont débuté une semaine plus tard, les patients ont suivi le mode scénario à raison de **trois séances par semaine**, réparties sur quatre semaines. Etant donné que la durée et l'intensité des sessions évoluent d'une semaine sur l'autre, les deux premières semaines étaient la phase d'apprentissage, les deux dernières la phase d'optimisation physique et cognitive. Au total, l'ensemble des onze séances représentaient 460 minutes de jeu.

Chaque séance ouvrant une nouvelle semaine (S2, S5, S8, S11) s'achevait par le recueil des émotions perçues par le patient via le Positive and Negative Affect Scale (**PANAS**) et leur utilisabilité perçue par questionnaire. Chaque item du PANAS était scoré à travers une échelle en 5 points, allant de 1 = « pas du tout » à 5 = « énormément ». Pour chaque premier entraînement de chaque semaine (S2, S5, S8 et S11), les scores d'affects positifs (/50) et négatifs (/50) du PANAS étaient mesurés en faisant les sommes respectives des scores des 10 items positifs et des 10 négatifs.

¹⁴³ Petersen et al., « Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment ».

¹⁴⁴ Ben-Sadoun et al., « Physical and Cognitive Stimulation Using an Exergame in Subjects with Normal Aging, Mild and Moderate Cognitive Impairment ».

Sur le plan cognitif ont été évalués le **TMTA** et **TMTB**, le **Digit Symbol Substitution Test** (DSST) et le **DMS 48**. Sur le plan physique, trois tests d'évaluation ont été employés : le **SPPB** (Short Physical Performance Battery) qui comprend test d'équilibre, de vitesse de marche et de lever de chaise, le 10-Meter Walk Test et le Time Up to Go (sur un signal sonore, le patient doit se lever, marcher trois mètres jusqu'au repère visuel, faire demi-tour puis s'asseoir de nouveau). Quant à la capacité d'aérobic, elle a été mesurée via le **6MWT** (6 Minutes Walk Test) sur tapis roulant, qui évalue la distance que le patient est capable de parcourir en six minutes.¹⁴⁵

4. Résultats de l'étude

Concernant cette étude, il est bon de noter que l'ensemble des participants a réussi à suivre le programme dans sa totalité en respectant les exigences des treize séances en termes de durée et d'objectif. Cela semble démontrer un intérêt des patients pour ce jeu, d'autant que les participants ont rapporté être « modérément » à « très » intéressés par le jeu. Par ailleurs, l'intérêt perçu était plus faible pour les patients au début du programme, mais a augmenté à la fin du programme. Cette augmentation peut être expliquée par une meilleure compréhension du jeu associée à l'augmentation des compétences et une diminution des difficultés perçues, faisant paraître le jeu plus motivant.

La plupart des patients ont exprimé l'envie de continuer l'entraînement après la fin de l'étude. En revanche, l'intérêt n'a pas évolué chez les témoins, ce qui est probablement dû au fait que le mode scénario était trop court pour eux et de ce fait répétitif. Cela suggère qu'X-TORP devrait proposer un Mode Scénario plus long afin de retenir la curiosité et la motivation du joueur plus d'un mois.

En outre, les résultats du PANAS rapportent une perception d'émotions positives « modérées », et « peu » ou « pas du tout » d'émotions négatives. Les participants du groupe contrôle ont perçu davantage d'émotions positives que les sujets présentant une maladie neurodégénérative. Ainsi, X-TORP semble constituer une expérience émotionnelle positive et non stressante.

Relevons également que les sujets sains ont joué plus longtemps sur les phases physiquement actives, terminé le scénario d'X-TORP plus de fois et gagné une plus grande proportion de points d'expérience par minute, et d'argent par minute. En effet, les sujets atteints de pathologies neurodégénératives se sentaient fatigués au bout de 30 à 40 minutes de jeu, et ressentaient donc le besoin de faire davantage de pauses voire d'arrêter la séance plus tôt. Au vu de ces résultats, la durée maximale d'une séance de JV thérapeutique devrait être plus courte chez les personnes présentant des troubles cognitifs légers et modérés. D'ailleurs, les participants du groupe contrôle se jugeaient plus compétents que les patients. Cependant, dans les deux groupes, la compétence perçue augmentait entre les semaines 2 et 3 et les semaines 4 et 5.

¹⁴⁵ Ben-Sadoun et al.

Les résultats aux tests de pré- et post-entraînement montrent une amélioration significative au **SPPB**. Cela peut s'expliquer par le fait que les mouvements à réaliser dans ce JV thérapeutique obligent à rester debout, à marcher ou courir sur place et à faire des squats, de façon similaire aux composantes du test. Aussi les patients atteints de maladie neurodégénérative se sont améliorés d'en moyenne 36,6 mètres au **6MWT**. Les TMTA et B pré et post-entraînement n'ont quant à eux montré une amélioration significative que dans le groupe contrôle. Les résultats montrent également de meilleures performances aux tests post-entraînement chez tous les participants aux X-Torp **TMTA**, X-Torp **TMTB**, X-Torp **DSST** et X-Torp **CT**. Il semblerait que les améliorations aux tests du TMT d'X-TORP aient été transférées sur leurs équivalents standards pour le groupe contrôle mais pas pour les patients, chez lesquels les résultats des tests intégrés dans le jeu sont meilleurs que ceux des tests classiques.

Pour les sujets présentant une maladie neurodégénérative, ces résultats peuvent être expliqués par leur plus grande difficulté à transférer les améliorations cognitives d'une tâche à une autre non entraînée. Il est probable que les améliorations aux tests du d'X-Torp peuvent être principalement expliquées par un meilleur contrôle des modes de commandes Kinect™. Mais il est vrai que ce programme ne semble pas assez long pour espérer de hauts niveaux d'amélioration cognitive, d'autant que l'objectif principal de l'étude concernait l'utilisabilité de ce dispositif d'entraînement.

Concernant les risques identifiés pour X-TORP, il peut s'agir d'essoufflement, de fatigue visuelle ou de chutes, mais aucun effet indésirable n'a été rapporté durant cette étude. Les risques liés à l'utilisation du dispositif médical sont donc très limités, et facilement maîtrisables via des mesures de sécurité simples et faciles à mettre en place.

En conclusion, l'étude révèle X-TORP en tant qu'outil thérapeutique facilement utilisable, qui présente un risque faible et non stressant. Les émotions positives ressenties combinées à l'activité cognitive et physique du jeu qui offre un environnement enrichi pourraient s'avérer bénéfiques pour les patients atteints de pathologies neurodégénératives. Cependant, ces derniers ayant progressé moins vite que les personnes du groupe contrôle, le temps maximal des séances devrait être plus court que chez les patients âgés en bonne santé.¹⁴⁶

Le jeu X-TORP pourrait probablement bénéficier également à d'autres pathologies, comme dans le cadre d'une rééducation dans la MP ou suite à un AVC par exemple. Cependant, cela n'a pas encore été testé cliniquement. La validation clinique de ce dispositif à ce jour n'a été faite qu'auprès des patients atteints de la MA ou de troubles apparentés.¹⁴⁷

¹⁴⁶ Ben-Sadoun et al.

¹⁴⁷ « X-TORP [Internet]. Curapy.com. [cité 26 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.curapy.com/jeux/x-torp/> ».

c. Dyslexie développementale

i. Présentation

1. Définition et signes cliniques

La dyslexie développementale (DD) est un trouble neurologique héréditaire qui constitue un handicap dans l'apprentissage de la lecture. En effet, cet apprentissage met en jeu deux composantes :

- D'une part les compétences phoniques, c'est-à-dire la capacité à associer des segments phonémiques à des lettres et des mots spécifiques
- D'autre part, l'attention phonologique, qui correspond à la capacité de percevoir et manipuler les sons du langage parlé (souvent affecté dans la DD).¹⁴⁸

Celle-ci est la conséquence de troubles cognitifs neuro-développementaux. Elle constitue un trouble spécifique du langage et des apprentissages (TSLA), non expliquée par une déficience intellectuelle globale. Les TSLA sont répertoriés dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), qui les définit comme suit :

- « Ils sont affirmés par des outils d'évaluation standardisés révélant des scores déficitaires en référence aux normes attendues pour l'âge ;
- Ils sont spécifiques, ne pouvant pas être entièrement expliqués par une autre pathologie sensorielle (surdité, vision), neurologique (lésion cérébrales innées ou acquises), intellectuelle ou psychiatrique (troubles du développement de la personnalité, de la sphère émotionnelle et/ou comportementale), ni par un manque d'apport socioculturel;
- Ils sont durables, persistant depuis au moins 6 mois en dépit d'une prise en charge individualisée et d'une adaptation pédagogique ciblée; ils persisteront tout au long de la vie.
- Ils sont présents dès les premières étapes du développement, mais ils peuvent se manifester plus tardivement, lorsque l'enfant n'arrive plus à mettre en place des stratégies de compensation de son (ses) trouble(s);
- Ils interfèrent de façon significative avec la réussite scolaire, le fonctionnement professionnel ou les activités de la vie courante. »¹⁴⁹

Le DSM-5 précise que « le terme dyslexie est un terme alternatif utilisé pour se référer à un profil de difficultés d'apprentissage, caractérisé par des difficultés à reconnaître des mots courants de façon exacte ou fluide et de faibles habiletés de décodage et d'orthographe. Si le terme dyslexie est utilisé pour spécifier ce profil de difficultés, il est important d'identifier toute autre difficulté présente, comme des difficultés de compréhension de lecture ou de raisonnement mathématique ». ¹⁵⁰

¹⁴⁸ Franceschini et Bertoni, « Improving Action Video Games Abilities Increases the Phonological Decoding Speed and Phonological Short-Term Memory in Children with Developmental Dyslexia ».

¹⁴⁹ « HAS Guide parcours de santé : Comment améliorer le parcours de santé d'un enfant avec troubles spécifiques du langage et des apprentissages ? »

¹⁵⁰ American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

2. Mécanismes physiopathologiques

C'est au cours de la première année de vie que se dessinent les **cartes acoustiques** pour la langue maternelle. Cela initie la création d'associations successives entre la forme auditive du langage (**phonologie**), et sa représentation visuelle (**orthographe**). L'origine des troubles du langage chez l'enfant atteint de DD pourrait se trouver au niveau du cortex auditif, avec notamment un trouble de la perception auditive.

Une anomalie dans la transmission magnocellulaire dorsale est souvent associée à des troubles de la perception visuelle, et donc à une mauvaise interprétation cérébrale des caractères. Cela pourrait être un paramètre à l'origine de la DD chez les enfants. En effet, les compétences en termes d'attention visuelle sont principalement sous contrôle du système magnocellulaire dorsal. En cas de défaillance, les tâches demandant une orientation rapide de l'attention visuelle, de même que la recherche visuelle et la discrimination visuelle entre plusieurs cibles en sont affectées, et cette défaillance a pu être corrélée aux difficultés de lecture à l'école primaire chez les enfants.¹⁵¹

Trois régions cérébrales semblent différencier le fonctionnement cérébral entre les lecteurs normaux et ceux atteints de DD : **l'aire de Broca** et **l'aire de Geschwind**, toutes deux impliquées dans le langage, et **l'aire de la forme visuelle des mots (VWFA pour Visual Word Form Area)**, qui est responsable de l'attribution d'un statut linguistique aux stimuli visuels que présentent les suites de lettres lors de la lecture. Cette dernière région, située au niveau du gyrus fusiforme gauche, semble la plus significativement sous-activée chez les adultes atteints de DD.

Plusieurs études se sont penchées sur une **composante génétique** associée à la dyslexie. Certains gènes ont pu être identifiés, notamment **DYX1C1**, un gène impliqué dans la migration neuronale, et **ROBO1**, qui joue un rôle dans la migration axonale et dendritique ainsi que dans la migration des interneurones. Les produits de ces gènes pourraient donc interférer avec des étapes cruciales du développement du cortex cérébral du fœtus. D'autres équipes ont mentionné que plusieurs chromosomes seraient impliqués dans la survenue de troubles de la lecture. L'étiologie de la DD semble ainsi multifactorielle, avec une origine partiellement génétique (polygénique).¹⁵²

Une étude de l'activité cérébrale en neuro-imagerie a comparé des enfants atteints DD avec des lecteurs normaux. Il en ressort que ces derniers étaient davantage capables de percevoir l'éventail de symboles et de moduler leur attention visuelle ; cela leur permet d'identifier les mots en fonction de leurs caractéristiques visuelles. Car de fait, ils arrivent mieux à intégrer l'information résultant d'un stimulus visuel. Les personnes dyslexiques, quant à elles, recrutent des **circuits cérébraux alternatifs** basés sur la phonologie, une stratégie bien plus exigeante en termes d'effort cognitif. Cette étude a permis de révéler qu'une lecture fluide dépend avant tout de la bonne synchronisation entre différentes aires cérébrales.¹⁵³

¹⁵¹ Sandro et Bertoni, « Improving Action Video Games Abilities Increases the Phonological Decoding Speed and Phonological Short-Term Memory in Children with Developmental Dyslexia ».

¹⁵² Masson, « Dyslexie de développement ».

¹⁵³ Finn et al., « Disruption of Functional Networks in Dyslexia ».

Concrètement, tant que les processus cognitifs impliqués dans le développement des apprentissages ne sont pas automatisés, cela génère une surcharge attentionnelle et les enfants peinent alors à accéder à l'aspect « multitâche » nécessaire à l'apprentissage. Les troubles occasionnent une lenteur, une fatigabilité, parfois des problèmes d'organisation ou des troubles du comportement.¹⁵⁴

3. Diagnostic et épidémiologie

Savoir poser un diagnostic est essentiel afin de prendre en charge ce trouble pour éviter ses conséquences. Car la DD entraîne un risque d'échec scolaire, ainsi que de troubles émotionnels secondaires (faible estime de soi, anxiété, dépression, faible intérêt ou dégoût pour la scolarité, opposition, agressivité réactionnelle), pouvant même mener *in fine* à des difficultés d'insertion professionnelle et sociale.

Tout cela va dépendre du degré du trouble, de l'éventuelle présence de comorbidités, du développement spontané par l'enfant de compensations ou de stratégies de contournement sur le plan cognitif, de l'évolution de la dyslexie, de l'accompagnement pédagogique ainsi que de l'environnement et du soutien familial. La précocité du diagnostic et des interventions thérapeutiques mises en place jouent également sur les conséquences de la DD.

Dans la démarche diagnostic, l'**anamnèse** se fait via un entretien avec un médecin afin de confirmer ou non les troubles de l'enfant. Le médecin vérifie les antécédents familiaux de troubles du langage ou de l'apprentissage, ainsi que ses antécédents personnels, notamment périnataux. Il se renseigne sur le développement de l'enfant, son parcours préscolaire et scolaire, ses conditions de vie, l'existence d'un environnement socialement vulnérable.

Un **examen clinique** permet ensuite d'évaluer la pertinence de la plainte ou de la demande, et de confirmer la réalité du trouble afin de permettre une prescription éclairée de bilans et de soin. L'examen somatique inclut un examen neurologique et cutané ainsi que l'absence de déficit visuel ou auditif. Les compétences cognitives sont évaluées à l'aide d'un outil de dépistage conçu et étalonné à cet effet :

- Compréhension et expression du langage oral
- Déchiffrage et compréhension pour la lecture
- Numération, opération, raisonnement pour le calcul
- Graphisme
- Motricité et coordination

Il existe des situations « simples » comme par exemple un trouble spécifique du langage écrit isolé (avec une compréhension conservée à l'oral et à l'écrit). Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'engager d'autres explorations. Mais dans les situations d'incertitude quant aux mécanismes cognitifs impliqués dans les troubles de l'enfant, il convient qu'un psychologue, dûment formé à ces tests, réalise un bilan psychométrique. Celui-ci permet d'apprécier le bilan

¹⁵⁴ « HAS Guide parcours de santé : Comment améliorer le parcours de santé d'un enfant avec troubles spécifiques du langage et des apprentissages ? »

cognitif de l'enfant, avec ses difficultés et ses points d'appui, grâce à une échelle étalonnée et standardisée en fonction de l'âge ou du niveau scolaire de type échelle de Wechsler. Et au besoin, une évaluation des différentes fonctions cognitives transversales (attention, fonctions exécutives) sera faite par un psychologue clinicien spécialisé en neuropsychologie.

Aussi, un avis psychologique ou pédopsychiatrique doit être proposé si les troubles semblent générer une souffrance psychologique, des difficultés relationnelles ou des troubles du comportement. Pour les troubles touchant le langage écrit (lecture et écriture), un bilan orthophonique de la communication et du langage écrit est requis avec rééducation si nécessaire (Nomenclature Générale des Actes Professionnels NGPA).

Ajoutés à ces tests, il est important de prendre en compte le **contexte** du trouble afin d'éliminer les diagnostics différentiels. Cela concernerait par exemple des troubles auditifs (examen ORL), visuels (examens ophtalmologique et orthoptique), les pathologies neurologiques associées (paralysie cérébrale, épilepsie, phacomatose ou autre cause génétique de pathologie mentale), les troubles moteurs.

A proprement parler, les critères internationaux du DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) sont comme suit concernant les TSA et leur spécification pour les troubles de la lecture :

A. Difficulté à apprendre et à utiliser les aptitudes académiques, comme indiqué par la présence depuis au moins 6 mois de l'un des symptômes suivants :

1. Lecture de mots inexacte, lente ou laborieuse
2. Difficulté à comprendre la signification de ce qui est lu (même si lu correctement)
3. Difficultés à orthographier
4. Difficultés dans l'expression écrite (ex : erreurs de ponctuation ou grammaticales, manque de clarté de l'expression des idées)
5. Difficulté à maîtriser le sens des nombres, les faits numériques, ou le calcul
6. Difficulté dans le raisonnement mathématique

B. Significativement en dessous des capacités attendues pour l'âge et interfère significativement avec les performances académiques ou les occupations

C. Commence durant les années d'école mais peut n'être manifeste que dès lors que les demandes excèdent les capacités limitées de l'individu

D. Pas mieux expliquées par déficience intellectuelle, acuité auditive ou visuelle non corrigée, autres troubles neurologiques ou mentaux, adversité psychosociale, etc.

