

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

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

Par Aurore Bussalb

Thèse de doctorat de neurosciences

Dirigée par Richard Delorme

Présentée et soutenue publiquement le

Devant un jury composé de :

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



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

A mon cher grand-père, René Marty.

REMERCIEMENTS

RESUME DE THESE

Mots-clés

ABSTRACT

Keywords

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction	6
2	Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta-analyse	7
3	Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback	8
3.1	Extraction et pré-traitement des facteurs	9
3.1.1	Choix des facteurs	9
3.1.2	Pré-traitement des facteurs	12
3.2	Explication de l'efficacité du Neurofeedback par des méthodes multivariées	13
3.2.1	Calcul de la taille d'effet intra-groupe	13
3.2.2	L'analyse systématique des biais	14
3.3	Analyse des facteurs influençant le Neurofeedback	19
3.3.1	Sélection des études	19
3.3.2	Facteurs identifiés méthode par méthode	24
3.3.3	Résumé des résultats	28
3.4	Discussion	29
3.4.1	Facteurs et efficacité du neurofeedback (NFB)	30
3.4.2	Perspectives pour de futures analyses	34
3.4.3	Analyse approfondie des évaluateurs probablement aveugles	35
3.4.4	Comparaison avec les résultats de Bussalib et al., 2019b .	38
3.5	Conclusion	39
4	Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au sein d'une population d'enfants TDAH	41

Chapitre 1

Introduction

Chapitre 2

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

Chapitre 3

Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback

Introduction

La réplication et la mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al. [2016] décrite dans le chapitre précédent a permis de mettre en évidence la forte hétérogénéité des études incluses dans ce type d'analyse. En effet, même si ces études satisfont toutes des critères définis par les auteurs pour pouvoir les inclure dans leur analyse, elles diffèrent d'un point de vue technique et méthodologique : elles ont été rassemblées sans tenir compte, par exemple, de la qualité de l'acquisition de l'électroencéphalogramme (EEG), du neuromarqueur entraîné lors du NFB et du design de l'étude clinique (notamment le nombre de sessions et la durée du traitement).

Afin de mieux identifier l'importance de ces facteurs sur l'efficacité du NFB, une nouvelle approche a été implémentée : l'analyse systématique des biais (*Systematic Analysis of Biases* (SAOB) en anglais). Dans cette analyse, l'efficacité du traitement est considérée comme la variable dépendante expliquée par des variables indépendantes qui sont ici les facteurs méthodologiques et techniques. Le but de cette analyse est donc de déterminer les paramètres qui ont une influence sur la performance du NFB afin de mieux les prendre en compte dans l'implémentation d'études cliniques évaluant l'efficacité.

3.1 Extraction et pré-traitement des facteurs

La première étape de la SAOB est d'obtenir les facteurs des études sélectionnées. Une liste de facteurs ayant potentiellement une influence sur l'efficacité du NFB a été établie en 3.1.1. Ces facteurs ont ensuite été extraits de chaque étude. Avant de débiter l'analyse, ils ont été pré-traités en suivant les étapes décrites en 3.1.2.

3.1.1 Choix des facteurs

Tout d'abord, une revue de littérature et des discussions avec des experts du NFB appliqué aux enfants Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), en particulier le Dr. Jean-Arthur Micoulaud Franchi et le Dr. Louis Mayaud, ont permis de déterminer les facteurs dont il serait intéressant d'étudier l'influence [Vernon et al., 2004; Arns et al., 2009, 2014; Cortese et al., 2016; Enriquez-Geppert et al., 2017; Strehl, 2014]. Les facteurs spécifiques à l'entraînement par NFB sont définis avec plus de précision en ??.

Les paramètres ayant une possible influence sur l'efficacité perçue du NFB ont été répartis en cinq catégories :

- *les biais méthodologiques :*

- la présence d'un groupe contrôle,
- l'aveugle des évaluateurs (*Probably Blind* (PBlind)),
- la randomisation des sujets dans les essais contrôlés,
- l'autorisation de conduire l'étude par un Comité de Protection des Personnes (CPP) (*Institutional Review Board* (IRB) en anglais).

Ces paramètres ne sont pas spécifiques de l'entraînement par NFB mais pourraient avoir une influence sur les résultats. En effet, Ros et al. [2019] appellent notamment à employer un groupe contrôle et à avoir recours à des évaluateurs aveugles afin d'améliorer la qualité des études.

Le fait qu'une étude soit validée par un IRB rend compte de la qualité de l'implémentation méthodologique : les études qui en sont dépourvues sont considérées d'une qualité moindre et donc plus sujettes aux divers biais d'implémentation.

- *la population :*

- la prise de psychostimulants durant le traitement par NFB,
- la tranche d'âge des enfants inclus,
- la sévérité des symptômes du TDAH à pré-test (score clinique à pré-test divisé par le score maximal à atteindre sur l'échelle clinique),

— le degré d'engagement dans l'entraînement par NFB (observance thérapeutique et ressenti vis à vis du traitement).

Certaines de ces caractéristiques ont déjà été individuellement étudiées, en particulier l'impact de la prise de psychostimulants durant l'entraînement par NFB dans Cortese et al. [2016] et ses mises à jour ([Bussalbi et al., 2019] et celle en ??) et également discutées par Van Doren et al. [2017].

- *l'implémentation du NFB :*

- le protocole utilisé (*Slow Cortical Potentials* (SCP), Rythme Sensorimoteur (SMR), l'augmentation du rythme theta, l'augmentation du rythme beta dans les aires centrale ou frontale et la diminution du rythme theta),
- la présence d'une phase de transfert lors de l'entraînement par NFB (bloc durant lequel aucun *feedback* n'est délivré),
- l'utilisation d'une méthodologie de transfert d'apprentissage (pour s'entraîner à la maison ou à l'école),
- le type de seuillage pour les récompenses discrètes (le seuil qui permet l'attribution des récompenses peut avoir une valeur fixe tout au long du traitement ou bien variable selon les performances de l'enfant),
- le nombre de sessions de NFB,
- la durée et la fréquence des sessions,
- la durée du traitement,
- l'individualisation des bandes de fréquence basée sur l'*individualized Alpha Peak Frequency* (iAPF) (l'iAPF est la valeur du pic dans la bande alpha qui diffère selon les individus),
- le couplage du NFB avec l'électromyogramme (EMG)-Biofeedback (un retour est donné sur l'activité électrique du cerveau, mais aussi sur l'activité musculaire qui est également enregistrée : l'enfant doit contrôler les deux simultanément).

Il existe différents types de protocoles dont l'efficacité clinique a déjà été comparée précisément [Leins et al., 2007; Heinrich et al., 2019]. Les paramètres concernant l'aide au transfert d'apprentissage semblent jouer un rôle important comme le soulignent Arns et al. [2014]; Gani et al. [2008]; Strehl et al. [2006]. Par ailleurs, l'influence de ces facteurs sur le NFB est étudiée à travers la méta-analyse de Cortese et al. [2016] et ses mises à jour en regroupant les études suivant un protocole standard [Arns et al., 2014].

La question du seuil est également déterminante comme soulignée par Arns et al. [2014]; Strehl [2014] tout comme l'importance d'aider au transfert de l'auto-régulation cérébrale apprise durant les séances de NFB à la vie de tous les jours.

En ce qui concerne le nombre de sessions, ce paramètre a fait l'objet de plusieurs analyses [Cortese et al., 2016; Arns et al., 2009, 2014; Enriquez-Geppert et al., 2017] afin de déterminer sa valeur optimale.

La durée du traitement et des sessions ainsi que leur fréquence étant variables d'une étude à l'autre, il paraît important de les étudier [Enriquez-Geppert et al., 2017].

Enfin l'individualisation des bandes de fréquences et le couplage entre le NFB et l'EMG-Biofeedback font l'objet de plus en plus d'études [Bioulac et al., 2019; Bazanova et al., 2018; Bink et al., 2014; Duric et al., 2012; Enriquez-Geppert et al., 2017; Klimesch, 1999], ainsi leur influence serait intéressante à explorer.

- *la qualité de l'acquisition :*

- la présence de plus d'une électrode d'enregistrement de l'EEG (c'est à dire les électrodes qui enregistrent l'EEG et d'où est extrait le neuromarqueur qui mènera au *feedback*) et la qualité de l'EEG. Cette dernière est représentée par un indicateur allant de 1 à 3, calculé sur les critères suivants :

le type d'électrode utilisée : les électrodes à gel,

le contrôle de l'impédance : la vérification du bon contact entre la peau et les électrodes en gardant l'impédance inférieure à 40k Ω ,

la certification du matériel hardware utilisé : le matériel doit être conforme à la norme ISO-60601-2-26 [International Electrotechnical Commission, 2012].

Un score de qualité de 3 est donné si tous les critères ci-dessus sont remplis. Si au moins l'un d'eux est satisfait, le score est de 2, sinon il est mis à 1.