La prévalence de la dyslexie est difficile à évaluer en raison des choix de seuils et des outils d'évaluation utilisés, mais selon les études qui ont été faites, elle est estimée entre 5 et 15 %. En tenant compte des chiffres moyens, la dyslexie concernerait entre 5 et 8 % des individus au sein de la population générale. Etant donné que l'association de plusieurs troubles est

fréquente, cela contribue à retarder le diagnostic et rend compliqué la prise en charge thérapeutique. Or il est essentiel d'orienter le patient vers des professionnels spécialisés et de proposer un projet thérapeutique précisant les indications et modalités de rééducation si nécessaire.¹⁵⁵

ii. Traitements standards et apports possibles par les jeux vidéo

Ces 20 dernières années ont vu des progrès considérables en termes de compréhension des mécanismes de la DD. Néanmoins, les pratiques thérapeutiques sont plus ou moins restées les mêmes et reposent essentiellement sur la rééducation et les adaptations particulières. Il n'existe pas de traitement médicamenteux.¹⁵⁶

Les enfants atteints de DD doivent pouvoir bénéficier de dispositifs scolaires particuliers en cas de difficulté. En outre, la prise en charge de l'enfant passe par une multiplicité de soins coordonnés. Le référent de la prise en charge est le médecin de l'enfant mais les parents sont des acteurs à part entière de son parcours de santé. Ils sont bien placés pour repérer ses difficultés, l'accompagner, adapter l'environnement via une pédagogie différenciée... Certaines associations de patients éditent des outils d'information et de rééducation dans les domaines de l'école, de la santé et de l'emploi. Dans le cas de la dyslexie, c'est essentiellement l'**orthophoniste** qui s'occupe de la rééducation, selon le **postulat** que **la phonologie est le seul recours pertinent pour améliorer la lecture**.

Les progrès du patient sont évalués par l'ensemble des intervenants (estime de soi, développement de processus compensatoires...). Les adaptations pédagogiques s'appuient sur les capacités de l'enfant et sur ses limites en rapport avec les troubles cognitifs spécifiques. Ces adaptations pédagogiques peuvent se faire sous la forme d'un Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP) ou d'un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) qui indiquent les différentes réponses proposées en termes de compensation (matériel pédagogique adapté, aide humaine en milieu scolaire, accompagnement par un service médico-social, dispositifs de scolarisation...).¹⁵⁷

Etant donné que l'amélioration des capacités phonologiques fait consensus pour rétablir les capacités des individus souffrant de DD, il s'agirait de développer des JV permettant une rééducation efficace par ce biais, en complément des adaptations à mettre en place dans la vie de tous les jours, en milieu scolaire ou professionnel.

¹⁵⁵ « HAS Guide parcours de santé : Comment améliorer le parcours de santé d'un enfant avec troubles spécifiques du langage et des apprentissages ? »

¹⁵⁶ Masson, « Dyslexie de développement ».

¹⁵⁷ « HAS Guide parcours de santé : Comment améliorer le parcours de santé d'un enfant avec troubles spécifiques du langage et des apprentissages ? »

iii. Bases de réflexion pour concevoir les jeux à tester

Une étude a démontré que l'attention visuelle et la vitesse de lecture peuvent toutes deux être améliorées grâce aux JV d'action, car l'amélioration du score de jeu est corrélée à une amélioration de la vitesse d'interprétation phonologique et de la mémoire à court-terme phonologique. Cela suggère que l'entraînement aux JV d'action peut améliorer l'efficacité de l'interprétation visuelle et auditive.¹⁵⁸ En effet, les JV d'actions augmentent les capacités attentionnelles, ce qui pourrait amoindrir les difficultés de lecture.

La DD génère des difficultés dans l'apprentissage de la lecture ; les enfants seraient donc une cible privilégiée pour tester l'efficacité des JV. D'autant que leurs capacités neuroplastiques sont supérieures à celle des adultes. C'est pourquoi, bien que les adultes puissent souffrir de DD, il semble plus approprié de concevoir un game design adapté à une **population pédiatrique** en termes de graphismes et de gameplay (ludicité).

Chez les enfants atteints de DD, il est difficile de différencier des phonèmes acoustiquement proches et de lier les lettres et les sons ; ces éléments sont des prédicteurs de futurs problèmes de lecture.¹⁵⁹ Il s'agirait donc de développer des jeux audiovisuels permettant de palier à ces difficultés en améliorant l'interprétation orthographique et les capacités d'attention visuelle chez les enfants dyslexiques. Présenter rapidement à l'enfant du texte écrit (mots, pseudo-mots ou phrases) à différents endroits sur l'écran et leur faire entendre des phonèmes est donc une solution intéressante. Le joueur doit démontrer ses capacités à associer le son entendu avec le mot lu.

C'est le cas de **GraphoGame**, un jeu développé à l'université de Jyväskylä en Finlande. Un feedback immédiat informe le joueur de la pertinence de sa réponse et en cas d'erreur, la bonne réponse est mise en évidence à l'écran (Fig. 14). Le jeu possède plusieurs niveaux de difficulté (lettres, syllabes, mots) et il en existe différentes versions en fonction de la langue maternelle de l'enfant.¹⁶⁰ **Fast ForWord** est un autre jeu développé dans le même esprit par la Scientific Learning Corporation, avec des exercices de gymnastique cérébrale adaptés aux performances de chaque individu.¹⁶¹

¹⁵⁸ Sandro et Bertoni, « Improving Action Video Games Abilities Increases the Phonological Decoding Speed and Phonological Short-Term Memory in Children with Developmental Dyslexia ».

¹⁵⁹ Ronimus et al., « Children's Engagement during Digital Game-Based Learning of Reading ».

¹⁶⁰ Ronimus et al.

¹⁶¹ « Fast ForWord Overview, Scientific Learning Corporation - <https://www.scilearn.com/program> - Consulté Le 12 Jul 2021 ».



Figure 14 - GraphoGame français : mini-jeux consistant à appuyer sur la lettre ou la syllabe entendue et menu rapportant les performances du joueur (en bas à droite)

iv. Critères d'évaluation de l'efficacité des jeux

L'efficacité des jeux dans la dyslexie peut être évaluée via l'amélioration des capacités phoniques de lectures (attention phonologique, reconnaissance des lettres). Si le jeu est efficace, alors cette amélioration doit être corrélée à un meilleur **score** de jeu. Au sein d'une revue prenant en compte plusieurs études sur le jeu Fast ForWord,¹⁶² les critères retenus visaient à évaluer les capacités de langage (langage réceptif en critère d'évaluation principal, et expressif) et de lecture (lecture de mots seuls en tant que critère primaire, et compréhension à la lecture d'un passage). Les tests ont été standardisés et quantifiés afin de rendre les résultats exploitables pour mesurer l'effet du jeu.

En outre, il est important de tenir compte de la **compliance** aux séances. L'implication des enfants dans leurs sessions de jeu a été mesurée via la durée et la fréquence des sessions (données enregistrées par le jeu) en complément de l'auto-déclaration (GraphoGame). A la fin de chaque session, les enfants devaient renseigner leur niveau d'amusement en cliquant sur le smiley visage qui correspondait le mieux à leur état d'esprit (du grand sourire à la grimace). Aussi, au début et à la fin de la période d'entraînement, l'intérêt de l'enfant pour des activités de lecture à l'école a été évalué. A la fin de l'étude, les parents devaient également renseigner l'assiduité et la concentration de leur enfant pendant la session de jeu sur une échelle de 1 à 5.

Quant aux performances de lectures, elles ont pu être évaluées pour GraphoGame via deux tâches au sein du jeu. La première tâche consistait à présenter à l'enfant 44 mots en audio, de

¹⁶² Strong et al., « A Systematic Meta-Analytic Review of Evidence for the Effectiveness of the "Fast ForWord" Language Intervention Program ».

difficulté croissante, et l'enfant devait cliquer sur le mot écrit correspondant parmi 6 proposés. La seconde tâche était similaire mais incluait des pseudo-mots (sans signification particulière).¹⁶³

v. Résultats des études cliniques

Le jeu Fast ForWord, développé par la Scientific Learning Corporation, vise à booster les capacités de perception de discours. Il a été montré que ce jeu a des effets positifs sur les capacités de lecture, mais les effets sur la compréhension sont mitigés. A noter cependant, ces conclusions pourraient être erronées, voire fallacieuses : la revue se base en partie sur des études non publiées menées en collaboration avec la Scientific Learning Corporation, avec donc un **conflit d'intérêt** non négligeable.¹⁶⁴

Concernant le jeu GraphoGame, basé sur les entraînements phoniques des mots et pseudo-mots, les chercheurs n'ont pas caché leur déception quant à la compliance des enfants. Ces derniers ont en effet déclaré apprécier le jeu (4,05/5 en moyenne), les parents ont évalué la motivation de leur enfant à 3,34/5, et leur concentration à 3,84/5. Cependant, les enfants jouaient moins fréquemment au fur et à mesure de la période d'entraînement. Un système de récompense mis en place virtuellement a permis d'allonger le temps de jeu mais cet effet s'estompe après quelques sessions (Fig.15). Il importe donc de rechercher des caractéristiques de jeu susceptibles de maintenir l'intérêt des joueurs afin d'atteindre les objectifs d'apprentissage.¹⁶⁵

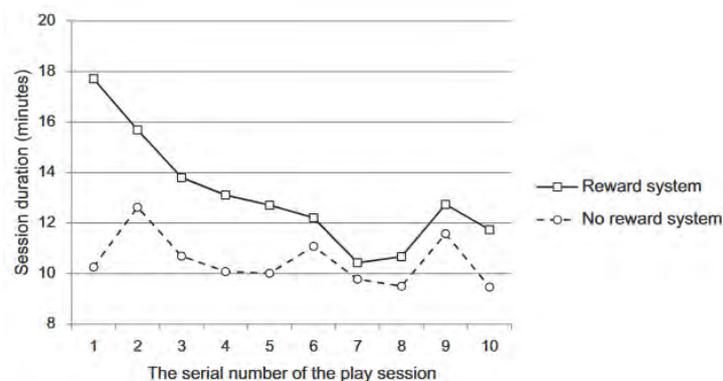


Figure 15 - Moyenne de la durée des dix premières sessions de jeu sur GraphoGame, avec et sans système de récompense

Un autre type de gameplay pourrait donc être exploité afin d'entraîner les processus cognitifs relatifs aux aptitudes de lecture. Parmi les pistes explorables, l'entraînement musical, comme le fait de taper en rythme ou différencier différents rythmes acoustiques, constituerait une autre approche, très globale, qui n'emploie pas les sons du langage. Flaunacco and coll. (2015) ont démontré que les enfants dont le score s'améliorait dans les exercices de reproduction rythmique, voyaient également s'améliorer leur conscience phonologique et

¹⁶³ Ronimus et al., « Children's Engagement during Digital Game-Based Learning of Reading ».

¹⁶⁴ Strong et al., « A Systematic Meta-Analytic Review of Evidence for the Effectiveness of the "Fast ForWord" Language Intervention Program ».

¹⁶⁵ Ronimus et al., « Children's Engagement during Digital Game-Based Learning of Reading ».

leurs capacités de lecture. Ainsi, un jeu d'entraînement musical pourrait s'avérer efficace dans la DD, et sans doute plus attrayant pour maintenir l'intérêt des joueurs qu'un entraînement phonique classique.^{166,167}

Il est à noter par ailleurs que dans la stratégie thérapeutique, le JV serait vu comme un outil complémentaire à l'apprentissage scolaire de la lecture. Il ne vise pas à s'y substituer ni même à remplacer les aménagements mis en place pour aider l'enfant.

A ce jour, le jeu GraphoGame est disponible gratuitement pour les enfants finlandais et d'autres versions en d'autres langues ont été développées dans un but de recherche, afin de rendre le jeu disponible à travers le monde.¹⁶⁸ Une version française est également sortie en mai 2020 et accessible sur Android (version 4.4 et supérieures)¹⁶⁹ et de nombreuses études continuent d'évaluer ce jeu encore aujourd'hui sur les différents continents.¹⁷⁰

De même, le jeu Fast Forward a fait l'objet de plus de 300 études jusqu'à aujourd'hui, permettant l'analyse de données acquises sur plus de 100 000 élèves au total. L'ensemble de ces études contribuent à démontrer l'efficacité de ce jeu sur les capacités de lecture.¹⁷¹

III. La Recherche Clinique sur les jeux électroniques thérapeutiques

a. Bases historiques et réglementaires

Les jeux électroniques doivent faire l'objet d'études cliniques rigoureuses afin de rendre compte de leur potentiel thérapeutique effectif pour la ou les pathologies concernées. Il convient également d'être en mesure de prouver l'efficacité et d'identifier les effets indésirables et risques potentiels liés à leur utilisation. C'est pourquoi les essais cliniques (EC) s'appuient sur un cadre réglementaire très strict dont les bases se sont construites relativement récemment et au fur et à mesure.

Il s'agit de recherches organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Ils sont donc très encadrés (réglementation européenne, Code de la Santé Publique, loi Jardé, BPC). Le **code de Nuremberg** de 1947 a tout d'abord permis de mettre en place les règles essentielles et intangibles des EC, à savoir : ceux-ci ne peuvent avoir lieu qu'après **information et consentement** de la personne participant à l'étude.

Ces EC nécessitent des **pré-requis scientifiques** afin de pouvoir évaluer le rapport **bénéfice/risque**, préalablement à l'étude. En outre, suivant le principe de **justice** qui vise à

¹⁶⁶ Flaugnacco et al., « Music Training Increases Phonological Awareness and Reading Skills in Developmental Dyslexia ».

¹⁶⁷ Franceschini et Bertoni, « Improving Action Video Games Abilities Increases the Phonological Decoding Speed and Phonological Short-Term Memory in Children with Developmental Dyslexia ».

¹⁶⁸ Ronimus et al., « Children's Engagement during Digital Game-Based Learning of Reading ».

¹⁶⁹ « GraphoGame Français - Apps on Google Play ».

¹⁷⁰ « Publications | GraphoLearn ».

¹⁷¹ « Fast ForWord Overview, Scientific Learning Corporation - <https://www.scilearn.com/program> - Consulté Le 12 Jul 2021 ».

garantir la protection des « faibles », la **déclaration d'Helsinki** en 1964 place le bien-être des sujets au-dessus de l'intérêt collectif et scientifique, avec notamment la mise en place d'un **comité éthique indépendant** et du **consentement écrit, libre et éclairé** des sujets.

Les règles de **Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)** sont fixées par la décision du 24 novembre 2006. Elles constituent l'ensemble des exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées tout au long de l'essai (planification, mise en œuvre, déroulement, suivi, contrôle qualité (monitoring), audit, recueil des données, analyse, expression des résultats). Elles assurent donc non seulement la **protection des droits**, de la **sécurité** et du **bien-être** des patients participant à l'essai, mais également la **qualité** des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Depuis décembre 2016, la **loi Jardé** apporte une simplification du cadre juridique des **recherches impliquant la personne humaine (RIPH)**, qu'elle classe en fonction de leur niveau d'intervention sur les patients, c'est-à-dire en fonction du risque ou de la contrainte ajoutés du fait de la recherche. Le caractère plus ou moins minime des risques et contraintes s'apprécie en fonction de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne, mais aussi de la fréquence et de la durée des éventuelles combinaisons de ces interventions. On distingue ainsi trois catégories :

- Les **recherches interventionnelles** (Jardé 1), qui comprennent une intervention non justifiée par la prise en charge habituelle du patient
- Les **recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales** (Jardé 2), avec par exemple des actes peu différents de la pratique habituelle
- Les **recherches non interventionnelles** (Jardé 3), qui sont des études observationnelles sans risques ni contraintes pour le patient.

Ainsi, à ce jour, aucune RIPH ne peut être effectuée :

- si elle ne se fonde pas **sur le dernier état des connaissances**
- si le **risque prévisible encouru** par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec les bénéfices escomptés pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche
- si elle ne vise pas à **étendre les connaissances scientifiques** de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition
- si elle n'a pas été conçue pour **minimiser au maximum la douleur**, les désagréments, la peur

Ainsi, concernant la recherche sur le JV, il était important d'identifier, avant de démarrer l'étude, les différents risques encourus par les patients lors de l'utilisation des différents dispositifs en vue de leur sécurité. En outre, leur traitement médicamenteux était poursuivi en parallèle de l'emploi des JV thérapeutiques lorsque cela était nécessaire, comme dans le cas de la rééducation par le jeu TOAP Run chez les patients atteints de MP.¹⁷²

¹⁷² Nuic et al., « The Feasibility and Positive Effects of a Customised Videogame Rehabilitation Programme for Freezing of Gait and Falls in Parkinson's Disease Patients ».

Concernant le recueil du consentement, celui des patients, ou de leurs parents, tuteur ou curateur si applicable, est bien sûr nécessaire, mais dans le cas où les soignants qui les accompagnent participent aussi à l'étude (questionnaire), il convient de recueillir également leur consentement. Cela fut le cas pour l'étude de faisabilité sur TOAP Run où patients et soignants devaient répondre chacun à un questionnaire différent sur le déroulement de la rééducation à domicile.¹⁷³ Enfin, pour garantir la qualité optimale des données d'une étude, les EC doivent respecter le cadre réglementaire défini et les BPC.

b. Forces et faiblesses des essais cliniques sur les jeux électroniques thérapeutiques

i. Validité interne et externe

Dans le cadre d'une étude, les principales composantes des validités internes et externes des résultats doivent être remplies. La validité interne permet de s'assurer que le résultat obtenu reflète bien la réalité et qu'il n'est pas dû à un biais ou au hasard. De plus, le résultat doit être issu d'une démarche hypothético-déductive pour être valide sur un plan méthodologique (essai de confirmation).

L'absence de biais dépend de la méthode utilisée, de sa capacité à éviter les différents biais et de la qualité de réalisation de l'essai. La réalité statistique du résultat est confirmée ou infirmée par le test d'hypothèse. Il existe de nombreux biais : biais de confusion, de sélection, de suivi, d'évaluation, d'attrition, biais liés à l'absence de double insu,...

Les conflits d'intérêt peuvent également entraîner ce que l'on nomme un « biais de financement ». Des études ont en effet montré une corrélation directe entre le financement d'une recherche par un industriel et la communication de résultats qui lui sont favorables.¹⁷⁴ Or, concernant les EC évaluant l'intérêt des JV thérapeutiques, il n'est pas rare qu'un conflit d'intérêt soit signalé.

Citons par exemple le cas du jeu FastForWords dans la dyslexie. La méta-analyse conduite par Strong et al. fait mention d'un rapport publié dans la revue *What Works Clearinghouse* qui reprenait cinq études sur l'efficacité du jeu. Le rapport conclut aux effets positifs du jeu sur l'amélioration des capacités de lecture phonique (attention phonologique, maîtrise des lettres et des phonèmes), mais des effets mitigés sur la compréhension. Cependant, les procédés employés et les conclusions de cette étude ont été vivement critiqués puisqu'elle s'est basée pour une grande part sur des études non publiées menées par la Scientific Learning Corporation, société à l'origine du développement du jeu FastForWords. On ne peut nier ici l'influence d'un conflit d'intérêt.¹⁷⁵

¹⁷³ Burdea et al., « Feasibility of Integrative Games and Novel Therapeutic Game Controller for Telerehabilitation of Individuals Chronic Post-Stroke Living in the Community ».