Le matériel utilisé semble intuitivement être central quant à l'efficacité du NFB d'où notre idée d'étudier son impact de plus près [Lopez-Gordo et al., 2014]. En particulier, il a été montré que les études sur le NFB sont très hétérogènes quant au nombre et au placement des électrodes enregistrant le signal EEG sur lequel est calculé le *feedback* [Enriquez-Geppert et al., 2017; Rogala et al., 2016].

- *la qualité du signal :*

- le rejet en temps réel (l'époque est exclue, pas de retour ou *feedback* calculé) ou la correction (retour calculé sur l'époque débruitée) des artefacts oculaires (Electro-Oculogramme (EOG)),
- le rejet en temps réel d'artefacts génériques détectés grâce à leur large amplitude.

Le signal EEG est l'élément central du NFB et peut être très facilement contaminé par des artefacts [Chavez et al., 2018], ainsi l'effet de la cor-

rection ou du rejet d'atifacts est à étudier.

Afin d'éviter tout biais d'analyse, le nom des facteurs a été caché durant toute l'analyse : il n'a été révélé qu'à la phase d'interprétation du modèle, lorsque ce dernier a été considéré comme valide notamment au niveau de la normalisation des variables et de la validation des hypothèses du modèle.

3.1.2 Pré-traitement des facteurs

Les auteurs des études incluses dans la SAOB ne précisent pas systématiquement toutes les valeurs des facteurs, ce qui conduit à des observations manquantes. Afin que les paramètres pour lesquels peu d'observations sont disponibles ne faussent l'analyse, il est apparu raisonnable de considérer qu'au-delà de 20% d'observations manquantes ce paramètre est exclu. Les observations manquantes dans les facteurs comportant des valeurs numériques sont imputées et remplacées par -1 pour le *Decision Tree* (DT) de régression et par la moyenne des valeurs du facteur pour la *Weighted Multiple Linear Regression* (WLS) et le *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO) décrits en 3.2.2.

Par ailleurs, comme cette analyse tire avantage de l'hétérogénéité des études, si un facteur a plus de 80% d'observations identiques, celui-ci est également rejeté.

Ces valeurs de seuil de 20% et de 80% ont été choisies arbitrairement.

Il est important de noter qu'une étude ne correspond pas nécessairement à une observation : lorsque plusieurs échelles cliniques et/ou évaluateurs sont disponibles dans une étude, chaque couple échelle clinique-évaluateur est considéré comme une observation.

Ensuite, les facteurs qui sont des variables catégorielles (le protocole utilisé par exemple) sont codés en *dummies* : la présence du facteur est représentée par un 1 et son absence par 0.

Enfin, les variables sont standardisées : à chaque observation est soustraite la moyenne de l'ensemble des observations, le tout divisé par l'écart-type de la moyenne de l'ensemble des observations. La standardisation a été choisie plutôt que la normalisation afin de garder les valeurs extrêmes dans la SAOB qui auraient été mises à 0 ou 1 avec la normalisation.

Les facteurs sélectionnés et prétraités sont les variables indépendantes de l'analyse.

3.2 Explication de l'efficacité du Neurofeedback par des méthodes multivariées

Afin de déterminer quels facteurs parmi ceux sélectionnés précédemment ont une influence sur l'efficacité du NFB, la SAOB utilise trois méthodes multivariées : la WLS, le LASSO et le DT. Ces méthodes ont pour but d'expliquer l'efficacité du NFB, quantifiée par un *Effect Size* (ES) défini par la suite, à l'aide des facteurs. Les résultats de chaque méthode vont être combinés pour identifier quels paramètres sont susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité du NFB appliqué aux enfants TDAH.

3.2.1 Calcul de la taille d'effet intra-groupe

L'efficacité du traitement est quantifiée par l'ES-intra-groupe. Celui-ci est calculé à partir des moyennes et écart-types des scores cliniques totaux donnés par les parents et les enseignants (considérés comme PBlind [Sonuga-Barke et al., 2013; Micoulaud-Franchi et al., 2014; Cortese et al., 2016]). De plus, lorsqu'une étude fournit des résultats pour plus d'une échelle clinique, l'ES-intra-groupe est calculé pour chaque échelle :

$$\text{ES-intra-groupe} = \frac{M_{\text{post},T} - M_{\text{pré},T}}{\sqrt{\frac{\sigma_{\text{pré},T}^2 + \sigma_{\text{post},T}^2}{2}}}, \quad (3.1)$$

où $M_{t,T}$ est la moyenne sur l'échelle clinique, pour le traitement T , au moment t (pré-test ou post-test) et $\sigma_{t,T}$ représente son écart-type. Au contraire de l'ES-inter-groupes défini à l'équation Eq. (??), cet ES permet de se concentrer sur l'effet du traitement au sein du groupe [Cohen, 1988]. Cette définition de l'ES a déjà été précédemment utilisée dans la littérature sur le NFB appliquée aux enfants TDAH [Arns et al., 2009; Maurizio et al., 2014; Strehl et al., 2017]. Plus la valeur absolue de ES-intra-groupe est élevée, plus le traitement étudié est efficace.

Afin de limiter l'influence d'observations extrêmes parmi les valeurs des ES-intra-groupe, celles se trouvant à plus de 3 écart-types de la moyenne de tous les ES-intra-groupe calculés ont été retirées de l'analyse [Shewhart, 1931].

Par la suite, l'ensemble des ES-intra-groupe est considéré comme la variable dépendante que les variables indépendantes (les facteurs) vont expliquer.

3.2.2 L'analyse systématique des biais

La SAOB comporte trois méthodes qui ont été implémentées à l'aide des bibliothèques Python Scikit-Learn [Pedregosa et al., 2011, version 0.18.1] et Statsmodels [Seabold and Perktold, 2010, version 0.8.0] :

- une régression linéaire multiple et pondérée (WLS en anglais) [Montgomery et al., 2012],
- une régression linéaire régularisée (LASSO en anglais) [Tibshirani, 1996],
- un arbre de décision de régression (DT en anglais) [Quinlan, 1986].

La WLS a été choisie car son équivalent non pondéré (l'*Ordinary Least Squares* (OLS)) est très connue car couramment utilisée. Par ailleurs, cette méthode est très proche de la méta-régression qui est parfois mise en place dans les méta-analyses pour quantifier la relation entre un paramètre des études et leur efficacité [Cortese et al., 2016; Borenstein et al., 2009].

Le LASSO est également une régression mais permet de sélectionner clairement les variables indépendantes ayant une influence sur la variable dépendante.

Enfin, une méthode non linéaire, le DT de regression, est employée car elle permet d'ordonner les variables indépendantes selon leur influence sur la variable dépendante. Par ailleurs, un seuil de décision est calculé, ce qui permet d'avoir une idée de la valeur à partir de laquelle le facteur a une influence positive sur l'efficacité du NFB.

Les résultats de ces trois méthodes intrinsèquement différentes vont être combinés : si un facteur est identifié par les trois méthodes, alors son influence sur l'efficacité du NFB est plus probable que si une seule méthode l'identifie.

Il a été décidé d'utiliser trois méthodes car celles choisies sont suffisamment différentes pour mener à des conclusions intéressantes : si malgré leurs dissimilarités elles sont d'accord sur l'influence d'un facteur alors on peut raisonnablement conclure que cette influence est fortement probable. Il aurait été possible d'avoir recours à plus de méthodes mais étant donné l'aspect novateur de cette approche, il semblait préférable de ne pas complexifier le message en utilisant trop de méthodes.

La régression linéaire multiple et pondérée

La régression linéaire a pour but d'estimer les coefficients de régression qui lient les facteurs aux ES-intra-groupe. Ici, la régression est pondérée pour, d'une part, prendre en compte le fait que, pour certaines études, plusieurs échelles cliniques sont disponibles, et d'autre part pour capturer les différentes tailles d'échantillon parmi les études. Le poids w_i associé à chaque observation i est

défini comme suit :

$$w_i = \frac{N_k}{NS_k}, \quad (3.2)$$

avec N_k le nombre de sujets dans l'étude k dans le groupe suivant le traitement et NS_k le nombre d'échelles cliniques disponibles dans l'étude k évaluant l'efficacité du traitement.

Mathématiquement, la WLS se traduit ainsi :

$$\mathbf{W}y = \mathbf{W}\mathbf{X}\beta + \epsilon. \quad (3.3)$$

\mathbf{X} est une matrice inversible ($n \times q$) et représente n observations sur chaque p variable indépendante et l'ordonnée à l'origine (l'*intercept* en anglais) ($q = p+1$), β est un vecteur ($q \times 1$) des coefficients de régression associés et l'*intercept*, \mathbf{W} est une matrice diagonale ($n \times n$) des poids w_i , y est un vecteur ($n \times 1$) des variables dépendantes et ϵ est un vecteur ($n \times 1$) d'erreurs.

Le but de la WLS est d'estimer le vecteur de coefficients β en minimisant la somme pondérée des carrés des résidus (*Weighted Residual Sum of Squares* (WRSS) en anglais) :

$$WRSS = \sum_{i=1}^n w_i (y_i - \hat{y}_i)^2, \quad (3.4)$$

avec $\hat{y}_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}$, les valeurs prédites.