¹⁷⁴ Maxim et Arnold, « Comment les conflits d'intérêts peuvent influencer la recherche et l'expertise ».

¹⁷⁵ Strong et al., « A Systematic Meta-Analytic Review of Evidence for the Effectiveness of the "Fast ForWord" Language Intervention Program ».

La cohérence externe permet quant à elle de s'assurer que le résultat pris en considération n'est pas unique en son genre mais s'intègre bien dans un cadre logique. Il doit être confirmé par d'autres ou être cohérent avec les connaissances fondamentales ou épidémiologiques. En général, un résultat n'est pas interprété de manière isolée, mais mis en perspective par rapport aux autres de même nature ; c'est là l'intérêt d'une méta-analyse.

ii. Les niveaux de preuve scientifique

En fonction du type d'étude, il existe différents niveaux de preuve scientifique, du niveau 1 au niveau 4, avec trois grades de recommandations :

- Le **grade A** qui correspond à la preuve scientifique établie (niveau 1), grâce aux essais comparatifs randomisés de forte puissance ou aux méta-analyses d'essais comparatifs randomisés
- Le **grade B** qui aboutit à une présomption scientifique (niveau 2), avec les essais comparatifs randomisés de faible puissance, les études comparatives non randomisées bien menées, les études de cohorte
- Le **grade C** qui constitue un niveau de preuve faible (niveaux 3 et 4) et correspond aux études cas-témoins, aux études comparatives comportant des biais importants, des études rétrospectives et les séries de cas (tableau 2).

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Etudes cas-témoins	C
Niveau 4 Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

Tableau 1 - Grade des recommandations

Ainsi, la méta-analyse de l'étude menée par Strong et al. sur le jeu Fast ForWord correspond à un grade A (niveau 1),¹⁷⁶ tandis que l'étude menée sur la BBG correspond plutôt à un grade

¹⁷⁶ Strong et al.

B (niveau 2).¹⁷⁷ D'où l'intérêt de compléter les études de faible puissance par d'autres qui pourront venir confirmer ou infirmer les « présomptions scientifiques » mises en évidence.

iii. Limites des essais cliniques sur les jeux électroniques thérapeutiques

De manière générale, tout EC souffre d'une insuffisance obligée, et ce malgré l'application de standards scientifiques et réglementaires rigoureux. Il s'agit de ce que l'on nomme communément « les cinq trop » des EC :

- Trop petit nombre de patients, empêchant d'appréhender l'ensemble des effets indésirables
- Trop simples, ils ne prennent pas en compte les patients polymédiqués ou souffrant d'autres pathologies
- Trop de patients d'âge moyen, les EC excluent souvent les personnes trop âgées ou les enfants
- Trop étroits, les EC ne vont inclure que les patients correspondant à la stricte indication prévue pour le traitement à l'étude (critères d'inclusion / non-inclusion)
- Trop courts, la plupart ne durent que quelques semaines, alors que les JV thérapeutiques sont prévus pour une utilisation de longue durée (en pratique supérieure à un mois)

En outre, il existe deux notions capitales en recherche : la pertinence clinique et l'extrapolabilité. Elles permettent en effet de s'assurer que le résultat de l'essai correspond à un effet suffisamment important et concerne un **critère cliniquement pertinent**. L'estimation de la **taille de l'effet** est suffisamment **précise** pour pouvoir raisonnablement éliminer un effet de trop petite taille, sans intérêt en pratique. L'effet doit être déterminé par rapport à un **comparateur adapté** (placebo ou traitement de référence validé).

Notons cependant que certains EC qui manquent de puissance seront capables de mettre en évidence un effet du JV thérapeutique cliniquement significatif, mais pas statistiquement significatif, comme nous l'avons vu dans l'étude de faisabilité pour une rééducation à domicile avec la BBG.¹⁷⁸

Les **patients de l'essai** doivent être **représentatifs** de ceux vus en pratique médicale courante afin d'assurer l'**extrapolabilité** du résultat : même définition de la maladie, pas de sélection excessive sur le sexe, l'âge, les comorbidités, etc. En particulier, ils ne doivent pas avoir été sur-sélectionnés.

L'extrapolabilité d'un résultat dépend donc de la population sélectionnée pour l'essai. Dans le cas d'une pathologie essentiellement pédiatrique, il est de bon ton de recruter des patients de cette tranche d'âge. C'est le cas par exemple dans la dyslexie, où les difficultés scolaires

¹⁷⁷ Burdea et al., « Feasibility of Integrative Games and Novel Therapeutic Game Controller for Telerehabilitation of Individuals Chronic Post-Stroke Living in the Community ».

¹⁷⁸ Burdea et al.

sont présentes. Cependant, des essais sur des adultes auraient pu révéler des résultats différents dans l'amélioration des symptômes de cette pathologie, étant donné que la capacité neuroplastique diminue avec l'âge.^{179,180}

Autre facteur pouvant interférer avec les résultats obtenus aux études : le délai de prise en charge. En effet, dans le cadre d'une rééducation post-AVC, plus le délai de prise en charge par une rééducation est rapide, meilleur est le pronostic. Ainsi, pour l'étude de la BBG, l'un des critères d'inclusion exigeait que l'AVC remonte à au moins neuf mois. Un délai inférieur pour démarrer la rééducation par ce dispositif aurait probablement pu démontrer un bénéfice clinique supérieur.¹⁸¹

Concernant le risque d'addiction aux JV thérapeutiques, le sujet a pour l'heure été peu exploré. Cela semble regrettable puisqu'il s'agit de l'un des effets les plus redoutés concernant les JV en général. Nous allons donc consacrer la prochaine partie à l'étude de l'addiction comportementale qu'est susceptible d'entraîner le JV, et tenter de comprendre ce qu'il pourrait en être pour les JV thérapeutiques plus particulièrement.

c. Risque d'addiction aux jeux vidéo

i. Définition

Les jeux électroniques, et plus particulièrement les JV, sont régulièrement pointés du doigt par les médias, car considérés comme responsables d'addiction. Toute addiction se traduit par des signes comportementaux (désir impérieux, difficulté à s'abstenir, perte d'intérêt...). Dans le cas des JV, cela correspond donc à une **addiction comportementale** avec repli social, résultats scolaires en chute libre ou désintéressement dans son travail, mode de vie très sédentaire...¹⁸² En cas d'addiction, la personne devient **dépendante** : elle perd la « liberté de s'abstenir ». Selon Aviel Goodman, ce type de comportement a une fonction de plaisir, ou tout du moins, il vise à écarter une sensation de malaise interne, c'est pourquoi la personne cherche à renouveler l'expérience. Et celle-ci poursuit ce comportement en dépit des conséquences négatives.¹⁸³

Pendant longtemps, des termes comme « addiction » ou « dépendance » ont été rattachés à la prise de substances. On parle dans ce cas de pharmacodépendance, cette dernière entraînant un désordre chronique d'origine cérébrale, caractérisé par des changements neurobiologiques (addictions aux substances, toxicomanie). Il faut attendre 1945 pour qu'un psychanalyste, Otto Fenichel, évoque pour la première fois ce qu'il nomme la « toxicomanie

¹⁷⁹ Ronimus et al., « Children's Engagement during Digital Game-Based Learning of Reading ».

¹⁸⁰ Strong et al., « A Systematic Meta-Analytic Review of Evidence for the Effectiveness of the "Fast ForWord" Language Intervention Program ».

¹⁸¹ Burdea et al., « Feasibility of Integrative Games and Novel Therapeutic Game Controller for Telerehabilitation of Individuals Chronic Post-Stroke Living in the Community ».

¹⁸² Mauco, « La médiatisation des problématiques de la violence et de l'addiction aux jeux vidéo. Faits divers, dépendance journalistique et pénurie d'approvisionnement en sources ».

¹⁸³ Goodman, « Addiction ».

sans drogue » avec notamment la kleptomanie ou encore le jeu pathologique.¹⁸⁴ Plus récemment, en 2009, le psychologue Stanton Peele parle d'addiction aux expériences, dont l'addiction à l'expérience de jeu pourrait faire partie. Pour lui, la personne y trouve une gratification qui lui permet de « remédier à ses besoins ressentis urgemment, alors que sur la durée, elle détériore sa capacité à faire face et son aptitude à produire des sources stables de gratification à partir de son environnement ». ¹⁸⁵ Selon lui, dans le cas d'une addiction comportementale, on ne retrouve pas de syndrome physiologique de sevrage, mais on peut tout à fait retrouver un **syndrome psychologique** de sevrage car l'individu doit « se réadapter » lorsque le jeu lui est retiré, afin de trouver un nouvel équilibre de vie.

L'APA (American Psychiatric Association) a introduit en 2013 la notion d'**Internet Gaming Disorder** (IGD). Malheureusement, elle n'envisage que la pratique des JV en ligne, sans envisager véritablement la pratique hors ligne, pourtant non négligeable parmi les joueurs. Il a fallu attendre 2018 pour voir entrer les **troubles du jeu vidéo** dans le projet de **11^{ème} révision de la Classification Internationale des Maladies** (CIM-11). Ils y sont définis comme « comportement lié à la pratique des jeux vidéo ou des jeux numériques, qui se caractérise par une **perte de contrôle** sur le jeu, une **priorité accrue accordée au jeu**, au point que celui-ci prenne le pas sur d'autres centres d'intérêt et activités quotidiennes, et par la **poursuite ou la pratique croissante du jeu en dépit de répercussions dommageables**. Pour que ce trouble soit diagnostiqué en tant que tel, le comportement doit être d'une sévérité suffisante pour entraîner une **altération non négligeable des activités personnelles, familiales, sociales, éducatives, professionnelles ou d'autres domaines** importants du fonctionnement, et en principe, se manifester clairement sur une période **d'au moins 12 mois**. » ¹⁸⁶

La prévalence de l'IGD dans le monde a pu être évaluée à 4,7% grâce à 27 études réalisées entre 1998 et 2016 en Australie, aux Etats-Unis, dans 8 pays d'Asie du sud-est ainsi que 14 pays d'Europe. Bien que ce pourcentage ne semble pas très élevé parmi les joueurs, il convient de veiller au temps passé à jouer, et de rester vigilant en cas de retentissement physique et/ou psychologique, ou lorsque les activités quotidiennes ou sociales en pâtissent.¹⁸⁷ Par ailleurs, en 2019, l'OMS a mis en ligne un questionnaire afin d'évaluer les comportements en matière de JV. Cela devrait permettre d'identifier les facteurs qui contribuent au développement des troubles du jeu, puisque le questionnaire s'intéresse non seulement aux raisons motivant les joueurs, mais aussi à leur personnalité ainsi qu'aux variables sociodémographiques.¹⁸⁸ Ce test se base sur un principe d'auto-déclaration, avec des questions factuelles, mais aussi subjectives pouvant biaiser les résultats. Les réponses du joueur vont donc dépendre en partie de la vision qu'il a de lui-même, et le remplissage de ce test offre, dans tous les cas, une belle occasion de réfléchir à son rapport au JV.

¹⁸⁴ Fenichel, *The Psychoanalytic Theory of Neurosis*.

¹⁸⁵ Peele, « L'addiction au xxie siècle ».

¹⁸⁶ « OMS | Trouble du jeu vidéo ».

¹⁸⁷ Feng et al., « Internet Gaming Disorder ».

¹⁸⁸ « SurveyCoder ».

ii. Critères d'évaluation de l'addiction

Comme nous l'avons vu précédemment, **Aviel Goodman** s'est penché sur les addictions comportementales. Et dans une publication de 1990, il dresse une liste de critères inspirés de ceux employés pour l'addiction aux substances psychoactives, et qui pourraient en théorie s'appliquer aux addictions aux JV. Les critères sont définis comme suit :

- A. **Echecs répétés à résister** aux pulsions vers un comportement spécifique
- B. Sensation croissante de **tension** précédant immédiatement l'initiation de ce comportement
- C. **Plaisir ou soulagement** au moment d'engager le comportement
- D. Sensation de **perte de contrôle** durant le comportement
- E. Au moins cinq des éléments suivants :
 - (1) **Préoccupations fréquentes** concernant le comportement ou concernant une activité qui prépare à ce comportement
 - (2) Fait de s'engager dans le comportement **fréquemment plus intensément** ou sur une **durée plus longue** que prévue
 - (3) **Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter** le comportement
 - (4) Fait de **consacrer beaucoup de temps** dans des activités nécessaires au comportement, dans le comportement en lui-même ou dans la récupération suite à ses effets
 - (5) **Engagement fréquent** dans le comportement **en dépit des attentes** à remplir, des obligations d'ordre social, scolaire, professionnel ou domestique
 - (6) **Réduction ou abandon des activités** professionnelles, de loisirs ou sociales importantes à cause du comportement
 - (7) **Poursuite** du comportement **en dépit de la connaissance des problèmes** persistants ou récurrents **qu'il cause ou exacerbe** au niveau social, financier, psychologique ou physique
 - (8) **Tolérance**: besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement afin d'obtenir l'effet désiré ou diminution de l'effet avec un comportement continu de même intensité
 - (9) Irritabilité ou agitation en cas d'impossibilité à s'engager dans le comportement
- F. Certains symptômes ont persisté **au moins pendant un mois** ou sont apparus à plusieurs reprises sur une période de temps plus longue

Le trouble addictif intègre donc les problèmes comportementaux liés à une difficulté du contrôle des pulsions. Ce trouble est affecté à la fois par la personnalité de l'individu mais aussi par des variables biologiques et environnementales, qui vont contribuer à maintenir le

comportement addictif. Comme dans le cas d'une pharmacodépendance, la notion de renforcement positif de ce comportement compulsif est retrouvée, lorsque le comportement aboutit à une sensation de plaisir, de soulagement.¹⁸⁹

En 1998, une publication de **Griffiths et Hunt** attribue six notions pouvant servir au diagnostic d'addiction aux JV : la prépondérance en pensée ou en action du comportement dans la vie de la personne (« **salience** » en anglais), la **modification de l'humeur** lorsque la personne peut jouer (excitation, détente, évasion...), la **tolérance**, les **sensations négatives** physiques et/ou psychologiques lorsque la personne ne peut pas jouer et qui s'apparentent à des symptômes de sevrage, le **conflit** interne mais aussi interpersonnel, la **rechute**.¹⁹⁰

Ainsi, selon que la personne remplisse ou non les critères précédents, il semble possible de dire si elle est dépendante ou non aux JV. **Charlton** apporte à cela une nuance : pour lui, si certains de ces signes sont bel et bien évocateurs d'une addiction (prédominance dans la vie de la personne, symptômes de sevrage, rechute, conflit), d'autres ne sont que le reflet d'un **engagement intense** dans le jeu, ce qui n'est pas pathologique en soi. Cela correspond par exemple aux changements d'humeur ou à la prépondérance en pensées. Il met ainsi en garde contre une potentielle surestimation du nombre de cas d'addiction aux jeux vidéo.¹⁹¹

Car évasion n'est pas toujours synonyme d'addiction. Aucun véritable consensus n'émane pour définir le seuil séparant l'engagement intense de l'addiction, ni même la sévérité de cette dernière. En jouant, une personne assidue peut chercher à domestiquer son corps et ses réflexes afin de progresser dans le jeu, d'en venir à bout ; un paradoxe à l'addiction lorsque l'on sait que la perte de contrôle est un critère qui la caractérise. Une addiction comportementale n'est donc pas si aisée à établir. Mais des études neurobiologiques ont apporté quelques pistes de réflexion.

iii. Neurobiologie de l'addiction

Toute dépendance repose en principe sur un schéma neurobiologique impliquant le **circuit de la récompense**, dans lequel la dopamine joue un rôle central. Les neurones dopaminergiques de l'**aire tegmentale ventrale** (ATV) sont associés aux mécanismes de renforcements comportementaux et projettent leurs axones vers différentes zones cérébrales :

- Le **cortex préfrontal** qui intègre les informations et détermine les comportements,
- Le **noyau accumbens** (Nacc), au niveau duquel l'augmentation de dopamine renforcera le comportement (Fig. 16)

On trouve impliquées dans ce circuit d'autres structures, qui vont venir participer au phénomène addictif, notamment l'**amygdale**, qui intègre les signaux d'ordre émotionnel

¹⁸⁹ Goodman, « Addiction ».

¹⁹⁰ Griffiths et Hunt, « Dependence on Computer Games by Adolescents ».

¹⁹¹ Charlton, « A factor-analytic investigation of computer "addiction" and engagement. »

(évaluation du caractère plaisant ou non de l'expérience) et l'**hippocampe** qui permet de mémoriser le contexte spatio-temporel associé à l'expérience.

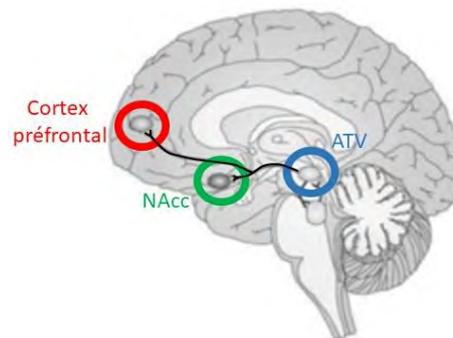


Figure 16 Principaux éléments du circuit de la récompense

Le système de récompense repère la conséquence **inattendue** et **positive** d'un comportement et le signal d'apprentissage généré incite à la répétition dans le temps.¹⁹² En pharmacologie, lors de la prise de substances psychoactives, une libération de dopamine se produit dans le cerveau, ce qui occasionne la sensation de plaisir, de soulagement. Cette dernière encourage la personne à reprendre la substance, et cette répétition dans le temps entraîne une diminution de la sensibilité aux mécanismes de la récompense, on parle de **tolérance**. Cela pousse le consommateur à augmenter les doses et/ou la fréquence des prises pour maintenir l'effet initial ; alors la personne tombe dans la **dépendance**. Dans le cas d'une addiction aux JV, ces mêmes mécanismes devraient pouvoir être retrouvés. La personne chercherait alors à répéter le comportement, en augmentant la fréquence et/ou la durée des sessions de jeu.

Aussi, afin de vérifier cela, une équipe a mené des recherches en 2010 sur 11 patients jouant plus de 30 heures par semaine et répondant aux critères d'addiction selon l'échelle YIAS (Young Internet Addiction Scale). En les comparant à un groupe contrôle de 8 patients, l'IRM fonctionnelle montrait que l'activité cérébrale induite par le jeu chez les joueurs assidus était supérieure dans certaines zones. Aussi, en traitant par **Bupropion** les personnes identifiées comme dépendantes aux JV, il est apparu qu'en six semaines, leur activité cérébrale s'était normalisée, leur envie de jouer était moindre et de fait, ils jouaient moins. Le Bupropion étant un inhibiteur sélectif de la recapture des cathécolamines (dopamine et noradrénaline), il enraye le circuit dopaminergique. Cette étude suggère donc des mécanismes similaires entre l'addiction aux jeux vidéo et la pharmacodépendance.¹⁹³

Une autre étude conforte cette hypothèse, à une nuance près. Celle-ci a comparé deux groupes d'une trentaine de personnes présentant une problématique de jeu en ligne. Du Bupropion seul a été administré au premier groupe pendant huit semaines, tandis que le second a suivi en plus huit séances de thérapie cognitivo-comportementale (TCC). L'étude ne s'intéressait donc pas seulement à la notion de dépendance, mais aussi au niveau de bien-être des participants, à la dépression, à l'anxiété, ou encore aux problématiques scolaires. Comme le groupe suivant la TCC a montré une réduction plus importante de ces troubles, les auteurs

¹⁹² Samir, « Action des drogues sur le cerveau ».

¹⁹³ Han, Hwang, et Renshaw, « Bupropion sustained release treatment decreases craving for video games and cue-induced brain activity in patients with Internet video game addiction. »

ont conclu que la prise en charge des comorbidités était nécessaire pour améliorer le traitement des dépendances aux JV en ligne. L'étude prend ainsi compte les rapports émotionnels complexes qui contribuent à l'addiction comportementale.¹⁹⁴

Sachant cela, il n'est guère étonnant que des chercheurs aient tenté d'identifier un lien entre troubles psychiatriques et addiction aux JV. Bien qu'aucune étude ne permette d'établir un lien de causalité, les troubles anxieux, la dépression ou encore la phobie sociale ont été corrélés avec le risque de développer une addiction aux JV.^{195,196} Ainsi, comme dans toute addiction comportementale, le terrain psychologique du joueur a son importance dans ce type de problématique. L'addiction serait alors le symptôme d'un mal-être, de ce dernier découlant les conséquences psychosociales négatives que l'on tend à attribuer aux JV. Une autre question à soulever concerne le potentiel addictif des JV en fonction de leurs caractéristiques.

iv. Game design « addictif »

Le JV en tant que produit répond à la logique d'un marché très concurrentiel. En cela, les concepteurs rivalisent d'ingéniosité pour inviter le joueur et le garder « captif » dans l'univers de leur jeu. Le **gameplay**, c'est-à-dire les mécaniques de jeu, s'articule autour d'un système dynamique de **règles ludiques** avec lesquels le joueur compose. En cela, le JV est comparable au jeu d'échec. Néanmoins, le JV peut offrir un contenu audiovisuel porteur de signes et de sens, et cette sorte de **dramaturgie** l'incite à faire progresser son personnage le long de cette base scénaristique. Le jeu doit jongler entre **ludus** et **paidia**, afin d'obtenir l'équilibre parfait entre contraintes et libertés. S'il y a trop de contraintes pour trop peu de libertés ou si, au contraire, il y a trop de libertés et trop peu de contraintes, l'activité perd en densité ludique.¹⁹⁷

Un autre levier pour garder un joueur dans le jeu s'appuie sur le concept de **conditionnement opérant**, illustré par la fameuse boîte de Skinner et basé sur un système de récompense. L'interaction sensorimotrice permise par l'interface homme-machine aboutit sur un schéma de type « stimulus-réponse » qui provoque un sentiment de plaisir en lien avec des émotions plutôt primaires. En outre, Skinner a introduit de l'aléatoire dans son expérience : l'animal devait appuyer un certain nombre de fois sur le bouton pour obtenir sa récompense.¹⁹⁸ Un parallèle peut être fait avec le système de *Loot* (« butin » en anglais) du jeu Diablo par exemple. Dans ce jeu, chaque coffre trouvé ou monstre éliminé fait obtenir au joueur de l'or, des points d'expérience, des objets plus ou moins rares. Et c'est l'espoir de tomber sur des objets rares qui fait cliquer inlassablement le joueur sur sa souris.

Concernant les mécanismes addictifs des jeux vidéo, les MMORPG (Massively Multiplayer Online Role Playing Game) ont été particulièrement étudiés. Dans ces jeux, la composante sociale joue un rôle primordial. Le joueur crée un ou plusieurs avatars au sein d'un **univers**

¹⁹⁴ Kim et al., « Combined cognitive behavioral therapy and bupropion for the treatment of problematic on-line game play in adolescents with major depressive disorder ».

¹⁹⁵ Bargeron et Hormes, « Psychosocial Correlates of Internet Gaming Disorder ».

¹⁹⁶ Sioni, Burleson, et Bekerian, « Internet Gaming Disorder ».

¹⁹⁷ d'Afflon, « Sur l'échelle de la ludicité. Création et gamification ».

¹⁹⁸ « B.F. Skinner | Operant Conditioning | Simply Psychology ».

persistant et peut se joindre à d'autres joueurs pour former une guilde, réaliser des quêtes qui permettront aux personnages de gagner des objets, de l'argent, des compétences. Une étude de 2009 a identifié plusieurs composantes inhérentes aux MMORPG qui leur confèrent un potentiel addictif : la curiosité qui pousse à l'**exploration d'un monde ouvert** (*paidia*) et à la recherche des mécaniques de jeu (*ludus*), l'**identification à son avatar** (jeu de rôle immersif), l'aspect multijoueur qui offre un sentiment d'**appartenance à une communauté** (guilde, socialisation), et la **récompense** en fin de chaque quête.¹⁹⁹ Il s'agit de manipuler le joueur pour ne pas qu'il s'ennuie, en proposant de la nouveauté, de la réflexion (puzzles, énigmes...), une histoire qui maintient l'intérêt du joueur, un rythme de jeu optimisé, le tout pour une expérience vidéoludique réussie.

v. Risque d'addiction spécifique aux JV thérapeutiques

Aujourd'hui, les troubles du JV sont bel et bien reconnus par l'OMS. L'addiction est donc possible encore faut-il que le profil du joueur et sa motivation à jouer le rendent enclin à développer une relation pathologique avec son jeu. Il est légitime de se demander ce qu'il en serait pour un JV thérapeutique. Dans ce cas, la motivation principale du patient serait, comme pour la prise de tout autre traitement, d'améliorer son état de santé. Pour qu'une addiction comportementale puisse être évoquée, il faudrait que ce jeu devienne un élément central dans la vie du patient. Or ce n'est jamais le but d'une thérapie, l'objectif étant de guérir le malade ou à défaut de le guérir, l'aider à mieux vivre sa pathologie au quotidien voire freiner son évolution. En aucun cas la vie d'un patient ne doit se résumer à son traitement. C'est pourquoi la prescription de séances de jeu doit permettre une prise en charge efficace sans pour autant empiéter sur la vie du patient. Planifier avec lui des sessions en durée et en fréquence limitées est un bon moyen de prévenir un abus en termes de temps de jeu et il semble assez improbable qu'un patient développe une addiction à un jeu thérapeutique dans ces conditions.

Néanmoins, éloigner le patient de l'ennui serait sans conteste fort utile lorsqu'il joue à un jeu thérapeutique. Au même titre qu'il est important de soigner la galénique d'un traitement médicamenteux, sa présentation et son goût, le jeu thérapeutique doit se révéler suffisamment attractif pour le patient. Sans quoi, l'observance pourrait être compromise. Une collaboration entre le monde de la recherche et celui de l'industrie du JV semble donc opportune ; les games designers pourraient jouer sur les facteurs précédemment évoqués afin de donner au patient l'envie de suivre cette thérapie informatisée.

A ce jour, nous manquons encore de recul scientifique pour parler du risque d'addiction aux JV thérapeutiques. Néanmoins, plusieurs études cliniques évaluant ces jeux ont mis en évidence un problème de compliance, en raison d'un design trop simple, ou liée à des soucis d'ordre technique par exemple. En outre, les JV thérapeutiques sont destinés à des patients plus ou moins âgés, parfois atteints de troubles moteurs. Auquel cas, ils peuvent être

¹⁹⁹ Hsu, Wen, et Wu, « Exploring User Experiences as Predictors of MMORPG Addiction ».

éprouvants et conduire à abrégé les séances, comme nous l'avons vu dans l'étude sur X-TORP.²⁰⁰

Ainsi, il serait intéressant de définir un plateau en matière de gains thérapeutiques et de se pencher sur les bénéfices et les risques à long terme. La question est de savoir au bout de combien de temps les bénéfices d'une thérapie par les JV seraient supplantés par les conséquences négatives et les risques d'addiction. Etant donnée la multiplicité des facteurs pouvant mener à une addiction aux JV, des recommandations devraient être mises en place pour aider les patients (et les parents si applicable) afin de limiter les risques. Aussi, les praticiens qui recommandent un JV thérapeutique à leurs patients devraient être capables d'identifier les signes d'une potentielle addiction, notamment chez les patients à risque.²⁰¹

d. Jeux vidéo et protection des données

i. Données personnelles et droits des individus

Une donnée personnelle est une information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres (nom, e-mail, numéro de téléphone). Le **règlement européen 2016/679**, entré en vigueur le 25 mai 2018, porte sur la Protection de ces données.

Ce règlement est particulièrement important pour des dispositifs tels que les jeux électroniques thérapeutiques. En effet, ces derniers nécessitent des plateformes informatiques sur lesquelles les joueurs sont invités à s'inscrire, en renseignant des données personnelles, et les résultats qu'ils obtiennent sont sauvegardés afin d'assurer un suivi de progression.

Afin de correspondre aux évolutions du numérique, de plus en plus présent dans nos sociétés contemporaines (usage accru, développement des commerces en ligne...), le **Règlement Général sur la Protection des Données** (RGPD) a permis un encadrement global et uniforme du traitement des données personnelles sur le territoire de l'Union Européenne (UE). Le RGPD vise à prévenir une mauvaise utilisation des données personnelles et concerne tout aussi bien les organismes publics que privés.

En dehors de l'UE, le niveau de protection des données est estimé adéquat ou non en fonction de l'encadrement réglementaire. Plusieurs catégories sont ainsi définies selon les pays :

- **Adéquat** : par exemple, la Suisse, pays membre de l'AFAPDP (Association francophone des autorités de protection des données personnelles) est reconnu comme adéquat par l'UE. Le transfert des données personnelles vers ce pays ne nécessite donc pas d'encadrement par des outils de transfert.
- **En adéquation partielle** : comme au Canada, également membre de l'AFAPDP, où l'adéquation concerne les traitements réalisés dans le cadre d'activités

²⁰⁰ Ben-Sadoun et al., « Physical and Cognitive Stimulation Using an Exergame in Subjects with Normal Aging, Mild and Moderate Cognitive Impairment ».

²⁰¹ Xu, Chen, et Adelman, « Video Game Use in the Treatment of Amblyopia : weighing the risks of addiction ».

commerciales (loi PIPEDA). Pour les autres transferts de données, des outils de transfert devront les encadrer.

- **Autorité indépendante et loi(s)** : pour ces pays, dont les États-Unis, ils disposent d'une législation nationale en matière de protection des données personnelles et une autorité de protection des données reconnue par la conférence internationale des commissaires à la protection de la vie privée et des données personnelles. Ils ne sont donc pas reconnus comme adéquats par l'UE.
- **Avec législation** : comme cela est en Russie, il existe une législation générale sur la protection des données personnelles ou des dispositions spécifiques. Cette législation n'est pas reconnue par l'UE (Fig. 17)

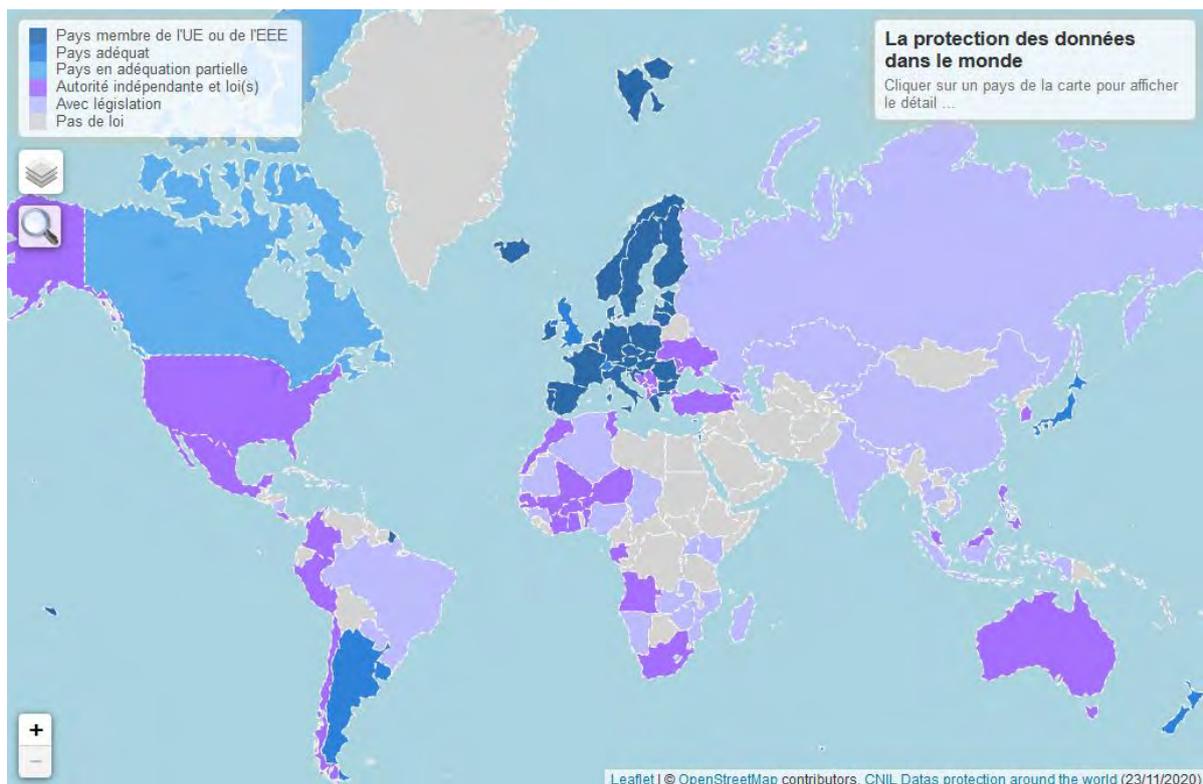


Figure 17- La protection des données dans le monde

En santé, de nombreuses données relatives aux patients peuvent être récoltées. Il peut s'agir de données de base (poids, âge, tension, rythme cardiaque...), de données plus spécifiques comme des marqueurs tumoraux ou biochimiques ou une imagerie médicale, ou encore de données de la vie quotidienne du patient (régime alimentaire, performances sportives...).

Toutes ces données peuvent faire l'objet d'un **traitement**. Cela désigne toute opération (ou ensemble d'opérations) effectuée ou non à l'aide de procédés automatisés et appliquées à des données ou des ensembles de données à caractère personnel. Il s'agit par exemple de la collecte, du stockage, de la manipulation, de la destruction, de l'accès ou de la consultation à distance de ces données.^{202,203}

²⁰² « Comprendre le RGPD | CNIL ».

²⁰³ « Règlement européen 2016/679 ».

Les données à caractère personnel sont susceptibles de représenter un **risque pour la vie privée**. Ainsi, chaque individu dispose de **droits fondamentaux et non négociables** concernant les données personnelles qui les concernent :

- Le responsable du traitement doit pouvoir donner l'accès à distance à un système sécurisé permettant à la personne concernée d'accéder directement aux données à caractère personnel la concernant (**droit d'accès**, article 15).
- Le **droit de rectification**, c'est-à-dire l'obtention dans les meilleurs délais de la rectification des données à caractère personnel le concernant qui sont inexactes (article 16).
- Le responsable du traitement a l'obligation d'effacer ces données à caractère personnel dans les meilleurs délais si l'individu en fait la demande (**droit à l'effacement**, article 17).
- Le **droit de limitation** du traitement des données par le responsable de traitement lorsque la personne concernée ne souhaite plus qu'on réalise le traitement de ses données mais ne souhaite pas les supprimer (article 18).
- Le **droit à la portabilité** (article 20) donne le droit aux individus de recevoir les données les concernant qu'ils ont fournies à un responsable du traitement, dans un format structuré et couramment lisible par machine, et ont le droit de transmettre ces données à un autre responsable du traitement.
- Le **droit à l'opposition** : les personnes peuvent s'opposer à tout moment à un traitement des données à caractère personnel les concernant (article 21).²⁰⁴

ii. Gestion des risques sur la vie privée

Le **niveau de risque** sur la vie privée est défini par la **gravité** de son impact pour les personnes concernées (non sur l'entreprise) et par la **vraisemblance** de son scénario. La CNIL identifie trois principaux risques pour les droits et la liberté des personnes concernées:

- Les **modifications non désirées** de données
- L'**accès illégitime** aux données
- La **disparition** de données.

Elle a également défini plusieurs critères permettant de classer un traitement comme risqué :

- Evaluation d'aspects personnels ou notation d'une personne
- Une prise de décision automatisée
- Surveillance systématique de personnes (comme la télésurveillance)

²⁰⁴ « Règlement européen 2016/679 ».

- Collecte de données sensibles (santé, biométrie, origine ethnique, orientation sexuelle...)
- Traitement à grande échelle de données personnelles
- Croisement d'ensembles de données
- Personnes vulnérables (enfants, patients, personnes âgées)
- Usages innovants ou application de nouvelles technologies (objets connectés par exemple)²⁰⁵

Si au moins deux de ces critères sont réunis, une **analyse d'impact sur la protection des données** (AIPD) doit être menée avant la mise en œuvre du traitement. Elle est obligatoire pour les traitements de données personnelles qui sont susceptibles d'engendrer un risque élevé pour les droits et libertés des personnes concernées. L'AIPD constitue un outil important pour la **responsabilisation des organismes** : elle les aide non seulement à démontrer leur conformité au RGPD, mais aussi à construire des traitements de données respectueux de la vie privée, des droits fondamentaux et non négociables des individus, quelle que soit la nature, la gravité et la vraisemblance des risques encourus.²⁰⁶

Ainsi, le règlement européen cherche à responsabiliser les entreprises dans le traitement des données à caractère personnel. En France, celles-ci ont l'obligation de **documenter** toutes les mesures et procédures en matière de sécurité des données et doivent être en mesure de **démontrer leur conformité** avec la réglementation en cas d'inspection par la CNIL. En outre, cette réglementation implique pour les fabricants de jeux électroniques thérapeutiques de protéger les données à caractère personnel, dès la conception du projet (« **privacy by design** »). Cela permet de limiter les risques d'un éventuel non-respect des exigences du RGPD et vise à prendre en compte toutes les mesures permettant de protéger les droits des personnes dès la conception d'un produit ou d'un service, et tout au long du cycle de vie des données, de leur collecte à leur suppression.