Une fois le vecteur β estimé, on cherche à savoir si les hypothèses du modèle sont vérifiées :

- la matrice $\mathbf{X}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{X}$ est régulière (c'est à dire qu'elle est inversible : il existe une matrice \mathbf{B} appelée matrice inverse de $\mathbf{X}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{X}$ telle que $\mathbf{B} = (\mathbf{X}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1}$),
- la tendance linéaire estimée est trouvée significative en se basant sur la statistique F,
- les résidus sont distribués normalement en se basant sur l'asymétrie (*skewness* en anglais), le Kurtosis et le test Omnibus.

La statistique F est le résultat du test statistique où l'hypothèse nulle est que tous les coefficients de régression sont égaux à 0. Ce test est effectué en calculant la statistique F [James et al., 2013] :

$$F = \frac{(WTSS - WRSS)/p}{WRSS/(n - p - 1)}, \quad (3.5)$$

avec $WTSS = \sum_{i=1}^n w_i (y_i - \bar{y})^2$, la somme totale des carrés des résidus (*Weighted Total Sum of Squares* (WTSS) en anglais) et \bar{y} la moyenne pondérée par les w_i des y_i .

La p-value associée à la statistique F est calculée à partir de la F-distribution, qui est une distribution de probabilités de la statistique F, obtenue si H_0 est vraie et si les résidus sont distribués normalement.

Afin de déterminer si les résidus sont distribués normalement, la *skewness*, le Kurtosis et le test Omnibus sont utilisés [d'Agostino and Pearson, 1973; d'Agostino, 1971; Bowman and Shenton, 1975].

La *skewness* γ rend compte d'à quel point la forme générale d'une distribution diffère de celle d'une distribution normale :

$$\kappa = E\left[\left(\frac{Y - \mu}{\sigma}\right)^3\right], \quad (3.6)$$

avec E la valeur attendue, Y la variable aléatoire, μ la moyenne de la population et σ l'écart-type de la population.

La *skewness* d'une distribution normale vaut 0.

En pratique, la *skewness* est estimée dans la population en calculant la *skewness* pour un échantillon. On suppose alors que la variable aléatoire est distribuée uniformément :

$$g_1 = \frac{\mu_3}{s^3}, \quad (3.7)$$

avec μ_3 le troisième moment central de l'échantillon et s l'écart-type de l'échantillon.

Le Kurtosis κ quantifie à quel point les formes des queues de la distribution diffèrent par rapport à une distribution normale :

$$\kappa = E\left[\left(\frac{Y - \mu}{\sigma}\right)^4\right], \quad (3.8)$$

avec E la valeur attendue, Y la variable aléatoire, μ la moyenne de la population et σ l'écart-type de la population.

Le Kurtosis d'une distribution normale est de 3, cependant le Kurtosis est parfois exprimé en tant qu'excès de Kurtosis :

$$g_2 = \frac{\mu_4}{s^4}, \quad (3.9)$$

avec μ_4 le quatrième moment central de l'échantillon et s l'écart-type de l'échantillon.

Ainsi, avec les valeurs de kurtosis et de skewness on peut quantifier d'à quel point la distribution des résidus diffère d'une distribution normale. Afin de savoir si cette différence est significative, le test Omnibus peut être utilisé.

Ce test se base sur les valeurs de la *skewness* et le Kurtosis pour tester l'hypothèse H_0 qui est que les résidus sont distribués normalement. Pour ce

faire, il regroupe les variables aléatoires pour la *skewness* et le Kurtosis en un seul test statistique :

$$K = Z_1(g_1)^2 + Z_2(g_2)^2, \quad (3.10)$$

avec K la statistique du test Omnibus, g_1 la variable aléatoire de la *skewness* et g_2 la variable aléatoire de l'excès de Kurtosis, et Z_1 et Z_2 des fonctions de transformation qui ont pour but de rendre les distributions de g_1 et g_2 normales.

Si toutes ces hypothèses sont satisfaites, alors les résultats de la WLS peuvent être interprétés. A l'aide d'un t-test, on détermine parmi les coefficients β_j où $1 < j < p$, ceux qui sont significativement différents de 0 (avec un seuil de signifiacnce de 5%) : pour ces coefficients, le facteur qui leur est associé est supposé avoir une influence sur l'efficacité du NFB. Par ailleurs, le signe du coefficient indique si cette influence est positive ou négative.

Etant donné le nombre important de variables indépendantes, le pourcentage de variance estimée par la WLS est quantifié par le coefficient de détermination ajusté, $R^2_{adjusted}$ (*adjusted R-Squared* en anglais) plutôt que par le coefficient de détermination simple R^2 (*R-Squared* en anglais) définis respectivement aux équations Eq. (3.11) et Eq. (3.12) [James et al., 2013].

$$R^2 = \frac{WTSS - WRSS}{WTSS}, \quad (3.11)$$

$$R^2_{adjusted} = 1 - \frac{(1 - R^2)(n - 1)}{n - p - 1}, \quad (3.12)$$

avec n le nombre d'observations et p le nombre de variables indépendantes.

Une régression linéaire ordinaire (OLS en anglais) est aussi mise en place pour observer l'impact des poids sur les résultats.

La régression linéaire régularisée

La deuxième méthode appliquée lors de la SAOB est le LASSO qui intègre la sélection de variables dans le modèle linéaire grâce à la norme ℓ_1 appliquée aux coefficients. La norme ℓ_1 est préférable ici à la norme ℓ_2 utilisée dans la régression de Ridge [James et al., 2013] car elle peut mettre des coefficients à 0. Les coefficients $\hat{\beta}_j$ ($1 < j < p$) sont obtenus en minimisant le coût :

$$\hat{\beta} = \underset{\beta}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^n \left(y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j|, \quad (3.13)$$

où λ est le paramètre de régularisation qui, en augmentant, met de plus en plus de coefficients à 0.

Le paramètre de régularisation optimal est déterminé par une validation croisée *leave-one-out*. Cette méthode prend une seule observation comme donnée de test pour la validation, laissant $n - 1$ observations pour les données d'entraînement. Le processus de la validation croisée est ensuite répété n fois pour que chaque observation soit utilisée exactement une fois comme donnée de test.

Pour chaque itération, appelée *fold* en anglais, l'erreur quadratique moyenne (*Mean Square Error* (MSE) en anglais) définie à l'équation Eq. (3.14) est calculée sur les données de test puis les n résultats sont moyennés pour mener à une seule observation qui permet de trouver le λ optimal. Celui-ci correspond à l'abscisse du minimum de la MSE du *fold* moyen calculée sur un large intervalle de λ [James et al., 2013].

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\hat{y}_i - y_i \right)^2, \quad (3.14)$$

avec \hat{y} les valeurs prédites.

Un coefficient non mis à 0 signifie que le facteur associé pourrait avoir une influence sur l'efficacité du NFB et, ici aussi, le signe du coefficient indique la direction de l'effet.

L'arbre de décision de régression

La troisième et dernière méthode utilisée est le DT de régression qui, à l'inverse des deux précédentes méthodes, n'est pas une méthode linéaire [Quinlan, 1986]. Elle divise l'ensemble des observations en sous-ensembles de plus en plus petits en se basant sur la présence d'une variable qualitative ou sur la comparaison à un seuil appliqué à une variable quantitative. La position de la variable indépendante utilisée (et le choix du seuil de comparaison dans le cas d'une variable quantitative) pour subdiviser l'ensemble des données est déterminée de façon à minimiser la MSE définie à l'équation Eq. (3.14) :

La première variable utilisée pour diviser l'ensemble des données se situe dans le noeud racine (*root node* en anglais), les autres variables qui mènent à une nouvelle subdivision sont dans des noeuds, et les noeuds où la division s'arrête sont appelés feuilles (*leaf nodes*) de l'arbre. La profondeur de l'arbre peut être définie par le nombre d'observations minimal nécessaire pour diviser un sous-ensemble. Ce critère a été utilisé ici de façon arbitraire : un noeud comportant moins de 10% d'observations devient une feuille. Un arbre exemple est schématisé à la Figure 3.1.

Afin que les seuils calculés par le DT aient un sens, les variables indépendantes n'ont ici pas été standardisées. Dans le cas de la SAOB, les facteurs se retrouvent

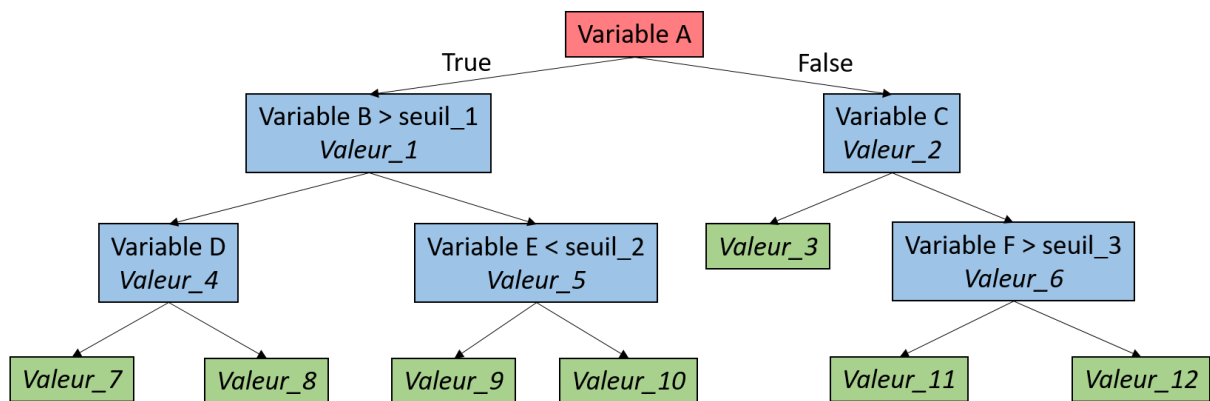


FIGURE 3.1 – Exemple schématique d'arbre de décision de régression. Le *root node* est en rouge, les noeuds sont en bleu et les feuilles en vert. Les variables A, C et D sont catégorielles ; les variables B, E et F sont numériques. Les "Valeurs_X" correspondent à la valeur prédite par l'arbre de décision de la variable dépendante suite à la division précédente.

dans les noeuds : leur influence sur l'efficacité du NFB est quantifiée par la valeur de la variable dépendante obtenue après chaque division mais aussi par leur place dans l'arbre. En effet, plus un facteur est en haut de l'arbre plus les divisions se font sur un grand nombre d'observations, ainsi son impact sur l'efficacité est davantage probable.

3.3 Analyse des facteurs influençant le Neurofeedback

Les résultats de la SAOB sont présentés ici. Cette méthode, dont les premières étapes (i.e. la sélection des études et le calcul des ES) rappellent la méta-analyse, se distingue de cette dernière par l'utilisation de méthodes multivariées. Celles-ci tirent avantage de l'hétérogénéité des études sur le NFB appliqué aux enfants TDAH pour déterminer les facteurs ayant un impact sur la performance du NFB.

3.3.1 Sélection des études

Méthode de sélection

Les termes entrés dans Pubmed pour la recherche des articles à inclure dans la SAOB sont : (ADHD OR adhd OR attention deficit disorder with hyperactivity OR minimal brain disorders OR syndrome hyperkinetic OR hyperkinetic syndrome OR hyperactivity disorder OR hyperactive child syndrome OR childhood hyperkinetic syndrome OR attention deficit hyperactivity disorders OR attention deficit hyperactivity disorder OR adhd attention deficit hyperactivity disorder OR addh OR overactive child syndrome OR attention deficit hyperkinetic disorder OR hyperkinetic disorder OR attention deficit disorder hyperactivity OR attention

deficit disorders hyperactivity OR child attention deficit disorder OR hyperkinetic syndromes OR syndromes hyperkinetic OR hyperkinetic syndrome childhood) AND (randomized control trial OR RCT OR randomized control study OR Pilot Study OR Study OR Trial OR randomized trial) AND (neurofeedback OR “EEG biofeedback” OR neurotherapy OR SCP OR “slow cortical potentials” OR Theta Beta Ratio OR “TBR”).

Cette recherche est proche de celle conduite dans le chapitre ?? lors de la mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al. [2016] à la différence qu’ici aucun terme ne porte sur les groupes contrôles. En effet, alors que Cortese et al. [2016] n’incluait que des essais randomisés contrôlés (*Randomized Controlled Trial* (RCT) en anglais) avec des exigences précises sur les groupes contrôles énoncées en ??, la SAOB inclut les études sur le NFB appliqué aux enfants TDAH sans tenir compte de la présence d’un groupe contrôle et du type de contrôle.

Ainsi, le critère d’inclusion de Cortese et al. [2016] a été élargi : la SAOB se concentrant sur l’efficacité du NFB au sein du groupe suivant le traitement grâce à l’ES-intra-groupes défini en 3.2.1, les pré-requis concernant les groupes contrôles ne sont pas nécessaires.

Une fois les études identifiées, celles à inclure dans la SAOB sont sélectionnées

Résultats de la sélection

La dernière recherche effectuée le 2 septembre 2019 avec ces termes a retourné 192 résultats, auxquels se sont ajoutés 28 articles inclus dans les précédentes méta-analyses sur le NFB appliqué aux enfants TDAH [Arns et al., 2009; Sonuga-Barke et al., 2013; Micoulaud-Franchi et al., 2014; Cortese et al., 2016; Catala-Lopez et al., 2017; Van Doren et al., 2019; Riesco-Matías et al., 2019; Bussalbé et al., 2019]. Afin de sélectionner les études à inclure dans la SAOB, les 220 résultats ont été filtrés à l’aide du pipeline représenté à la Figure 3.2.

Au final $k = 41$ études ont été retenues, qui correspondent par ailleurs au critère d’inclusion de Cortese et al. [2016] sans les exigences sur les groupes contrôles.

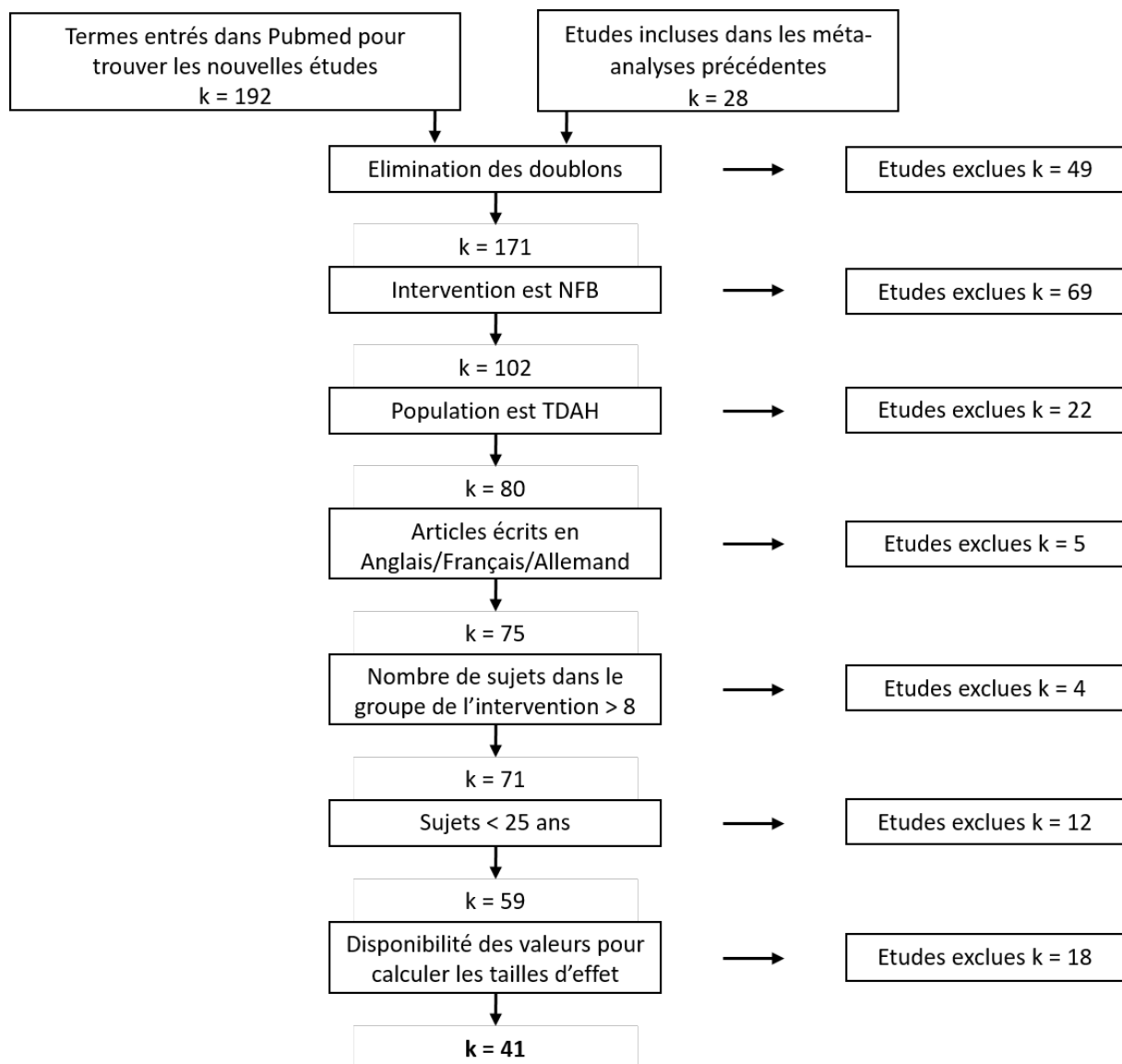


FIGURE 3.2 – Diagramme de sélection des études pour l'analyse systématique des biais (dernière recherche le 2 septembre 2020).

Les ES-intra-groupe sont calculés pour chaque étude puis les valeurs aberrantes sont rejetées comme expliqué en 3.2.1. La distribution des ES-intra-groupe ainsi que les bornes de l'intervalle d'inclusion sont représentées à la Figure 3.3. Les ES-intra-groupe négatifs sont en faveur du NFB.