Sept principes élémentaires définissent le concept de « privacy by design » :

- **L'adoption de mesures préventives** permettant d'empêcher ou de limiter les potentielles violations de protection des données personnelles.
- La mise en œuvre d'un **principe de protection des données personnelles par défaut**, c'est-à-dire une protection automatique et implicite de ces données.
- La prise en compte de **la protection de la vie privée des internautes concernés** dès la conception des systèmes de collecte de données personnelles, et l'adoption de bonnes pratiques entrepreneuriales à cet effet.
- **La sécurité et la protection de la vie privée** des utilisateurs dont les données personnelles ont été collectées.
- La **transparence de l'entreprise dans ses pratiques** vis-à-vis des informations à caractères personnelles.

²⁰⁵ « RGPD : points de vigilance | CNIL ».

²⁰⁶ « Ce qu'il faut savoir sur l'analyse d'impact relative à la protection des données (AIPD) | CNIL ».

- **Le respect de la vie privée** des utilisateurs concernés par cette collecte.
- La protection **holistique et optimale** des données personnelles.²⁰⁷

Il devient donc nécessaire de cartographier les traitements des données, avec rédaction de **procédures d'action préventives ou correctives**. Il s'agit d'un **processus d'amélioration continue** (Fig. 18).²⁰⁸

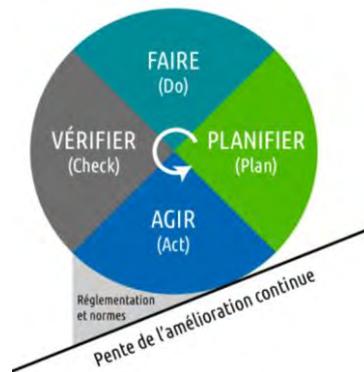


Figure 18- Roue de Deming illustrant le processus d'amélioration continue

Cette démarche doit être employée dès la genèse d'un projet, et dès la conception d'un nouveau traitement de données à caractère personnel. Cela demande **d'évaluer en amont** les mesures nécessaires et suffisantes, afin d'optimiser les coûts pour l'entreprise et de diminuer les temps de production d'une application ou d'un site internet. Il est important de noter que la CNIL met à disposition des entreprises concernées un logiciel open source, ayant pour but de faciliter la démarche d'analyse d'impact.²⁰⁹

e. Le jeu électronique comme dispositif médical

i. Place des jeux électroniques dans la classification des dispositifs médicaux

La **directive européenne 93/42/CEE** définit le **dispositif médical** (DM) comme suit : il s'agit de « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*

²⁰⁷ « Qu'est-ce le Privacy By Design ? »

²⁰⁸ « Règlement européen sur la protection des données ».

²⁰⁹ « Outil PIA ».

- *D'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *De maîtrise de la conception,*

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »²¹⁰

Les JV thérapeutiques se retrouvent donc dans cette définition. Sur le plan réglementaire, cela implique que pour être commercialisés, ils devront faire l'objet d'un **marquage CE** afin de prouver leur conformité aux exigences sur les DM. Il existe **quatre classes** de DM en fonction de leur **criticité**, selon les critères définis par l'annexe IX de la directive 93/42/CEE (I, IIa, IIb, III). La criticité dépend du **risque potentiel** pour le patient, le personnel soignant ou toute autre personne intervenant lors de l'utilisation du DM.

Sachant que « tout logiciel autonome est considéré comme un DM actif », et que les JV thérapeutiques sont généralement envisagés pour une utilisation de plus de trente jours, ils seront regardés comme des **DM actifs de long terme**.²¹¹ En outre, n'étant pas invasifs (non implantables), les JV thérapeutiques présentent un **faible risque** (règle 12 de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE). Ils appartiennent ainsi à la **classe I**, c'est-à-dire que le marquage CE se fait en **auto-certification**, avec rédaction d'un dossier de marquage CE. Il ne nécessite pas de recours à un organisme notifié.²¹²

ii. Conséquences en termes d'exigences réglementaires

La classe du DM (classe I pour les JV thérapeutiques) permet de définir les contraintes pour établir sa conformité aux exigences réglementaires. Les critères à remplir, relatifs au produit et aux activités du fabricant, sont définis en annexe 1 de la **Directive 93/42/CEE**. Afin d'y répondre, il existe des normes harmonisées sur lesquelles s'appuyer, notamment :

- ISO 14971 : « Application de la gestion des risques aux DM »²¹³
- ISO 13485 : « Système de management de la qualité – Exigences réglementaires »²¹⁴
- ISO 15223-1 : « Symboles utilisés pour les instructions d'utilisation, l'étiquetage et l'emballage »²¹⁵
- IEC 62304 : « Logiciels de dispositifs médicaux — Processus du cycle de vie du logiciel »²¹⁶

²¹⁰ « Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux ».

²¹¹ « Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux ».

²¹² « DM et DMIA - Principaux textes législatifs et réglementaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

²¹³ 14:00-17:00, « ISO 14971 ».

²¹⁴ 14:00-17:00, « ISO 13485 ».

²¹⁵ 14:00-17:00, « ISO 15223-1 ».

²¹⁶ 14:00-17:00, « IEC 62304 ».

Il est important de noter qu'en raison du nombre croissant de logiciels proposés en tant que solution médicale, la législation s'est adaptée à ces innovations technologiques. C'est la raison pour laquelle un nouveau **Règlement Européen 2017/745** (RE 2017/745), entré en application le 21 mai 2021, vient abroger la directive 93/42/CEE. A la différence des directives, le règlement s'applique immédiatement dans tous les états membres de l'Union Européenne sans étape de transposition en droit national

Cela n'est pas sans conséquences pour la classification des JV thérapeutiques. En effet, la règle 11 de l'annexe VIII de ce nouveau règlement indique ce qui suit : « *Les logiciels destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques relèvent de la classe IIa, sauf si ces décisions ont une incidence susceptible de causer :*

- *La mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé d'une personne, auxquels cas ils relèvent de la classe III, ou*
- *Une grave détérioration de l'état de santé d'une personne ou une intervention chirurgicale, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.*

Les logiciels destinés à contrôler des processus physiologiques relèvent de la classe IIa, sauf s'ils sont destinés à contrôler des paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Tous les autres logiciels relèvent de la classe I.»²¹⁷

Un JV thérapeutique est donc susceptible de rentrer dans la catégorie d'un DM de **classe IIa** selon ce nouveau règlement, avec des procédures de marquage plus contraignantes.

La documentation à mettre en place autour du logiciel peut se baser sur la norme IEC 62304. Celle-ci définit 3 classes de sécurité du logiciel, selon la gravité des conséquences d'une défaillance du logiciel :

- Classe A (la moins critique) : Aucune blessure ou atteinte à la santé n'est possible
- Classe B : Une blessure non-grave est possible
- Classe C (la plus critique) : Le décès ou une blessure grave est possible

Plus la criticité est élevée, plus le cycle de vie du logiciel de DM à mettre en œuvre devra être complet.

Nous allons maintenant étudier la manière dont le nouveau règlement européen impacte la mise sur le marché des DM comme les JV thérapeutiques.²¹⁸

²¹⁷ « Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du conseil du du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les 89 directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. [Internet]. [cité 10 juil 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR> ».

²¹⁸ « Répondre aux exigences de la norme IEC 62304 - ISIT ».

iii. Modifications réglementaires induites par le RE 2017/745

1. Traçabilité

Un nouveau processus d'identification des DM est mis en place, avec ce que l'on nomme « Identifiant Unique des Dispositifs » (**IUD**). Il s'agit d'une série unique de chiffres ou de lettres, créée selon des normes internationalement acceptées d'identification et de codification de dispositifs, afin de permettre l'identification formelle de dispositifs donnés sur le marché. L'IUD se compose de deux parties :

- un identifiant «dispositif» (IUD-ID), propre à un fabricant et à un dispositif, qui donne accès aux informations prévues à l'annexe VI, partie B
- un identifiant «production» (IUD-IP), qui identifie l'unité de production du dispositif et, le cas échéant, les dispositifs conditionnés, comme indiqué à l'annexe VI, partie C

Le système IUD devrait s'appliquer à tous les dispositifs mis sur le marché, à l'exception des dispositifs sur mesure. Il doit être apposé sur l'étiquette du dispositif ou sur son conditionnement. En outre, le règlement demande à ce que cet identifiant soit disponible sur un écran aisément accessible pour l'utilisateur sous la forme d'un texte clair et aisément lisible, par exemple dans un fichier "en savoir plus" ou sur la page d'accueil.

L'IUD permet une traçabilité des dispositifs fondé sur des lignes directrices internationales. Ce système vise à accroître l'effectivité des activités de sécurité des dispositifs après commercialisation, grâce à une meilleure notification des incidents, à des mesures correctives de sécurité ciblées et à un meilleur contrôle par les autorités compétentes. Il devrait également contribuer à réduire le nombre d'erreurs médicales et à lutter contre la falsification de dispositifs. Enfin, cela devrait améliorer les politiques d'achat et d'élimination des déchets ainsi que la gestion des stocks.

2. Gestion des risques et évaluations cliniques

Concernant la gestion des risques, la nouvelle réglementation impose la mise à jour régulière des procédures du fabricant et de la documentation. De nouvelles exigences entrent en vigueur. Par exemple, dans la norme ISO 14971, le fabricant avait le choix des informations à fournir aux utilisateurs concernant les risques résiduels ; tandis que le nouveau règlement demande d'indiquer tous les risques résiduels (Annexe I.I.4). En outre, afin de garantir un rapport bénéfices/risques favorable, ce nouveau règlement accorde une importance capitale aux évaluations cliniques, ces dernières devant fournir le niveau de preuve suffisant pour garantir les bénéfices et la maîtrise des risques.

Aussi, les dispositifs doivent désormais faire l'objet d'une **surveillance après commercialisation** (SAC) ainsi que d'une **surveillance clinique après commercialisation** (SCAC). Ce plan de surveillance vise à collecter, enregistrer et analyser, de façon active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les **performances** et la **sécurité** d'un dispositif pendant toute sa durée de vie. Au vu des conclusions des rapports d'analyse, des mesures correctives et préventives pourront être appliquées, avec mise en place d'un suivi. Tout incident (grave ou non) peut faire l'objet de cette surveillance, ainsi que toute

information fournie par les utilisateurs, ou encore les informations publiques concernant des DM similaires (conformément aux articles 83, 84 et à l'Annexe III du Règlement 2017/745).

Le SCAC est décrit dans la partie B de l'annexe XIV comme suit : « *le SCAC s'entend comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique visée à l'article 61 et à la partie A de la présente annexe et il s'inscrit dans le plan de surveillance après commercialisation établi par le fabricant.* » Ainsi, le fabricant doit collecter et évaluer les données cliniques sur l'utilisation chez l'Homme d'un dispositif portant le marquage CE. L'objectif est de confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du dispositif, d'assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets. Cela permet d'identifier les effets indésirables jusqu'alors inconnus et de surveiller ces effets et les contre-indications. Grâce à ces données, le caractère acceptable de la balance bénéfiques/risques doit toujours pouvoir être garanti. Enfin, le plan SCAC permet d'identifier toute mauvaise utilisation du dispositif.²¹⁹

iv. Dossier de marquage CE

Afin d'être agréé en tant que DM de classe I, le dossier de marquage CE doit être créé dès le début du projet. Par la suite, il sera nécessaire de le tenir à jour tout au long de la vie du dispositif. Plusieurs documents le composent :

- La description générale du produit
- La notice d'utilisation
- L'analyse des données cliniques
- Le plan de développement du logiciel
- Le dossier de gestion des risques

La **description générale du produit** est un document qui vise à faciliter la compréhension du dossier technique, pour s'assurer que tous les lecteurs comprennent les différents éléments de langage utilisés.

Aussi, tout dispositif médical doit être livré avec une **notice d'utilisation**, conformément à la réglementation. Elle doit être rédigée dans la langue requise par le pays dans lequel il est distribué et contient plusieurs éléments, selon les recommandations de l'ANSM :

- Les informations figurant sur l'étiquette (nom du produit, nom fabricant, ...)
- Le manuel d'installation du dispositif
- La procédure d'utilisation (pour les patients et les professionnels de santé)
- La description des différents réglages d'utilisation
- Les indications et contre-indications du DM
- Les mises en garde et les précautions d'utilisation

²¹⁹ « Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les 89 directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. [Internet]. [cité 10 juil 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR> ».

- Une description des bénéfices cliniques escomptés
- Tout risque résiduel et effets secondaires indésirables liés au DM
- Une mention indiquant que tout incident grave survenu en lien avec le dispositif doit faire l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi
- La date de la dernière révision de la notice.²²⁰

Le **dossier de gestion de risques** est défini par la norme ISO 14971 comme contenant l'ensemble des documents produits par la gestion de risques. Cette norme décrit un processus permettant aux fabricants de gérer les risques associés à un DM. Le rapport émis suite à l'analyse de risques évalue chaque risque ainsi que le risque résiduel, et met en évidence les caractéristiques du DM qui pourraient impacter la sécurité de l'utilisateur, l'évaluation de chaque risque, et l'évaluation de chaque risque résiduel.²²¹

La méthodologie recommandée par l'ISO 14971 vise à identifier les risques et à les évaluer afin de déterminer leur acceptabilité. Lorsque le risque est non acceptable, il convient de définir une mesure de maîtrise de ce risque (comme par exemple l'information à l'utilisateur de l'existence du risque de chute lors d'une session d'exergame). Le recours à la balance bénéfices-risques reste essentiel pour l'utilisation d'un DM. Par la suite, il sera nécessaire d'identifier les nouveaux risques (induits ou modifiés par la mesure de maîtrise).

f. Vers une harmonisation internationale des principes d'évaluation clinique des jeux électroniques

i. De la nécessité d'une réglementation plus spécifique

En 2017, la FDA a adopté les guidelines en version draft initialement rédigées par le Forum international des régulateurs de DM (**IMDRF**), forum dont la FDA est membre.²²² Ces guidelines concernent un secteur en plein essor de l'industrie des DM : le logiciel en tant que dispositif médical (**Software as a Medical Device** ou **SaMD**). En effet, de nombreux logiciels et applications axés sur la santé émergent, dont les JV thérapeutiques. Ces SaMD tombent dans une zone grise de la réglementation, puisqu'ils ne sont ni des DM traditionnels ni des logiciels à visée purement divertissante.

En effet, la FDA considère ces dispositifs plutôt uniques dans le fait que les SaMD n'affectent pas directement le patient, ou n'ont pas de contact avec lui. Ils fonctionnent dans un environnement sociotechnique complexe. De plus, comme ils sont hautement connectés et interactifs, des changements fréquents et des modifications peuvent être mis en place plus rapidement et plus efficacement. Ainsi, bien que de nombreuses directives de conformité applicables aux DM soient toujours valables pour les SaMD, ces derniers constituent un

²²⁰ « Exigences essentielles pour les Dispositifs Médicaux ».

²²¹ 14:00-17:00, « ISO 14971 ».

²²² Health, « Software as a Medical Device (SaMD) ».

format technologique dynamique et connecté en temps-réel, avec lequel les organismes de réglementation doivent composer.

Les SaMD revêtent un caractère spécifique en tant que DM. A ce propos, il est également intéressant de noter que les entreprises qui développent les JV thérapeutiques ne sont pas nécessairement des entreprises traditionnelles de DM. Ainsi, grâce aux recommandations adoptées par la FDA, les développeurs peuvent se baser sur un système de gestion de la qualité électronique robuste pour s'assurer que le développement est aligné sur la réglementation.

Concernant les aspects spécifiques pour les SaMD par rapport aux DM classiques, la FDA souhaite tendre vers une plus grande flexibilité des directives futures. En effet, les produits de santé numériques nécessitent des mises à jour et des évolutions permanentes. Ainsi, il importe que l'approche réglementaire de ces produits de santé n'entrave pas leur innovation mais puisse au contraire la favoriser. Il s'agit d'être capable de tenir compte de la nature de la technologie, de sa promesse clinique, de l'interface utilisateur et du cycle court de commercialisation des nouveaux produits.

Ainsi, ces guidelines se voient comme une aide pour les développeurs, afin qu'ils puissent commercialiser leurs produits plus efficacement tout en assurant sécurité, efficacité et performance du dispositif. Elles devraient être applicables aux concepteurs de SaMD **dans le monde entier**.²²³

ii. Apport des recommandations en termes d'évaluation clinique des SaMD

Pour la FDA, le processus d'évaluation clinique mené pendant le cycle de vie du produit fait partie intégrante du système de gestion de la qualité. Il incombe alors aux développeurs qui codent les SaMD d'évaluer et d'analyser ces données cliniques. Les guidelines apportent également des recommandations sur les méthodes d'évaluation clinique et le niveau de preuve clinique nécessaire pour encourager l'utilisation d'un SaMD donné en fonction de sa catégorisation des risques.

Selon les recommandations, un type de preuve clinique adéquat est obtenu via trois leviers, dont la méthodologie est explicitée dans les recommandations :

- **La validité analytique**, c'est-à-dire la capacité du SaMD à générer de façon fiable les résultats attendus à partir des données d'entrée
- **La validité scientifique**, qui établit avec quelle précision les résultats du SaMD est en corrélation avec son utilisation prévue
- **La performance clinique**, qui traduit la capacité du SaMD à produire un résultat cliniquement significatif

²²³ Health.

Cette ébauche de guidelines sur les SaMD vise à garantir que les principes d'évaluation clinique soient cohérents par rapport aux autres DM selon une approche basée sur les risques, qui tient compte des qualités uniques de ces produits, dont l'utilisation est croissante. Les méthodes d'**évaluation clinique «continue»** et d'**évolution potentielle** y sont également décrites. Ces recommandations sont donc tout à fait bienvenues afin d'évaluer les rapports bénéfiques/risques des SaMD et visent à harmoniser la réglementation au niveau international concernant cette catégorie particulière de produits. ²²⁴

Conclusion

Les jeux électroniques constituent actuellement une voie thérapeutique en plein essor. Bien que cette thèse ne puisse être exhaustive, il existe aujourd'hui une pléthore de jeux qui ont pu être testés dans de nombreuses pathologies. Nous en avons vu quelques-unes au travers de la rééducation physique, des maladies neurodégénératives ou encore de la dyslexie. Mais les jeux peuvent exercer leur potentiel thérapeutique dans d'autres domaines tels que l'amblyopie ou dans le cadre d'une phobie, via une thérapie d'exposition à la réalité virtuelle par exemple.

Comme nous l'avons constaté, les JV thérapeutiques agissent toujours par modulation de la **NP**, grâce à des mécaniques riches et variées. Ils visent également à faire ressentir au patient des **émotions positives**, et lui font prendre conscience de ses capacités préservées, lui permettant de les optimiser et ainsi de se sentir valorisé. Cela est d'une importance capitale pour sa **motivation**, qualité essentielle pour favoriser la NP ; car si l'intérêt du sujet envers le jeu augmente, il y est davantage réceptif. Dans le cadre d'une rééducation physique ou d'une neuro-dégénérescence, les JV thérapeutiques peuvent également chercher à améliorer la fonction cardio-vasculaire et le système musculo-squelettique, l'activité physique favorisant la NP.

Il convient pour chaque trouble à traiter de développer un jeu électronique adéquat, afin que le patient en retire les meilleurs bénéfices possibles. Pour cela, le design et le gameplay doivent avoir été mûrement pensés en amont, en considérant la population cible (pédiatrie, handicap moteur...) et l'état des recherches en santé sur la pathologie concernée et ses traitements. Les JV thérapeutiques ont cela de pratique qu'ils peuvent adapter, en version numériques, des tests ou des exercices déjà utilisés en santé IRL (*in real life*), ce qui les rend ludiques et stimulants grâce à un feedback immédiat qui entretient le « circuit de la récompense ». Développeurs de JV et professionnels de santé sont ainsi conviés à travailler de concert afin d'octroyer un potentiel thérapeutique optimal à ces dispositifs.

Il s'agit également pour les développeurs d'être en mesure de proposer des jeux électroniques validés cliniquement. Comme ils rentrent dans la définition des DM actifs de long terme, le marquage CE constitue un processus de certification indispensable. Dans le dossier à

²²⁴ « Software as a Medical Device (SaMD) ».

constituer, la partie **évaluation des données cliniques** porte sur l'analyse critique de la littérature scientifique et sur l'évaluation des résultats en recherche clinique pour d'autres DM similaires. Elle comprend aussi les mises à jour lors de la surveillance après commercialisation. Cette surveillance permet de garantir un **rapport bénéfices/risques** toujours favorable. Les études cliniques, effectuées en vue du dossier de marquage et après commercialisation, sont donc le fondement de la mise à disposition des JV thérapeutiques pour les patients.

Le fabricant doit, par des efforts réguliers basés sur une démarche qualité exemplaire, se conformer à la **règlementation des DM**, avec la possibilité de se référer à des **normes internationales**. Cependant, rappelons que les jeux électroniques thérapeutiques ont aussi leurs propres spécificités. Ils sont technologiquement dynamiques et d'évolution rapide, c'est pourquoi les recommandations publiées par la FDA constituent une aide précieuse sur laquelle les fabricants du monde entier peuvent s'appuyer. Un autre point réglementaire important concerne la **protection des données** à caractère personnel. Dans le cas de jeux vidéo thérapeutiques accessibles via une plateforme en ligne (Fast Forwords, GraphoGame, X-Torp...), le fabriquant doit déployer tous les efforts nécessaires au respect cette réglementation, et ce dès la conception du projet.

A ce jour, de nombreux jeux sont d'ores-et-déjà accessibles aux patients. Certains sont **gratuits** (GraphoGame). D'autres offrent la possibilité d'être rattaché et **suivi par un professionnel de santé**. C'est ce que propose la plateforme Curapy (X-Torp, TOAP Run) pour la somme de **dix euros par mois**. Car l'accompagnement par un professionnel de santé est un facteur motivant pour le patient et favorise sa **compliance**. Sur ce point, il est d'ailleurs possible de jouer sur plusieurs leviers : la **nouveauté**, grâce aux mises à jour, une composante aléatoire adéquate, la variété des jeux proposés (comme avec le dispositif de la BBG), et un niveau adapté au patient et à sa pathologie avec une **difficulté modulable** en fonction des scores obtenus... Les possibilités sont multiples et les mises à jour de logiciel s'avèrent simples à mettre en place lorsqu'elles sont nécessaires.

En encourageant, voire en prescrivant ce genre de solution thérapeutique, les professionnels de santé participeront à la démocratisation de ces dispositifs. Un objectif poursuivi par les fabricants comme la société Genius Healthcare, serait qu'ils puissent être employés à domicile, mais aussi dans les centres de rééducation, ou même en EHPAD.²²⁵ D'ailleurs, les JV thérapeutiques commencent à être reconnus par les autorités de santé : le 15 juin 2020, la FDA a accordé une **autorisation de mise sur le marché** pour EndeavorRx. Il s'agit d'un JV à **prescription médicale obligatoire** développé par Akili Interactive, disponible sur iPad et iPhone et destiné aux enfants âgés de 8 à 12 ans souffrant de TDAH (trouble du déficit de l'attention / hyperactivité). Cette approbation fait suite à sept années d'EC portant sur plus de

²²⁵ Cartier, « Utilisation des jeux vidéos thérapeutiques dans le cadre de maladies neurodégénératives ».

600 enfants au total. Le jeu est prévu pour une utilisation pouvant inclure une thérapie dirigée par un clinicien, des médicaments et/ou des programmes éducatifs.²²⁶

Cette reconnaissance survient à un moment plus qu'opportun. En effet, la pandémie de COVID-19 a déclenché une véritable crise sanitaire, durant laquelle nombre de patients ont dû cesser leur rééducation. Ce type de dispositif pourrait donc solutionner les soucis d'ordre pratique rencontrés dans cette situation, ou lorsqu'il est difficile pour le patient de se déplacer jusqu'à son centre de soins. En outre, le taux de confiance dans les médicaments est variable dans la population en fonction des traitements²²⁷ et cette variabilité est en partie liée à la crainte d'effets indésirables. Il s'agit d'un élément important à prendre en compte car cela peut être à l'origine d'un effet nocebo.

Dans le cadre de la MP par exemple, les taux d'abandon du traitement pharmacologique par les patients en raison des effets secondaires lors d'essais cliniques ont été évalués dans une méta-analyse. Il s'avère que 8,8 % des patients ont éprouvé des effets secondaires tels qu'ils ont interrompu leur traitement. Il s'agissait en réalité d'un placebo.²²⁸ Le JV thérapeutique a aussi son intérêt dans la prise en charge de la MA, puisque les traitements pharmacologiques ne démontrent pas de bénéfice suffisant pour justifier un remboursement (service médical rendu jugé insuffisant). Le JV vient alors pallier aux limites pharmacologiques des médicaments en stimulant les fonctions cognitives du patient.

Ainsi, bien qu'il convienne de tout faire pour regagner la confiance des patients, à travers l'accompagnement et l'écoute, il semble utile d'être en mesure de proposer une **alternative thérapeutique non médicamenteuse** lorsqu'elle existe. Le JV thérapeutique, à l'heure actuelle ne vise cependant pas à se substituer aux thérapies conventionnelles. Dans la stratégie thérapeutique, les jeux électroniques sont plutôt envisagés comme **approche complémentaire** dans les pathologies pouvant s'améliorer via les mécanismes de NP. Le monde étant de plus en plus connecté, l'acceptation et la compréhension de la technologie augmente d'années en années. Ainsi, il semble logique de penser que ce type de DM sera de plus en plus envisageable pour les patients et se démocratisera avec le temps.

²²⁶ Commissioner, « FDA Permits Marketing of First Game-Based Digital Therapeutic to Improve Attention Function in Children with ADHD ».

²²⁷ « 8 Français sur 10 ont confiance dans les médicaments ».

²²⁸ Stathis et al., « Nocebo as a Potential Confounding Factor in Clinical Trials for Parkinson's Disease Treatment ».

BIBLIOGRAPHIE

« 8 Français sur 10 ont confiance dans les médicaments ». Consulté le 30 juillet 2021. <https://www.leem.org/presse/8-francais-sur-10-ont-confiance-dans-les-medicaments>.

« IEC 62304:2006 ». ISO. Consulté le 8 juillet 2021. <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/03/84/38421.html>.

« ISO 13485:2016 ». ISO. Consulté le 8 juillet 2021. <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/05/97/59752.html>.

« ISO 14971:2019 ». ISO. Consulté le 8 juillet 2021. <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/07/27/72704.html>.

« ISO 15223-1:2016 ». ISO. Consulté le 8 juillet 2021. <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/06/90/69081.html>.

« 2018 Video Game Industry Statistics, Trends & Data - The Ultimate List », 15 mai 2018. <https://www.wepc.com/news/video-game-statistics/>.

Afflon. « Sur l'échelle de la ludicité. Création et gamification ». *Hermes, La Revue* n° 62, no 1 (2012): 41-47.

Altena, Ellemarije, Hugo Vrenken, Ysbrand D. Van Der Werf, Odile A. van den Heuvel, et Eus J. W. Van Someren. « Reduced Orbitofrontal and Parietal Gray Matter in Chronic Insomnia: A Voxel-Based Morphometric Study ». *Biological Psychiatry* 67, no 2 (15 janvier 2010): 182-85. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.003>.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association, 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.

Article - « Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». Consulté le 8 octobre 2020. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_1.html.

Audiffren, Michel, Nathalie André, et Cédric Albinet. « Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors : bilan et perspectives ». *Revue de neuropsychologie, neurosciences cognitives et cliniques* 3, no 4 (2011): 207. <https://doi.org/10.3917/rne.034.0207>.

« AVC et outils thérapeutiques | Thérapie Miroir ». Consulté le 7 septembre 2020. <https://therapiemiroir.com/avc-et-outils-therapeutiques/>.

Bains, Jaideep S., et Stéphane H. R. Oliet. « Glia: They Make Your Memories Stick! » *Trends in Neurosciences* 30, no 8 (août 2007): 417-24. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.007>.

Barberger-Gateau, Pascale, Luc Letenneur, Valérie Deschamps, Karine Pérès, Jean-François Dartigues, et Serge Renaud. « Fish, meat, and risk of dementia: cohort study ». *BMJ : British Medical Journal* 325, no 7370 (26 octobre 2002): 932-33.

Bargeron, Augusta H., et Julia M. Hormes. « Psychosocial Correlates of Internet Gaming Disorder: Psychopathology, Life Satisfaction, and Impulsivity ». *Computers in Human Behavior* 68 (1 mars 2017): 388-94. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.11.029>.

Bella, Simone Dalla, Charles-Etienne Benoit, Nicolas Farrugia, Michael Schwartz, et Sonja A. Kotz. « Effects of Musically Cued Gait Training in Parkinson's Disease: Beyond a Motor Benefit ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1337 (mars 2015): 77-85. <https://doi.org/10.1111/nyas.12651>.

Benoit, Charles-Etienne, Simone Dalla Bella, Nicolas Farrugia, Hellmuth Obrig, Stefan Mainka, et Sonja A. Kotz. « Musically Cued Gait-Training Improves Both Perceptual and Motor Timing in Parkinson's Disease ». *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (2014). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00494>.

Ben-Sadoun, Grégory, Guillaume Sacco, Valeria Manera, Jérémy Bourgeois, Alexandra König, Pierre Foulon, Baptiste Fosty, François Bremond, Fabienne d'Arripe-Longueville, et Philippe Robert. « Physical and Cognitive Stimulation Using an Exergame in Subjects with Normal Aging, Mild and Moderate Cognitive Impairment ». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 53, no 4 (30 juin 2016): 1299-1314. <https://doi.org/10.3233/JAD-160268>.

« B.F. Skinner | Operant Conditioning | Simply Psychology ». Consulté le 9 juin 2020. <https://www.simplypsychology.org/operant-conditioning.html>.

Borgwardt, S., F. Hammann, K. Scheffler, M. Kreuter, J. Drewe, et C. Beglinger. « Neural Effects of Green Tea Extract on Dorsolateral Prefrontal Cortex ». *European Journal of Clinical Nutrition* 66, no 11 (novembre 2012): 1187-92. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.105>.

Brinke, Lisanne F. ten, Niousha Bolandzadeh, Lindsay S. Nagamatsu, Chun Liang Hsu, Jennifer C. Davis, Karim Miran-Khan, et Teresa Liu-Ambrose. « Aerobic Exercise Increases Hippocampal Volume in Older Women with Probable Mild Cognitive Impairment: A 6-Month Randomized Controlled Trial ». *British journal of sports medicine* 49, no 4 (février 2015): 248-54. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093184>.

Burdea, Grigore C., Namrata Grampurohit, Nam Kim, Kevin Polistico, Ashwin Kadaru, Simcha Pollack, Mooyeon Oh-Park, et al. « Feasibility of Integrative Games and Novel Therapeutic Game Controller for Telerehabilitation of Individuals Chronic Post-Stroke Living in the Community ». *Topics in Stroke Rehabilitation* 27, no 5 (juillet 2020): 321-36. <https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1701178>.

Burdea, Grigore, Nam Kim, Kevin Polistico, Ashwin Kadaru, Namrata Grampurohit, Doru Roll, et Frank Damiani. « Assistive game controller for artificial intelligence-enhanced telerehabilitation post-stroke ». *Assistive Technology* 0, no 0 (10 juin 2019): 1-12. <https://doi.org/10.1080/10400435.2019.1593260>.

Burdea, Grigore, Nam Kim, Kevin Polistico, Ashwin Kadaru, Doru Roll, et Namrata Grampurohit. Novel integrative rehabilitation system for the upper extremity: Design and usability evaluation, 2021. <https://doi.org/10.1177/20556683211012885>.

Cartier. « Utilisation des jeux vidéo thérapeutiques dans le cadre de maladies neurodégénératives : aspects réglementaires et cliniques », 15 février 2019, 96.

Caspi, Avshalom, Ahmad R. Hariri, Andrew Holmes, Rudolf Uher, et Terrie E. Moffitt. « Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits ». *The American Journal of Psychiatry* 167, no 5 (mai 2010): 509-27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>.

« Ce qu'il faut savoir sur l'analyse d'impact relative à la protection des données (AIPD) | CNIL ». Consulté le 23 janvier 2021. <https://www.cnil.fr/fr/ce-quil-faut-savoir-sur-lanalyse-dimpact-relative-la-protection-des-donnees-aipd>.

Charlton, John P. « A factor-analytic investigation of computer “addiction” and engagement. » *British journal of psychology* 93, no Pt (2002): 329-44. <https://doi.org/10.1348/000712602760146242>.

« Chedoke Arm and Hand Activity Inventory (CAHAI) – Strokengine ». Consulté le 24 juin 2021. <https://strokengine.ca/en/assessments/chedoke-arm-and-hand-activity-inventory-cahai/>.

Chelini, Gabriele, Harry Pantazopoulos, Peter Durning, et Sabina Berretta. « The tetrapartite synapse: a key concept in the pathophysiology of schizophrenia ». *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 50 (avril 2018): 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.02.003>.

Chou, Yuan-Hwa, Bang-Hung Yang, Ju-Wei Hsu, Shyh-Jen Wang, Chun-Lung Lin, Kai-Lin Huang, Alice Chien Chang, et Shin-Min Lee. « Effects of Video Game Playing on Cerebral Blood Flow in Young Adults: A SPECT Study ». *Psychiatry Research* 212, no 1 (30 avril 2013): 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.10.002>.

Cirelli, Chiara, Reto Huber, Anupama Gopalakrishnan, Teresa L. Southard, et Giulio Tononi. « Locus Ceruleus Control of Slow-Wave Homeostasis ». *The Journal of Neuroscience* 25, no 18 (4 mai 2005): 4503-11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4845-04.2005>.

Cochen De Cock, V., D. G. Dotov, P. Ihalainen, V. Bégel, F. Galtier, C. Lebrun, M. C. Picot, et al. « Rhythmic abilities and musical training in Parkinson’s disease: do they help? » *NPJ Parkinson’s Disease* 4 (23 mars 2018). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0043-7>.

Code général des impôts - Article 220 terdecies, 220 terdecies Code général des impôts § (s. d.). Consulté le 12 avril 2020.

Commissioner, Office of the. « FDA Permits Marketing of First Game-Based Digital Therapeutic to Improve Attention Function in Children with ADHD ». FDA. FDA, 17 juin 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-game-based-digital-therapeutic-improve-attention-function-children-adhd>.

« Comprendre le RGPD | CNIL ». Consulté le 17 janvier 2021. <https://www.cnil.fr/fr/comprendre-le-rgpd>.

Salle de presse | Inserm. « Conduites addictives chez les adolescents – Une expertise collective de l’Inserm », 6 février 2014. <https://presse.inserm.fr/conduites-addictives-chez-les-adolescents-une-expertise-collective-de-linserm/11035/>.

Conklin, Sarah M., Peter J. Gianaros, Sarah M. Brown, Jeffrey K. Yao, Ahmad R. Hariri, Stephen B. Manuck, et Matthew F. Muldoon. « Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Intake Is Associated Positively with Corticolimbic Gray Matter Volume in Healthy Adults ». *Neuroscience Letters* 421, no 3 (29 juin 2007): 209-12. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.086>.

Cowansage, Kiriana K., Joseph E. LeDoux, et Marie-H. Monfils. « Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity ». *Current Molecular Pharmacology* 3, no 1 (janvier 2010): 12-29. <https://doi.org/10.2174/1874467211003010012>.

Cox, Katherine HM, Andrew Pipingas, et Andrew B Scholey. « Investigation of the Effects of Solid Lipid Curcumin on Cognition and Mood in a Healthy Older Population ». *Journal of Psychopharmacology* 29, no 5 (1 mai 2015): 642-51. <https://doi.org/10.1177/0269881114552744>.

Science & research news | Frontiers. « Dancing Can Reverse the Signs of Aging in the Brain », 29 août 2017. <https://blog.frontiersin.org/2017/08/29/dancing-can-reverse-the-signs-of-aging-in-the-brain/>.