Sur la base de notre critère d'exclusion défini en 3.1.2, $i = 3$ observations (3.40%) issues de deux études (4.87%) sont rejetées : deux groupes de sujets de Bazanova et al. [2018] (celui de l'individualisation du NFB et celui de l'individualisation du NFB et du couplage avec EMG-Biofeedback) et les résultats obtenus avec les évaluations des parents de Rajabi et al. [2019].

En effet, ces trois observations présentent des ES-intra-groupe très larges, notamment les groupes de Bazanova et al. [2018] (respectivement -3.41 et -3.95). Ces ES extrêmement surprenants sont même plus élevés que ceux rapportés dans

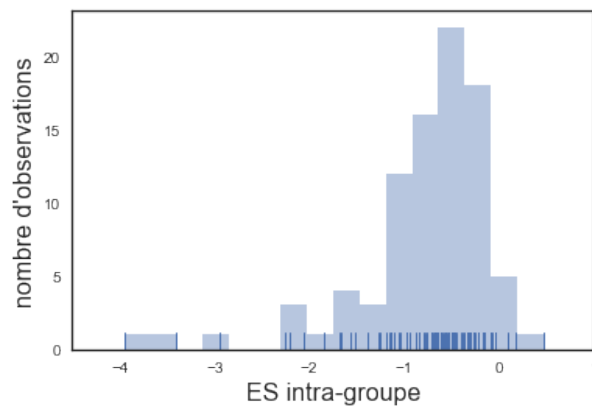


FIGURE 3.3 – Distribution des tailles d'effet (ES) intra-groupe, une valeur négative est en faveur du Neurofeedback. Les lignes verticales noires correspondent aux bornes supérieure et inférieure de l'intervalle dans lequel les observations sont acceptées.

la littérature sur l'efficacité des psychostimulants sur les symptômes du TDAH chez les enfants [Luan et al., 2017] comme illustré à la Figure ???. Ces valeurs invalident nos hypothèses de travail : dans le cas de la WLS, les résidus ne sont plus distribués normalement. Ainsi, afin de pouvoir conclure sur les résultats obtenus par la SAOB, un rejet des valeurs aberrantes a été implémenté.

La SAOB est donc effectuée sur 41 études (qui correspondent à 85 observations) évaluant l'efficacité du NFB sur les enfants TDAH et qui sont listées dans la Table 3.1. Au total, les 41 études sélectionnées rassemblent 1 153 enfants TDAH effectuant du NFB.

TABLE 3.1 – Liste des études incluses dans l'analyse systématique des biais : a) études incluses dans Cortese et al. [2016] (dernière recherche le 30 août 2015) ; b) études satisfaisant le critère d'inclusion de Cortese et al. [2016] (dernière recherche le 2 septembre 2019) ; c) études satisfaisant le critère d'inclusion de Cortese et al. [2016] à l'exception de la partie concernant le groupe contrôle (dernière recherche le 2 septembre 2019).

Analyse	Etude	Année	Nombre de sujets dans le groupe Neurofeedback
a = Réplication de Cortese et al. (voir ??)	Arnold et al.	2014	26
	Bakhshayesh et al.	2011	18
	Beauregard and Levesque	2006	15
	Bink et al.	2014	45
	Christiansen et al.	2014	14
	Gevensleben et al.	2009	59
	Heinrich et al.	2004	13
	Holtmann et al.	2009	20
	Linden et al.	1996	9
	Maurizio et al.	2014	13
	Steiner et al.	2011	9
	Steiner et al.	2014	34
	van Dongen-Boomsma et al.	2013	22
13 études			297
b = Mise à jour Cortese et al. (voir ??)	Aggensteiner et al.	2019	75
	Baumeister et al.	2016	8
	Bazanov et al.	2018	17
	Minder et al.	2018	38
	Moreno-García et al.	2019	19
	Strehl et al.	2017	72
	Shereena et al.	2019	15
16 études			541
c = Analyse Systématique des bias	Bluschke et al.	2016	19
	Cueli et al.	2019	64
	Deilami et al.	2016	12
	Drechsler et al.	2007	17
	Duric et al.	2012	23
	Escolano et al.	2014	20
	Fuchs et al.	2003	22
	Geladé et al.	2016	39
	Heinrich et al.	2019	60
	Kropotov et al.	2005	86
	Lee and Jung	2017	18
	Leins et al.	2007	19
	Li et al.	2013	32
	Meisel et al.	2014	12
	Mohagheghi et al.	2017	30
	Mohammadi et al.	2015	16
	Monastra et al.	2002	51
	Ogrim and Hestad	2013	13
	Rajabi et al.	2019	16
	Sudnawa et al.	2018	20
	Strehl et al.	2006	23
41 études			1 153

3.3.2 Facteurs identifiés méthode par méthode

Vingt-huit paramètres ont été initialement identifiés afin d'analyser leur influence sur l'efficacité du NFB. Parmi eux, dix ont dû être exclus car ils étaient trop homogènes ou présentaient trop d'observations manquantes :

- le protocole visant l'augmentation du rythme beta dans les aires frontales,
- la présence d'un IRB,
- l'utilisation d'une carte pour le transfert de l'entraînement à la maison et à l'école,
- le type de seuillage pour les récompenses discrètes (incrémental ou fixe),
- la qualité de l'acquisition de l'EEG égale à 3,
- la présence d'un groupe contrôle,
- l'individualisation des bandes de fréquences basée sur la valeur de l'iAPF,
- le couplage entre le NFB et l'EMG-Biofeedback qui demande au sujet de contrôler son activité cérébrale en même temps que musculaire,
- la sévérité des symptômes du TDAH,
- le degré d'engagement dans l'entraînement par NFB.

Afin de mettre en évidence la variabilité des valeurs au sein des facteurs non-catégoriels sélectionnés, les boxplots des valeurs standardisées ont été obtenus et représentés à la Figure 3.4 :

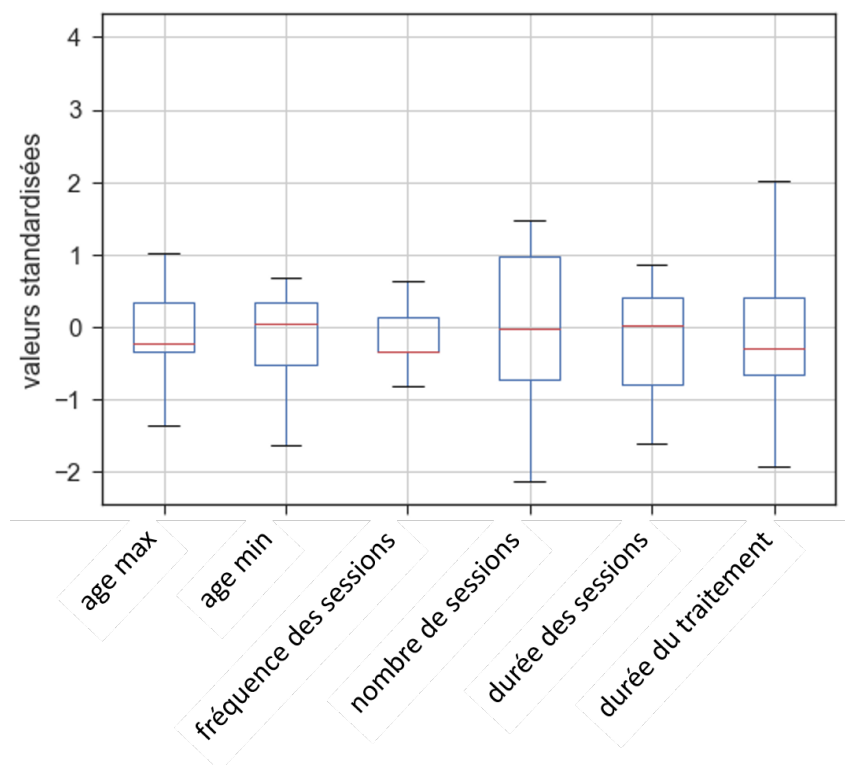


FIGURE 3.4 – Boxplots des facteurs aux valeurs numériques standardisées.

Le nombre de sessions et la durée de la session sont plus variables que l'âge minimal et maximal des enfants inclus dans une étude.

Les trois méthodes décrites précédemment sont donc appliquées tour à tour sur les dix-huit facteurs restants. Tous les résultats sont résumés dans la Table 3.2.

TABLE 3.2 – Resultats de la régression linéaire pondérée (WLS), de la régression linéaire régularisée (LASSO) et de l'arbre de décision (DT). Pour la WLS, une p-value < 0.05 (en gras) signifie que le coefficient du facteur correspondant est significativement différent de 0. Pour le LASSO, les facteurs dont les coefficients sont non mis à 0 (en gras) sont sélectionnés. Pour l'arbre de décision, la place du facteur dans l'arbre est indiquée. Pour les deux premières colonnes, quand la valeur du coefficient est négative le facteur correspondant pourrait mener à de meilleurs résultats du NFB.