Réalité-Virtuelle.com. « Définition : Qu’est-ce que la réalité virtuelle ? » Consulté le 31 mai 2021. <https://www.realite-virtuelle.com/definition-realite-virtuelle/>.

Demers, Marika, Ophélie Martinie, Carolee Winstein, et Maxime T. Robert. « Active Video Games and Low-Cost Virtual Reality: An Ideal Therapeutic Modality for Children With Physical Disabilities During a Global Pandemic ». *Frontiers in Neurology* 11 (2020). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601898>.

DGOS. « La maladie d’Alzheimer ». Ministère des Solidarités et de la Santé, 13 mars 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>.

Dieterich, Daniela C., et Michael R. Kreutz. « Proteomics of the Synapse – A Quantitative Approach to Neuronal Plasticity ». *Molecular & Cellular Proteomics : MCP* 15, no 2 (février 2016): 368-81. <https://doi.org/10.1074/mcp.R115.051482>.

Ding, Jie, Gang Fu, Yan Zhao, Zhenyong Cheng, Yang Chen, Bo Zhao, Wei He, et Lian-Jun Guo. « EGCG Ameliorates the Suppression of Long-Term Potentiation Induced by Ischemia at the Schaffer Collateral-CA1 Synapse in the Rat ». *Cellular and Molecular Neurobiology* 32, no 2 (mars 2012): 267-77. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9758-2>.

Journal officiel n° L 169 du 12/07/1993 p. 0001 - 0043; édition spéciale finnoise: chapitre 13 tome 24 p. 0085 ; édition spéciale suédoise: chapitre 13 tome 24 p. 0085 ; « Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux ». Consulté le 23

janvier 2021. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31993L0042&from=FR>.

« DM et DMIA - Principaux textes législatifs et réglementaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Consulté le 24 janvier 2021. [https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-et-DMIA-Principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-et-DMIA-Principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires/(offset)/4).

Erickson, Kirk I., Michelle W. Voss, Ruchika Shaurya Prakash, Chandramallika Basak, Amanda Szabo, Laura Chaddock, Jennifer S. Kim, et al. « Exercise training increases size of hippocampus and improves memory ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, no 7 (15 février 2011): 3017-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>.

Eriksson, Peter S., Ekaterina Perfilieva, Thomas Björk-Eriksson, Ann-Marie Alborn, Claes Nordborg, Daniel A. Peterson, et Fred H. Gage. « Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus ». *Nature Medicine* 4, no 11 (novembre 1998): 1313-17. <https://doi.org/10.1038/3305>.

« Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields. - PubMed - NCBI ». Consulté le 24 avril 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15079864>.

Qualitiso. « Exigences essentielles pour les Dispositifs Médicaux », 27 janvier 2015. <https://www.qualitiso.com/exigences-essentielles-dispositifs-medicaux/>.

Faini, Giulia, Andrea Aguirre, Silvia Landi, Didi Lamers, Tommaso Pizzorusso, Gian Michele Ratto, Charlotte Deleuze, et Alberto Bacci. « Perineuronal Nets Control Visual Input via Thalamic Recruitment of Cortical PV Interneurons ». *eLife* 7 (2018). <https://doi.org/10.7554/eLife.41520>.

Scientific Learning. « Fast ForWord Overview, Scientific Learning Corporation - <https://www.scilearn.com/Program> - Consulté Le 12 Juil 2021 ». Consulté le 12 juillet 2021. <https://www.scilearn.com/program/>.

Feng, Wendy, Danielle E. Ramo, Steven R. Chan, et James A. Bourgeois. « Internet Gaming Disorder: Trends in Prevalence 1998-2016 ». *Addictive Behaviors* 75 (2017): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.06.010>.

Fenichel, Otto. *The Psychoanalytic Theory of Neurosis*. Routledge, 2014. <https://doi.org/10.4324/9780203754436>.

Figurov, A., L. D. Pozzo-Miller, P. Olafsson, T. Wang, et B. Lu. « Regulation of Synaptic Responses to High-Frequency Stimulation and LTP by Neurotrophins in the Hippocampus ». *Nature* 381, no 6584 (20 juin 1996): 706-9. <https://doi.org/10.1038/381706a0>.

Finn, Emily S., Xilin Shen, John M. Holahan, Dustin Scheinost, Cheryl Lacadie, Xenophon Papademetris, Sally E. Shaywitz, Bennett A. Shaywitz, et R. Todd Constable. « Disruption of Functional Networks in Dyslexia: A Whole-Brain, Data-Driven Analysis of Connectivity ».

Biological Psychiatry 76, no 5 (2014): 397-404.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.031>.

Flaugnacco, Elena, Luisa Lopez, Chiara Terribili, Marcella Montico, Stefania Zoia, et Daniele Schön. « Music Training Increases Phonological Awareness and Reading Skills in Developmental Dyslexia: A Randomized Control Trial ». *PloS One* 10, no 9 (2015): e0138715.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138715>.

Fletcher, Mark A., Kathy A. Low, Rachel Boyd, Benjamin Zimmerman, Brian A. Gordon, Chin H. Tan, Nils Schneider-Garces, Bradley P. Sutton, Gabriele Gratton, et Monica Fabiani. « Comparing Aging and Fitness Effects on Brain Anatomy ». *Frontiers in Human Neuroscience* 10 (2016). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00286>.

Ford MP, Malone LA, Nyikos I, Yelisetty R, Bickel CS. « Gait training with progressive external auditory cueing in persons with Parkinson's disease.» *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1255–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.04.012>. - Consulté le 3 mars 2021.

Franceschini, Sandro, et Sara Bertoni. « Improving Action Video Games Abilities Increases the Phonological Decoding Speed and Phonological Short-Term Memory in Children with Developmental Dyslexia ». *Neuropsychologia* 130 (juillet 2019): 100-106.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.023>.

« Fréquence | Fondation pour la Recherche sur les AVC ». Consulté le 3 septembre 2020.
<http://www.fondation-recherche-avc.org/fr%C3%A9quence>.

Fugl-Meyer, A. R., L. Jääskö, I. Leyman, S. Olsson, et S. Steglind. « The Post-Stroke Hemiplegic Patient. 1. a Method for Evaluation of Physical Performance ». *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 7, no 1 (1975): 13-31.

Gao, Zhengliang, Kerstin Ure, Jessica L Ables, Diane C Lagace, Klaus-Armin Nave, Sandra Goebbels, Amelia J Eisch, et Jenny Hsieh. « Neurod1 is essential for the survival and maturation of adult-born neurons ». *Nature Neuroscience* 12, no 9 (septembre 2009): 1090-92. <https://doi.org/10.1038/nn.2385>.

Gavett, Brandon E. « Neuropsychological Assessment Battery ». In *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, édité par Jeffrey S. Kreutzer, John DeLuca, et Bruce Caplan, 1761-65. New York, NY: Springer, 2011. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_2250.

Goodman, Aviel. « Addiction: Definition and Implications ». *British Journal of Addiction* 85, no 11 (1990): 1403-8. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1990.tb01620.x>.

« GraphoGame Français - Apps on Google Play ». Consulté le 12 juillet 2021.
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.graphogroup.GGFrenchFree&hl=en&gl=US>.

Griffiths, M. D., et N. Hunt. « Dependence on Computer Games by Adolescents ». *Psychological Reports* 82, no 2 (avril 1998): 475-80.
<https://doi.org/10.2466/pr0.1998.82.2.475>.

Gros Lambert, Marine, et Bénédicte F. Py. « NLRP3, un inflammasome sous contrôle ». *médecine/sciences* 34, no 1 (1 janvier 2018): 47-53. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183401013>.

Gulyaeva, N. V. « Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe ». *Biochemistry. Biokhimiia* 82, no 3 (mars 2017): 237-42. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>.

Han, Doug Hyun, Jun Won Hwang, et Perry F. Renshaw. « Bupropion sustained release treatment decreases craving for video games and cue-induced brain activity in patients with Internet video game addiction. » *Experimental and clinical psychopharmacology* 18, no 4 (2010): 297-304. <https://doi.org/10.1037/a0020023>.

Haque, Abdul M., Michio Hashimoto, Masanori Katakura, Yoko Tanabe, Yukihiko Hara, et Osamu Shido. « Long-Term Administration of Green Tea Catechins Improves Spatial Cognition Learning Ability in Rats ». *The Journal of Nutrition* 136, no 4 (avril 2006): 1043-47. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1043>.

« HAS - Accident vasculaire cérébral Pertinence des parcours de rééducation/réadaptation après la phase initiale de l'AVC ». Consulté le 3 septembre 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2972905/fr/accident-vasculaire-cerebral-pertinence-des-parcours-de-reeducation/readaptation-apres-la-phase-initiale-de-l-avc

« HAS - Guide parcours de soins Parkinson ». Consulté le 8 octobre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf.

« HAS Guide parcours de santé : Comment améliorer le parcours de santé d'un enfant avec troubles spécifiques du langage et des apprentissages ? », 2017, 61.

Health, Center for Devices and Radiological. « Software as a Medical Device (SAMd): Clinical Evaluation ». U.S. Food and Drug Administration. FDA, 3 février 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/software-medical-device-samd-clinical-evaluation>.

Hebb, « The Organization of Behavior A Neuropsychological Theory ». Consulté le 14 avril 2020. https://pure.mpg.de/rest/items/item_2346268/component/file_2346267/content.

Henry, Mathilde S., Louis Gendron, Marie-Eve Tremblay, et Guy Drolet. « Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience ». *Review Article. Neural Plasticity*. Hindawi, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1546125>.

Hertzog, Christopher, Arthur F. Kramer, Robert S. Wilson, et Ulman Lindenberger. « Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? » *Psychological Science in the Public Interest: A Journal of the American Psychological Society* 9, no 1 (octobre 2008): 1-65. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x>.

Homberg, Judith R., et Klaus-Peter Lesch. « Looking on the Bright Side of Serotonin Transporter Gene Variation ». *Biological Psychiatry* 69, no 6 (15 mars 2011): 513-19. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.024>.

Hsu, Shang Hwa, Ming-Hui Wen, et Muh-Cherng Wu. « Exploring User Experiences as Predictors of MMORPG Addiction ». *Computers & Education* 53, no 3 (1 novembre 2009): 990-99. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2009.05.016>.

Hubel, D. H., et T. N. Wiesel. « Brain Mechanisms of Vision ». *Scientific American* 241, no 3 (septembre 1979): 150-62. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0979-150>.

Iaria, Giuseppe, Michael Petrides, Alain Dagher, Bruce Pike, et Véronique D. Bohbot. « Cognitive Strategies Dependent on the Hippocampus and Caudate Nucleus in Human Navigation: Variability and Change with Practice ». *The Journal of Neuroscience* 23, no 13 (2 juillet 2003): 5945-52. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-13-05945.2003>.

« In This Issue », [Http://www.Pnas.Org/Lookup/Doi/10.1073/iti0318115](http://www.Pnas.Org/Lookup/Doi/10.1073/iti0318115). *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, no 3 (16 janvier 2018): 433-34. <https://doi.org/10.1073/iti0318115>.

James, William. *The Principles of Psychology*. New York : Holt, 1890. <http://archive.org/details/theprinciplesofp01jameuoft>.

Jang, Jung-Hee, et Young-Joon Surh. « Protective Effect of Resveratrol on Beta-Amyloid-Induced Oxidative PC12 Cell Death ». *Free Radical Biology & Medicine* 34, no 8 (15 avril 2003): 1100-1110. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00062-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00062-5).

Jd, Creswell, Pacilio Le, Lindsay Ek, et Brown Kw. « Brief Mindfulness Meditation Training Alters Psychological and Neuroendocrine Responses to Social Evaluative Stress ». *Psychoneuroendocrinology*. *Psychoneuroendocrinology*, juin 2014. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.007>.

Jenkins, W. M., M. M. Merzenich, M. T. Ochs, T. Allard, et E. Guíc-Robles. « Functional Reorganization of Primary Somatosensory Cortex in Adult Owl Monkeys after Behaviorally Controlled Tactile Stimulation ». *Journal of Neurophysiology* 63, no 1 (janvier 1990): 82-104. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.63.1.82>.

Jevning, Ron, A. F. Wilson, et J. M. Davidson. « Adrenocortical activity during meditation ». *Hormones and Behavior* 10, no 1 (1978): 54-60. [https://doi.org/10.1016/0018-506X\(78\)90024-7](https://doi.org/10.1016/0018-506X(78)90024-7).

Joo, Eun Yeon, Hosung Kim, Sooyeon Suh, et Seung Bong Hong. « Hippocampal Substructural Vulnerability to Sleep Disturbance and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Primary Insomnia: Magnetic Resonance Imaging Morphometry ». *Sleep* 37, no 7 (1 juillet 2014): 1189-98. <https://doi.org/10.5665/sleep.3836>.

Kalmijn, S., L. J. Launer, A. Ott, J. C. Witteman, A. Hofman, et M. M. Breteler. « Dietary Fat Intake and the Risk of Incident Dementia in the Rotterdam Study ». *Annals of Neurology* 42, no 5 (novembre 1997): 776-82. <https://doi.org/10.1002/ana.410420514>.

Kc, Fox, Nijeboer S, Dixon MI, Floman JI, Ellamil M, Rumak Sp, Sedlmeier P, et Christoff K. « Is Meditation Associated With Altered Brain Structure? A Systematic Review and Meta-Analysis of Morphometric Neuroimaging in Meditation Practitioners ». *Neuroscience and biobehavioral reviews*. *Neurosci Biobehav Rev*, juin 2014. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.016>.

Kesse-Guyot, Emmanuelle, Léopold Fezeu, Valentina A. Andreeva, Mathilde Touvier, Augustin Scalbert, Serge Hercberg, et Pilar Galan. « Total and Specific Polyphenol Intakes in Midlife Are Associated with Cognitive Function Measured 13 Years Later ». *The Journal of Nutrition* 142, no 1 (janvier 2012): 76-83. <https://doi.org/10.3945/jn.111.144428>.

Kim, Sun Mi, Doug Hyun Han, Young Sik Lee, et Perry F. Renshaw. « Combined cognitive behavioral therapy and bupropion for the treatment of problematic on-line game play in adolescents with major depressive disorder ». *Computers in Human Behavior* 28, no 5 (2012): 1954-59. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2012.05.015>.

Kuriyama, Shinichi, Atsushi Hozawa, Kaori Ohmori, Taichi Shimazu, Toshifumi Matsui, Satoru Ebihara, Shuichi Awata, Ryoichi Nagatomi, Hiroyuki Arai, et Ichiro Tsuji. « Green Tea Consumption and Cognitive Function: A Cross-Sectional Study from the Tsurugaya Project 1 ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 83, no 2 (février 2006): 355-61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.355>.

« La réalisation de tâches orientées sous thérapie miroir améliore la récupération motrice chez des patients post-AVC hémiparétiques : un essai contrôlé randomisé. | Thérapie Miroir ». Consulté le 11 novembre 2020. <https://therapiemiroir.com/la-realisation-de-taches-orientees-sous-therapie-miroir-ameliore-la-recuperation-motrice-chez-des-patients-post-avc-hemiparetiques-un-essai-controle-randomise/>.

Laver, Kate E., Belinda Lange, Stacey George, Judith E. Deutsch, Gustavo Saposnik, et Maria Crotty. « Virtual Reality for Stroke Rehabilitation ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (20 novembre 2017): CD008349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>.

Lim, I., E. van Wegen, C. de Goede, M. Deutekom, A. Nieuwboer, A. Willems, D. Jones, L. Rochester, et G. Kwakkel. « Effects of External Rhythmical Cueing on Gait in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review ». *Clinical Rehabilitation* 19, no 7 (octobre 2005): 695-713. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr906oa>.

Mandolesi, Laura, Francesca Gelfo, Laura Serra, Simone Montuori, Arianna Polverino, Giuseppe Curcio, et Giuseppe Sorrentino. « Environmental Factors Promoting Neural Plasticity: Insights from Animal and Human Studies ». *Neural Plasticity* 2017 (2017): 7219461. <https://doi.org/10.1155/2017/7219461>.

Martín-Peña, Alfonso, Angel Acebes, José-Rodrigo Rodríguez, Amanda Sorribes, Gonzalo G. de Polavieja, Pedro Fernández-Fúnez, et Alberto Ferrús. « Age-Independent Synaptogenesis by Phosphoinositide 3 Kinase ». *Journal of Neuroscience* 26, no 40 (4 octobre 2006): 10199-208. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1223-06.2006>.

Masson, Elsevier. « Dyslexie de développement ». EM-Consulte. Consulté le 8 août 2020. <https://www.em-consulte.com/article/1272057/dyslexie-de-developpement>.

Mather, Mara, et Carolyn W. Harley. « The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain ». *Trends in cognitive sciences* 20, no 3 (mars 2016): 214-26. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.01.001>.

Matsuzaki, Masanori, Naoki Honkura, Graham C. R. Ellis-Davies, et Haruo Kasai. « Structural Basis of Long-Term Potentiation in Single Dendritic Spines ». *Nature* 429, no 6993 (17 juin 2004): 761-66. <https://doi.org/10.1038/nature02617>.

Mauco, Olivier. « La médiatisation des problématiques de la violence et de l'addiction aux jeux vidéo. Faits divers, dépendance journalistique et pénurie d'approvisionnement en sources ». *Quaderni. Communication, technologies, pouvoir*, no 67 (5 octobre 2008): 19-31. <https://doi.org/10.4000/quaderni.190>.

Maxim, Laura, et Gérard Arnold. « Comment les conflits d'intérêts peuvent influencer la recherche et l'expertise ». *Hermes, La Revue* n° 64, no 3 (2012): 48-59.

Medvedev, A. E., O. A. Buneeva, A. T. Kopylov, O. V. Tikhonova, M. V. Medvedeva, L. N. Nerobkova, I. G. Kapitsa, et V. G. Zgoda. « Brain Mitochondrial Subproteome of Rpn10-Binding Proteins and Its Changes Induced by the Neurotoxin MPTP and the Neuroprotector Isatin ». *Biochemistry. Biokhimiia* 82, no 3 (mars 2017): 330-39. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030117>.

Meunier, Sarah. « Les recherches sur le jeu vidéo en France ». *Revue d'anthropologie des connaissances* Vol. 11, N°3, no 3 (15 septembre 2017): 379-96.

Moisan, Marie-Pierre, et Michel Le Moal. « Le stress dans tous ses états ». *médecine/sciences* 28, no 6-7 (1 juin 2012): 612-17. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286014>.

Ng, Tze-Pin, Lei Feng, Mathew Niti, Ee-Heok Kua, et Keng-Bee Yap. « Tea Consumption and Cognitive Impairment and Decline in Older Chinese Adults ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 88, no 1 (juillet 2008): 224-31. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.1.224>.

Nikolaidis, Aki, Michelle W. Voss, Hyunkyoo Lee, Loan T. K. Vo, et Arthur F. Kramer. « Parietal plasticity after training with a complex video game is associated with individual differences in improvements in an untrained working memory task ». *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (21 mars 2014). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00169>.

Nombela, Cristina, Laura E. Hughes, Adrian M. Owen, et Jessica A. Grahm. « Into the Groove: Can Rhythm Influence Parkinson's Disease? ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37, no 10 (décembre 2013): 2564-70. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.003>.

Nuic, Dijana, Maria Vinti, Carine Karachi, Pierre Foulon, Angèle Van Hamme, et Marie-Laure Welter. « The Feasibility and Positive Effects of a Customised Videogame Rehabilitation Programme for Freezing of Gait and Falls in Parkinson's Disease Patients: A Pilot Study ». *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation* 15, no 1 (10 avril 2018): 31. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0375-x>.

Oei, Adam C., et Michael D. Patterson. « Enhancing Cognition with Video Games: A Multiple Game Training Study ». *PloS One* 8, no 3 (2013): e58546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058546>.

Okello, Edward J., Awatf M. Abadi, et Saad A. Abadi. « Effects of Green and Black Tea Consumption on Brain Wave Activities in Healthy Volunteers as Measured by a Simplified Electroencephalogram (EEG): A Feasibility Study ». *Nutritional Neuroscience* 19, no 5 (juin 2016): 196-205. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000008>.

WHO. « OMS | Trouble du jeu vidéo ». World Health Organization. Consulté le 8 juin 2020. <http://www.who.int/features/qa/gaming-disorder/fr/>.

« Outil PIA : téléchargez et installez le logiciel de la CNIL | CNIL ». Consulté le 23 janvier 2021. <https://www.cnil.fr/fr/outil-pia-telechargez-et-installez-le-logiciel-de-la-cnil>.

Ozok, A. Ant. « SURVEY DESIGN AND IMPLEMENTATION IN HCI ». In *The Human-Computer Interaction Handbook*, 2e éd. CRC Press, 2007.

Pan, Lizheng, Aiguo Song, Simei Wang, et Suolin Duan. « Experimental Study on Upper-Limb Rehabilitation Training of Stroke Patients Based on Adaptive Task Level: A Preliminary Study ». *BioMed Research International* 2019 (2019): 2742595. <https://doi.org/10.1155/2019/2742595>.

Pearson-Fuhrhop, Kristin M., Jeffrey A. Kleim, et Steven C. Cramer. « Brain Plasticity and Genetic Factors ». *Topics in stroke rehabilitation* 16, no 4 (2009): 282-99. <https://doi.org/10.1310/tsr1604-282>.

Peele, Stanton. « L'addiction au xxie siècle ». *Psychotropes* Vol. 15, no 4 (2009): 27-40.

Peretz, Chava, Amos D. Korczyn, Evelyn Shatil, Vered Aharonson, Smadar Birnboim, et Nir Giladi. « Computer-Based, Personalized Cognitive Training versus Classical Computer Games: A Randomized Double-Blind Prospective Trial of Cognitive Stimulation ». *Neuroepidemiology* 36, no 2 (2011): 91-99. <https://doi.org/10.1159/000323950>.

Perrochon, Anaick, Benoit Borel, Dan Istrate, Maxence Compagnat, et Jean-Christophe Daviet. « Exercise-Based Games Interventions at Home in Individuals with a Neurological Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 9 mai 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.04.004>.

Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. Kokmen, et E. G. Tangelos. « Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment ». *International Psychogeriatrics* 9 Suppl 1 (1997): 65-69. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>.

Petrova, Mariya, Margarita Raycheva, Yavor Zhelev, et Latchezar Traykov. « Executive Functions Deficit in Parkinson's Disease with Amnesic Mild Cognitive Impairment ». *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 25, no 5 (août 2010): 455-60. <https://doi.org/10.1177/1533317510370956>.

Phillips, Cristy. « Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging ». *Neural Plasticity* 2017 (2017). <https://doi.org/10.1155/2017/3589271>.

« Publications | GraphoLearn ». Consulté le 12 juillet 2021. <https://info.grapholearn.com/research/publications/>.

Purves, Dale, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel LaMantia, et Léonard White. *Neurosciences*. De Boeck Supérieur, 2019.

Données & RGPD. « Qu'est-ce le Privacy By Design ? », 7 mai 2019. <https://donnees-rgpd.fr/definitions/privacy-by-design/>.

Raisman, G. « Neuronal Plasticity in the Septal Nuclei of the Adult Rat ». *Brain Research* 14, no 1 (juin 1969): 25-48. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(69\)90029-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(69)90029-8).

Raji, Cyrus A., Kirk I. Erickson, Oscar Lopez, Lewis H. Kuller, H. Michael Gach, Paul M. Thompson, Mario Riverol, et James T. Becker. « Regular Fish Consumption and Age-Related Brain Gray Matter Loss ». *American journal of preventive medicine* 47, no 4 (octobre 2014): 444-51. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.05.037>.

Rasmussen, Rune Skovgaard, Ann Østergaard, Pia Kjær, Anja Skerris, Christina Skou, Jane Christoffersen, Line Skou Seest, Mai Bang Poulsen, Finn Rønholt, et Karsten Overgaard. « Stroke Rehabilitation at Home before and after Discharge Reduced Disability and Improved Quality of Life: A Randomised Controlled Trial ». *Clinical Rehabilitation*, 10 mars 2015. <https://doi.org/10.1177/0269215515575165>.

« Règlement européen 2016/679 ». Consulté le 17 janvier 2021. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR>.

« Règlement européen sur la protection des données : ce qui change pour les professionnels | CNIL ». Consulté le 17 janvier 2021. <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-sur-la-protection-des-donnees-ce-qui-change-pour-les-professionnels>.

« Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du conseil du du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les 89 directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. [Internet]. [cité 10 juil 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR> ». Consulté le 10 juillet 2021. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>.

« Répondre aux exigences de la norme IEC 62304 - ISIT ». Consulté le 11 juillet 2021. <https://www.isit.fr/fr/article/iec-62304-repondre-aux-exigences-de-la-norme-de-logiciels-de-dispositif-medical.php>.

« RGPD : points de vigilance | CNIL ». Consulté le 6 juillet 2021. <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-points-de-vigilance>.

Ricciardi, Francesco, et Lucio De Paolis. « A Comprehensive Review of Serious Games in Health Professions ». *International Journal of Computer Games Technology* 2014 (4 août 2014). <https://doi.org/10.1155/2014/787968>.

Rogers, J. H. « Romberg and His Test ». *The Journal of Laryngology & Otology* 94, no 12 (décembre 1980): 1401-4. <https://doi.org/10.1017/S002221510009023X>.

Ronimus, Miia, Janne Kujala, Asko Tolvanen, et Heikki Lyytinen. « Children's Engagement during Digital Game-Based Learning of Reading: The Effects of Time, Rewards, and Challenge ». *Computers & Education* 71 (février 2014): 237-46. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2013.10.008>.

Ryan, Sinéad M., et Yvonne M. Nolan. « Neuroinflammation Negatively Affects Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognition: Can Exercise Compensate? » *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 61 (février 2016): 121-31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.004>.

S, Kühn, et Gallinat J. « Amount of Lifetime Video Gaming Is Positively Associated with Entorhinal, Hippocampal and Occipital Volume. » *Molecular Psychiatry* 19, no 7 (20 août 2013): 842-47. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.100>.

Samir, Djemli. « Action des drogues sur le cerveau », 2019.

Sandro, Franceschini, et Sara Bertoni. « Improving Action Video Games Abilities Increases the Phonological Decoding Speed and Phonological Short-Term Memory in Children with Developmental Dyslexia ». *Neuropsychologia*, 1 novembre 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.023>.

Sangiovanni, Enrico, Paola Brivio, Mario Dell'Agli, et Francesca Calabrese. « Botanicals as Modulators of Neuroplasticity: Focus on BDNF ». *Review Article. Neural Plasticity. Hindawi*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5965371>.

Sardi, Lamyae, Ali Idri, et José Luis Fernández-Alemán. « A systematic review of gamification in e-Health ». *Journal of Biomedical Informatics* 71 (1 juillet 2017): 31-48. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2017.05.011>.

« Serious Game Classification : Hutspiel (1955) ». Consulté le 19 juillet 2020. <http://serious.gameclassification.com/FR/games/14999-Hutspiel-/index.html>.

Shams, Tahireh A., George Foussias, John A. Zawadzki, Victoria S. Marshe, Ishraq Siddiqui, Daniel J. Müller, et Albert H. C. Wong. « The Effects of Video Games on Cognition and Brain Structure: Potential Implications for Neuropsychiatric Disorders ». *Current Psychiatry Reports* 17, no 9 (septembre 2015): 71. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0609-6>.

Shehata, Mohammad, et Kaoru Inokuchi. « Does Autophagy Work in Synaptic Plasticity and Memory? » *Reviews in the Neurosciences* 25, no 4 (2014): 543-57. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0002>.

Sioni, Sasha R., Mary H. Burseson, et Debra A. Bekerian. « Internet Gaming Disorder: Social Phobia and Identifying with Your Virtual Self ». *Computers in Human Behavior* 71 (1 juin 2017): 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.01.044>.

Small, Scott A., Scott A. Schobel, Richard B. Buxton, Menno P. Witter, et Carol A. Barnes. « A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease ». *Nature Reviews. Neuroscience* 12, no 10 (7 septembre 2011): 585-601. <https://doi.org/10.1038/nrn3085>.

« Software as a Medical Device (SaMD): qu'est-ce que c'est ? pourquoi s'y intéresser ? – Apsalys ». Consulté le 19 juillet 2021. <https://apsalys.com/2018/02/08/software-as-a-medical-device-samd-quest-cest-sy-interesser/>.

Soto-Rojas, Luis, Fidel de la Cruz Lopez, Miguel Ontiveros-Torres, Amparo Viramontes-Pintos, Maria Del Carmen Cardenas-Aguayo, Marco Meraz-Rios, Citlaltepelt Salinas-Lara, Benjamín Floran, et José Luna-Muñoz. « Neuroinflammation and Alteration of the Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease », 2015. <https://doi.org/10.5772/60024>.

Stathis, P., M. Smpiliris, S. Konitsiotis, et D. D. Mitsikostas. « Nocebo as a Potential Confounding Factor in Clinical Trials for Parkinson's Disease Treatment: A Meta-Analysis ». *European Journal of Neurology* 20, no 3 (mars 2013): 527-33. <https://doi.org/10.1111/ene.12014>.

« Stratford PW, Binkley, JM, Stratford DM (2001): Development and initial validation of the upper extremity functional index. *Physiotherapy Canada*. 53(4):259-267 », s. d. Consulté le 3 juillet 2021.

Strong, Gemma K., Carole J. Torgerson, David Torgerson, et Charles Hulme. « A Systematic Meta-Analytic Review of Evidence for the Effectiveness of the "Fast ForWord" Language Intervention Program ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 52, no 3 (mars 2011): 224-35. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02329.x>.

« SurveyCoder ». Consulté le 8 juin 2020. <https://do-i-play-too-much-videogames.com/survey/wznn9s7zcy7r/8yr8wul6lop4>.

Tanaka, Satoshi, Hanako Ikeda, Kazumi Kasahara, Ryo Kato, Hiroyuki Tsubomi, Sho K. Sugawara, Makoto Mori, et al. « Larger Right Posterior Parietal Volume in Action Video Game Experts: A Behavioral and Voxel-Based Morphometry (VBM) Study ». *PloS One* 8, no 6 (2013): e66998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066998>.

Tang, Yi-Yuan, Britta K. Hölzel, et Michael I. Posner. « The Neuroscience of Mindfulness Meditation ». *Nature Reviews Neuroscience* 16, no 4 (avril 2015): 213-25. <https://doi.org/10.1038/nrn3916>.

« TOAP Run | Curapy.com ». Consulté le 26 juillet 2021. <https://www.curapy.com/jeux/toap-run/>.

Tordo, Frédéric, et Caroline Binkley. « L'auto-empathie, ou le devenir de l'autrui-en-soi : définition et clinique du virtuel ». *L'Évolution Psychiatrique* 81, no 2 (1 avril 2016): 293-308. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2014.02.002>.

Torres, G., J. N. Dileo, B. H. Hallas, J. M. Horowitz, et J. R. Leheste. « Silent Information Regulator 1 Mediates Hippocampal Plasticity through Presenilin1 ». *Neuroscience* 179 (14 avril 2011): 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.036>.

« VIDAL - Parkinson (maladie de) - Prise en charge ». Consulté le 7 novembre 2020. https://www.vidal.fr/recommandations/1533/parkinson_maladie_de/prise_en_charge/.

videogamehistorian. « The Priesthood at Play: Computer Games in the 1950s ». *They Create Worlds (blog)*, 23 janvier 2014. <https://videogamehistorian.wordpress.com/2014/01/22/the-priesthood-at-play-computer-games-in-the-1950s/>.

Villar, Maria Eugenia, Paul Marchal, Haydee Viola, et Martin Giurfa. « Redefining Single-Trial Memories in the Honeybee ». *Cell Reports* 30, no 8 (25 février 2020): 2603-2613.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.086>.

Wang, Yanyan, Maoquan Li, Xueqing Xu, Min Song, Huansheng Tao, et Yun Bai. « Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Promotes Neural Progenitor Cell Proliferation and Sonic Hedgehog Pathway Activation during Adult Hippocampal Neurogenesis ». *Molecular Nutrition & Food Research* 56, no 8 (août 2012): 1292-1303. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200035>.

Willis, Sherry L., Sharon L. Tennstedt, Michael Marsiske, Karlene Ball, Jeffrey Elias, Kathy Mann Koepke, John N. Morris, et al. « Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults ». *JAMA : the journal of the American Medical Association* 296, no 23 (20 décembre 2006): 2805-14. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2805>.

Witte, A. V., M. Fobker, R. Gellner, S. Knecht, et A. Flöel. « Caloric Restriction Improves Memory in Elderly Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, no 4 (27 janvier 2009): 1255-60. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808587106>.

Witte, Veronica, Lucia Kerti, Daniel Margulies, et Agnes Flöel. « Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults ». *Journal of Neuroscience* 34 (4 juin 2014): 7862-70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014>.

Woodworth, R. S., et E. L. Thorndike. « The influence of improvement in one mental function upon the efficiency of other functions. (I) ». *Psychological Review* 8, no 3 (1901): 247-61. <https://doi.org/10.1037/h0074898>.

Woolfrey, Kevin M., et Mark L. Dell'Acqua. « Coordination of Protein Phosphorylation and Dephosphorylation in Synaptic Plasticity ». *The Journal of Biological Chemistry* 290, no 48 (27 novembre 2015): 28604-12. <https://doi.org/10.1074/jbc.R115.657262>.

Curapy.com. « X-TORP [Internet]. Curapy.com. [cité 26 avril 2021]. Disponible sur: <https://www.curapy.com/jeux/x-torp/> ». Consulté le 26 avril 2021. <https://www.curapy.com/jeux/x-torp/>.

Xu, Chaoying, Jessica Chen, et Ron Adelman. « Video Game Use in the Treatment of Amblyopia: Weighing the Risks of Addiction ». *The Yale journal of biology and medicine* 88 (1 septembre 2015): 309-17.

Yoo, Ki-Yeon, Jung Hoon Choi, In Koo Hwang, Choong Hyun Lee, Soon Ok Lee, Sag-Myung Han, Hyung-Cheul Shin, Il-Jun Kang, et Moo-Ho Won. « (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Increases Cell Proliferation and Neuroblasts in the Subgranular Zone of the Dentate Gyrus in Adult Mice ». *Phytotherapy Research: PTR* 24, no 7 (juillet 2010): 1065-70. <https://doi.org/10.1002/ptr.3083>.

Ziv, Noam E., et Arava Fisher-Lavie. « Presynaptic and Postsynaptic Scaffolds: Dynamics Fast and Slow ». *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 20, no 5 (octobre 2014): 439-52. <https://doi.org/10.1177/1073858414523321>.

SUMMARY:

NEUROSCIENCE : THERAPEUTIC ELECTRONIC GAMES THROUGH CLINICAL RESEARCH

Electronic games are increasingly seen as an interesting therapeutic opportunity, due to the interactivity involved. First of all, this thesis seeks to develop the concepts in neuroscience that are likely to explain the therapeutical effects of video games. Then, this thesis tries to define, through clinical trials that evaluate them, the place of these devices in the therapeutic strategy, seeking to establish their strengths and weaknesses, more specifically in Alzheimer's disease, developmental dyslexia, and in physical rehabilitation (following a stroke or in Parkinson's disease). In order to design these special medical devices, developers and healthcare professionals work hand in hand to create the most suitable design and gameplay. They must also respect a strict and adapted regulatory framework, described in this thesis.

Key words: Clinical research, Neuroscience, Video game, Regulation, Medical device, Parkinson disease, Stroke, Dyslexia, Alzheimer disease

AUTEUR : Emilie CHARLOT

TITRE : Neurosciences : les jeux électronique thérapeutiques dans la recherche clinique

DIRECTEUR DE THESE : Bettina COUDERC

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie de Toulouse le 9 novembre 2021

RESUME en français

Les jeux électroniques sont de plus en plus envisagés en tant que perspective thérapeutique intéressante, de par l'interactivité qu'ils impliquent. Cette thèse s'emploie tout d'abord à développer les concepts en neurosciences susceptibles d'expliquer le mode d'action des JV thérapeutiques. Ensuite, au travers d'essais cliniques visant à évaluer ces dispositifs, elle cherche à définir leur place dans la stratégie thérapeutique et à établir leurs points forts et leurs points faibles, plus spécifiquement dans la maladie d'Alzheimer, la dyslexie développementale, et dans la rééducation physique (suite à un AVC ou dans la maladie de Parkinson). Afin de concevoir ces DM particuliers, développeurs et professionnels de santé doivent travailler de concert afin de créer le design et le gameplay le plus adéquat. Ils doivent également respecter un cadre règlementaire strict et adapté, développé dans cette thèse.

TITRE ET RESUME en anglais : au recto de la dernière page

MOTS-CLES : Essais cliniques, Neurosciences, Jeu vidéo, Règlementation, Dispositif Médical, Maladie de Parkinson, Accident vasculaire cérébral, Maladie d'Alzheimer, Dyslexie développementale

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Neurosciences

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers 31400 Toulouse