Variables indépendantes (facteurs)		Coefficients trouvés par WLS (p-value)	Coefficients trouvés par LASSO	Place sur le DT
<i>Méthodologiques</i>	PBlind	0.15 (0.015)	0.086	root node
	randomisation	0.013 (0.840)	0.00	/
<i>Population</i>	age max	-0.10 (0.106)	0.00	/
	age min	0.056 (0.43)	0.00	/
	prise de médicaments	-0.026 (0.72)	0.00	/
<i>Implementation du NFB</i>	nombre de sessions	-0.19 (0.025)	0.00	/
	durée de la session	-0.13 (0.16)	0.00	2^{eme} noeud
	durée du traitement	0.39 (0.00)	0.098	2^{eme} et 3^{eme} noeuds
	fréquence des sessions	0.027 (0.690)	-0.055	2^{eme} noeud
	SMR	0.12 (0.067)	0.00	/
	augmentation de beta en central	0.087 (0.32)	0.026	/
	diminution de theta	-0.095 (0.39)	0.00	/
	SCP	-0.14 (0.30)	0.00	/
	phase de transfert	0.33 (0.001)	0.079	1^{er} noeud
<i>Qualité de l'acquisition</i>	plus d'une électrode d'enregistrement	-0.083 (0.20)	-0.030	/
	EEG qualité 2	-0.28 (0.00)	-0.037	/
<i>Qualité du signal</i>	EOG rejet ou correction	-0.10 (0.164)	-0.0046	1^{er} noeud
	Rejet des artefacts basé sur l'amplitude	0.14 (0.058)	0.00	/

La régression linéaire multiple et pondérée

Les hypothèses de ce modèle sont respectées, les résultats sont interprétables :

- la matrice $\mathbf{X}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{X}$ est bien régulière,

- la tendance linéaire estimée est trouvée significative ($\text{Prob}(\text{F-statistic}) = 1.56\text{e-}05$),
- les résidus sont distribués normalement ($\text{Kurtosis} = 4.15$, $\text{Skewness} = -0.29$ et $\text{Prob}(\text{Omnibus}) = 0.055$).

La WLS a trouvé 5 facteurs significatifs (deuxième colonne de la Table 3.2) avec un *adjusted R Squared* de 0.39. Dans le cas de l'OLS, les mêmes facteurs ont été trouvés significatifs (à l'exception du nombre de sessions) mais avec un *adjusted R Squared* plus faible (0.20). Ainsi, associer un poids à chaque observation permet d'expliquer davantage de variabilité.

Il est important de noter qu'étant donné qu'un ES-intra-groupe négatif est en faveur de l'efficacité du NFB, un facteur dont le coefficient est négatif aurait une influence positive sur les résultats NFB.

La régression linéaire régularisée

La validation croisée *leave-one-out* illustrée à la Figure 3.5 a permis de déterminer un λ optimal égal à 0.039.

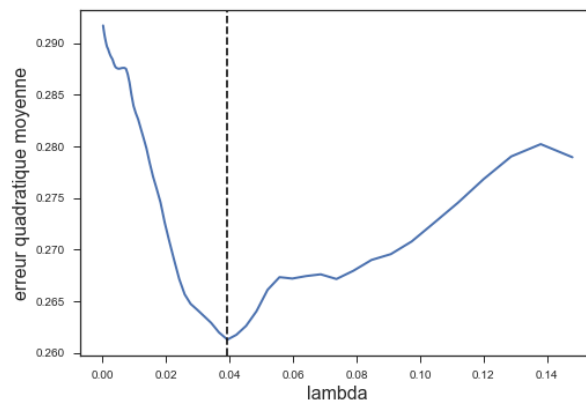


FIGURE 3.5 – Erreur quadratique moyenne (MSE) obtenue sur la moyenne de tous les *folds* utilisés lors de la validation croisée *leave-one-out*. La courbe bleue représente la MSE moyennée sur tous les *folds* ; la droite verticale en pointillés correspond au minimum de la MSE moyenne.

Le LASSO a gardé huit facteurs différents de 0 (troisième colonne de la Table 3.2). Pour cette méthode également, un facteur dont le coefficient est négatif aurait un bon impact sur l'efficacité du NFB.

L'arbre de décision de régression

L'arbre de décision obtenu est présenté à la Figure 3.6 : PBlind est le meilleur prédicteur (dernière colonne de la Table 3.2). Cinq autres facteurs divisent ensuite les sous-ensembles, toutefois étant donné que de moins en moins d'observations

sont disponibles plus on descend dans l'arbre, l'influence de ces facteurs est de moins en moins certaine.

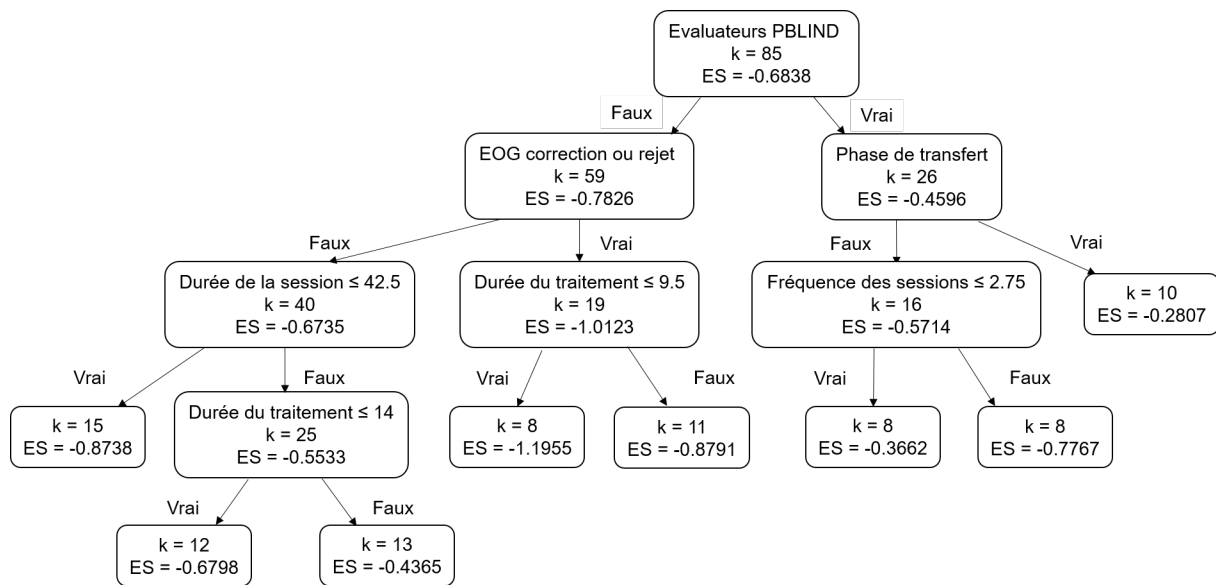


FIGURE 3.6 – Arbre de décision obtenu : ES correspond à l'ES-intra-groupe et k au nombre d'études. L'importance des variables indépendantes décroît depuis le *root node*. La durée de la session est mesurée en minutes et la durée du traitement en semaines.

3.3.3 Résumé des résultats

Plusieurs facteurs ont été trouvés significatifs par les trois méthodes : les évaluateurs PBlind, la durée du traitement et la présence d'une phase de transfert. De plus, toutes les méthodes s'accordent quant à la direction de leur influence : alors qu'évaluer l'efficacité du NFB en étant PBlind et intégrer une phase de transfert dans l'entraînement semblent conduire à de moins bons résultats, une durée de traitement plus courte mènerait à un traitement plus efficace.

L'influence des facteurs retournés par deux méthodes est plus incertaine :

- la WLS et le LASSO trouvent tous deux qu'une bonne qualité d'acquisition est préférable,
- le LASSO et le DT obtiennent tous deux qu'un nombre élevé de sessions par semaine et que la correction ou le rejet des artefacts oculaires influenceraient positivement les résultats.

Quatre facteurs sont retournés seulement par une méthode : le nombre de sessions, l'augmentation du rythme beta dans la zone centrale, l'enregistrement de l'EEG par plus d'une électrode et la durée de la session.

Huit facteurs, n'ont quant à eux été sélectionnés par aucune méthode : la randomisation des sujets, l'âge minimum et maximum des enfants, prendre des médicaments pendant le traitement par NFB, les protocoles SMR, diminution de

theta et SCP, et le rejet des artefacts basée sur l'amplitude. Ainsi ces facteurs n'influenceraient pas l'efficacité du NFB.

Ces résultats sont résumés à la Table 3.3.

TABLE 3.3 – Facteurs classés selon le nombre de méthodes les identifiant comme significatifs. Un signe + signifie que la présence (dans le cas d'une variable catégorielle) ou l'importante valeur de la variable a un effet favorable sur l'efficacité du NFB. A l'inverse, un signe - signifie que l'absence (dans le cas d'une variable catégorielle) ou la faible valeur de la variable a un effet favorable sur l'efficacité du NFB. Le nombre de signes est décroissant avec le degré de confiance accordé à l'influence du facteur. 0 signifie que le facteur n'aurait pas d'effet.

Nombre de méthodes	Facteurs	Sens de l'influence
<i>3 méthodes</i>	PBlind	- - -
	durée du traitement	- - -
	phase de transfert	- - -
<i>2 méthodes</i>	EEG qualité 2	+ +
	fréquence des sessions	+ +
	EOG rejet ou correction	+ +
<i>1 méthode</i>	nombre de sessions	+
	durée de la session	-
	augmentation de beta en central	-
	plus d'une électrode d'enregistrement	+
<i>Aucune méthode</i>	randomisation	0
	age min	0
	age max	0
	prise de médicaments	0
	SMR	0
	diminution de theta	0
	SCP	0
	rejet des artefacts basé sur l'amplitude	0

3.4 Discussion

La description et l'analyse des différents types d'implémentation de NFB ont fait l'objet de plusieurs études [Arns et al., 2014; Jeunet et al., 2018; Arns et al., 2009; Cortese et al., 2016; Alkoby et al., 2017; Rogala et al., 2016; Enriquez-Geppert et al., 2017]. Cependant, à notre connaissance, aucune de ces études n'a implémenté une approche systématique et multivariée pour associer les facteurs aux résultats cliniques.

Toutefois, cette méthode souffre de quelques limitations, comme l'utilisation de seulement trois méthodes et le choix de critères arbitraires pour exclure des facteurs et des observations. Par ailleurs, le fait que pour une étude il peut y

avoir plusieurs observations n'est capturé que par la WLS. Ensuite, la SAOB ne permet pas de donner de chiffres précis quant à la durée du traitement ou au nombre de sessions par exemple : elle permet seulement de conseiller une direction mais sans quantification.

La rigueur et la transparence lors de la conduite d'essais cliniques sur l'efficacité du NFB est essentielle pour comprendre son effet sur les fonctions cérébrales et le comportement comme le soulignent Ros et al. [2019] lors de l'élaboration de leur liste de bonnes pratiques. Ce point a également été souligné par Rogala et al. [2016] : les méthodologies suivies dans la recherche sur l'efficacité du NFB sont rarement fiables et trop souvent contradictoires.

3.4.1 Facteurs et efficacité du NFB

La SAOB a permis d'identifier des facteurs ayant une potentielle influence sur l'efficacité du NFB. Ces facteurs ont été choisis sur la base d'avis d'experts du NFB et de la littérature scientifique sur le sujet. Les résultats trouvés par la SAOB sont discutés ici et mis en perspective avec cette littérature, en s'intéressant à la fois aux paramètres pour lesquels l'influence sur la performance clinique est fortement probable et à ceux pour lesquels l'impact s'avère moins certain.

Tout d'abord, Le type de protocole NFB n'a été identifié, étonnamment, par aucune méthode à l'exception de l'augmentation du rythme beta en central qui l'a été par une méthode. Ainsi, selon la SAOB, quel que serait le protocole d'entraînement, il n'influencerait pas l'efficacité du NFB, son effet serait non-spécifique. Cette importance minime octroyée par la SAOB à ces facteurs est contre-intuitive étant donné le rôle central du protocole choisi sur le mode d'action neurophysiologique et donc sur l'impact sur l'efficacité thérapeutique [Vernon et al., 2004; Heinrich et al., 2019]. Une probable explication pour ce résultat est que tous ces protocoles ont une efficacité équivalente sur les populations étudiées et donc ne représentent pas un facteur explicatif significatif.

Un des paramètres souvent étudié est le nombre de sessions qu'il faut effectuer durant le traitement par NFB. Dans la plupart des cas, le nombre de sessions est fixe et donc défini à l'avance grâce aux résultats obtenus par des études d'efficacité similaires [Enriquez-Geppert et al., 2017]. Cependant malgré le soin apporté au choix du nombre de sessions, celui-ci n'aurait pas d'influence sur l'efficacité du NFB selon la SAOB : il est identifié seulement par la WLS pour laquelle effectuer plus de sessions serait favorable.

Vernon et al. [2004] a suggéré qu'au moins 20 sessions étaient nécessaires pour observer un effet thérapeutique, ce qui a été confirmé par Arns et al. [2014, 2009]; Wang et al. [2014]. Wang et al. [2014] a montré sur des enfants

sains une amélioration significative de la mémoire de travail suite à 20 sessions d'entraînement cognitif. Quant à Arns et al. [2009], plusieurs régressions linéaires sans correction pour tests multiples ont montré une corrélation entre le nombre de sessions et les ES-intra-groupes pour la composante inattention seulement.

Le fait que le nombre de sessions n'a pas été identifié par la WLS pourrait s'expliquer par la présence de seulement neuf observations de 20 sessions ou moins (ce qui correspond à 7.65% du nombre total d'observations). Ainsi, étant donné que le seuil minimal pour obtenir des résultats avec l'entraînement par NFB semble dépassé pour la très grande majorité des observations, il est peu probable que ce facteur puisse être retrouvé par les trois méthodes sur cet ensemble de données.

Cortese et al. [2016] a conduit une méta-régression pour estimer l'influence du nombre de sessions sur les ES-inter-groupes calculés sur la composante totale d'une part pour les évaluations des parents et d'autre part pour celles des enseignants : dans chacun de ces cas la p-value associée à la variable indépendante "nombre de sessions" n'était pas significativement différente de 0, ce qui va dans le sens du résultat de la SAOB. Ainsi, il semblerait que d'autres analyses soient nécessaires pour pouvoir trancher sur la réelle influence du nombre de sessions et sur son nombre optimal pour favoriser l'efficacité du NFB.

Cette notion du nombre de sessions comprend plusieurs aspects comme l'ont souligné Strehl [2014] parmi lesquels la durée du traitement et la fréquence des sessions. Afin de se rendre compte du lien entre ces trois paramètres un *pairplot* a été tracé à la Figure 3.7.

Sur ce *pairplot* on peut observer que le nombre de sessions a tendance à augmenter avec la durée du traitement. Par contre, la fréquence des sessions reste globalement stable avec l'augmentation du nombre de sessions et la durée du traitement.

Le facteur "durée du traitement" a justement été identifié par les trois méthodes intégrées dans la SAOB : il semblerait que plus le traitement par NFB est long, moins il devient efficace. Le degré d'engagement dans l'intervention pourrait expliquer ce résultat : être engagé dans un traitement long est plus compliqué. Cependant, il est difficile de quantifier ce degré car, soit aucun questionnaire n'est rempli par les enfants à ce sujet, soit cette information n'est pas mentionnée.

Par ailleurs, la durée du traitement est liée à son intensité : le *paipplot* présenté à la Figure 3.7 montre que même si la fréquence des sessions est assez stable avec la durée du traitement, dans le cas de traitements courts, la fréquence des sessions est soutenue pour certaines observations ce qui n'est pas le cas pour les traitement longs. Ainsi on peut supposer qu'une période de traitement plus

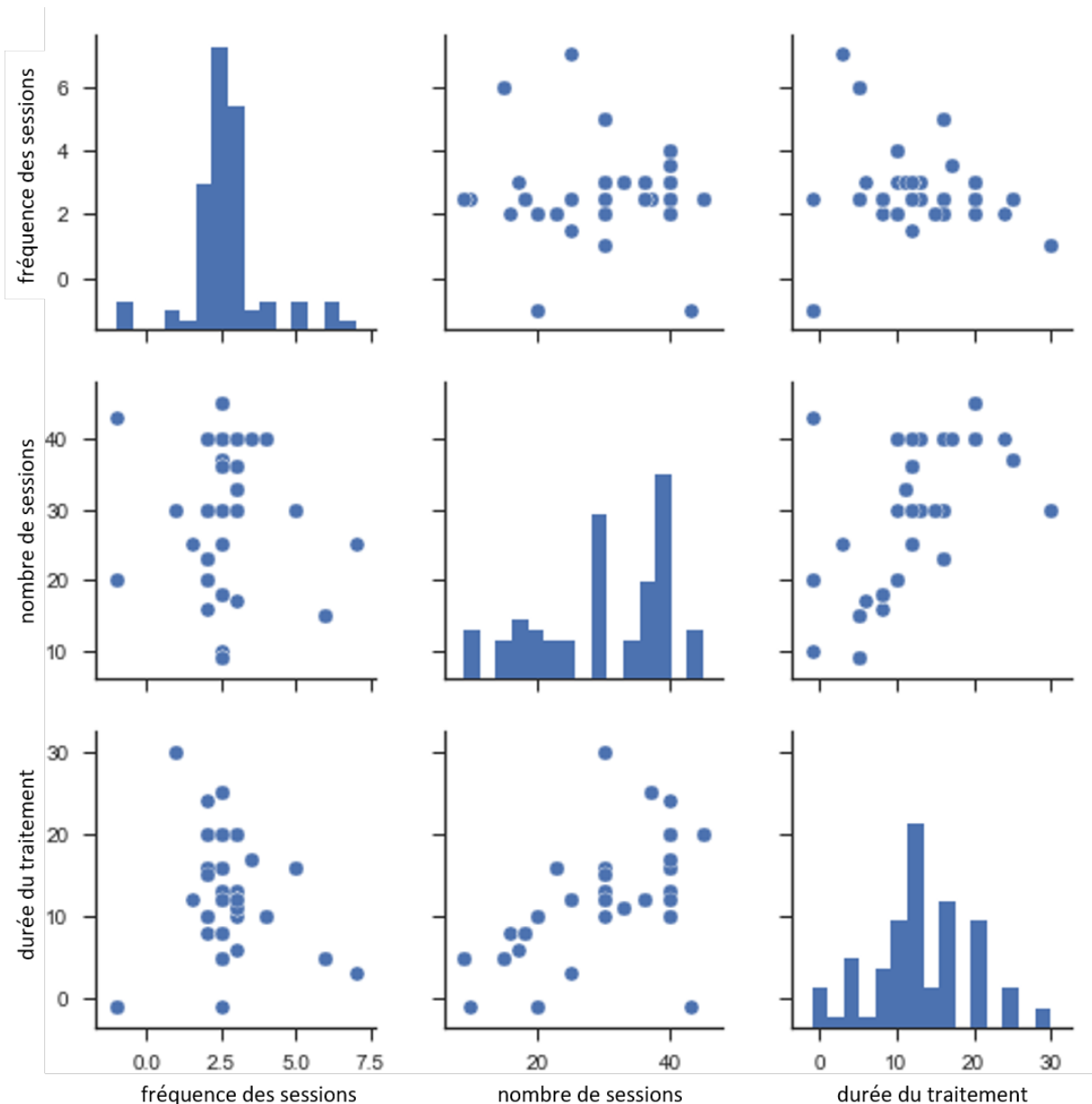


FIGURE 3.7 – *Pairplot* obtenu sur les variables indépendantes non standardisées "fréquence des sessions", "nombre de sessions" et "durée du traitement" comprenant les 85 observations retenues suite au prétraitement des données expliqué en 3.1.2. La fréquence des sessions est donnée en nombre de sessions par semaine et la durée du traitement en semaines.

courte est préférable du fait de la fréquence plus élevée des sessions.

Cette hypothèse est étayée par le fait que la variable "fréquence des sessions" est aussi associée à de plus grands ES-intra-groupe selon le LASSO et le DT. L'impact de l'intensité du traitement par NFB a été exploré par Rogala et al. [2016] sur des sujets adultes sains : il a été observé que les études proposant au moins 4 sessions de NFB sur des jours consécutifs sont toutes bénéfiques. Toutefois, Arnold et al. [2014] n'ont noté aucune différence d'amélioration thérapeutique entre les enfants TDAH effectuant deux sessions par semaine et ceux en effectuant trois.

Les résultats de la SAOB indiquent donc qu'adopter une fréquence élevée de sessions est préférable, ce qui est peu connu dans le domaine du NFB. En effet sur la question de l'intensité du traitement, Strehl [2014] s'est appuyé sur les résultats de l'entraînement cognitif d'enfants sains pour lesquels il a observé que des sessions dispersées conduisent à une meilleure efficacité [Wang et al., 2014]. Enriquez-Geppert et al. [2017] ont également rappelé que dans le milieu de l'éducation, les leçons espacées sont plus efficaces mais ont souligné qu'en ce qui concerne le NFB, trop peu d'éléments sont disponibles pour conclure quant au bénéfice de l'espacement des sessions.

Tout comme la durée du traitement, deux autres facteurs ont été identifiés par les trois méthodes avec, de plus, la même direction d'influence : la présence d'une phase de transfert, et les évaluateurs probablement aveugles au traitement. Ce dernier est discuté en 3.4.3.

La phase de transfert ayant pour but d'aider à transposer le contrôle appris lors des séances de NFB à la vie de tous les jours, on pourrait donc s'attendre à un effet positif sur les symptômes du TDAH comme l'ont avancé Arns et al. [2014]; Strehl et al. [2006]; Gani et al. [2008], or la SAOB conclut à un impact négatif. Ce résultat s'expliquerait peut-être par le fait qu'une phase de transfert seule ne soit pas si efficace si elle n'est pas couplée à l'utilisation d'une carte représentant la métaphore utilisée lors des sessions de NFB qui permet à l'enfant de se souvenir plus facilement du contrôle qu'il exerçait durant la séance [Bioulac et al., 2019; Bluschke et al., 2016]. Ce facteur devait être analysé mais étant trop homogène (plus de 80% des observations n'utilisent pas de carte), il a été exclus de l'analyse.

Ce résultat va dans le sens d'un effet purement placebo du NFB. Cependant, une mise à jour avec un plus grand nombre de données serait nécessaire pour pouvoir l'affirmer.

Tout comme la fréquence des sessions, deux autres paramètres sont retournés par deux méthodes et donc pourraient influencer l'efficacité du NFB : la qualité de l'EEG égale à 2 et la correction ou rejet des artefacts oculaires.

En effet, selon deux méthodes, enregistrer l'EEG dans de bonnes conditions mènerait à de meilleurs résultats. Cette observation peut s'expliquer par le fait qu'un signal EEG de bonne qualité permet l'extraction plus précise des caractéristiques de l'EEG liées au TDAH et donc conduit à un meilleur apprentissage et à une efficacité thérapeutique augmentée. Cependant, évaluer la qualité des moyens d'acquisition de l'EEG (comme l'amplificateur utilisé) est difficile du fait du peu d'informations fourni par les études à ce sujet. Par conséquent, les futures essais cliniques devraient apporter plus de précisions quant au matériel utilisé afin de pouvoir plus aisément juger de sa qualité. La qualité d'acquisition

de signaux EEG peut être évaluée grâce à différentes métriques dont certaines ont été utilisées par [Bussalib et al., 2018] lors de la comparaison de différents systèmes EEG.

Deux méthodes s'accordent également sur le fait que corriger ou rejeter les artefacts oculaires aurait un impact positif sur l'efficacité du NFB. Ce résultat peut également s'expliquer par le fait qu'un signal EEG non contaminé par des artefacts permet d'extraire plus précisément les neuromarqueurs [Barthélemy et al., 2017, 2019] étant donné l'impact des mouvements oculaires et clignements sur l'EEG [Iwasaki et al., 2005].

3.4.2 Perspectives pour de futures analyses

L'influence d'autres facteurs sur l'efficacité du NFB aurait été intéressante à analyser, comme la personnalisation des protocoles d'entraînement basée sur l'iAPF. En effet, Vernon et al. [2004] et Klimesch [1999] ont noté que les limites des bandes de fréquence varient d'un individu à l'autre et sont aussi dépendantes de l'âge. Par ailleurs, les résultats paraissent prometteurs selon Bazanova et al. [2018]; Escolano et al. [2014] et Alkoby et al. [2017]. Cependant, ce paramètre n'a pas pu être inclus dans la SAOB faute d'un nombre suffisant d'études proposant un protocole personnalisé. Ce manque d'études est aussi la raison pour laquelle le couplage entre l'EMG-Biofeedback et le NFB n'a pas pu être étudié dans la SAOB.

Un autre facteur intéressant, qui aurait pu aider à expliquer les résultats sur la durée du traitement, a également été exclu de l'analyse : la sévérité des symptômes à pré-test. Bien que les scores à pré-test soient disponibles pour chaque étude, ils ne sont pas comparables car différentes échelles sont utilisées. Afin de résoudre ce problème, ces scores ont été normalisés grâce au score maximum pouvant être atteint sur chaque échelle. Toutefois, cette valeur n'a pas pu être trouvée pour plusieurs échelles cliniques : trop d'observations manquantes ont mené au rejet de facteur.

Ensuite, il serait intéressant de s'intéresser au lieu où les sessions de NFB sont effectuées. En effet, Minder et al. [2018] ont souligné le fait que le lieu d'entraînement pourrait aussi être un facteur contribuant à l'efficacité du NFB. Toutefois, dans leur étude aucune différence significative n'est trouvée entre les résultats des performances à la clinique et à l'école. Vernon et al. [2004] a avancé qu'effectuer les séances de NFB à l'école pourrait faciliter le transfert de ce qui a été appris lors des sessions de NFB à la vie de tous les jours.

Dans la grande majorité des études sur le NFB appliqué aux enfants TDAH, les sessions ont lieu en clinique, rendant impossible à la SAOB d'étudier ce facteur.

Cependant, à l'instar de Steiner et al. [2014]; Minder et al. [2018], d'autres études demandent à leurs sujets d'effectuer leurs séances en dehors du milieu hospitalier [Bioulac et al., 2019], ainsi l'influence du lieu d'entraînement pourra finir par être étudiée plus précisément. Cela sera aussi valable pour les facteurs évoqués plus tôt et qui ont dû être exclus de la SAOB.

Un paramètre central dans l'entraînement par NFB a également été exclu de la SAOB faute d'un nombre suffisant d'études, il s'agit du type de seuillage grâce auquel les récompenses sont retournées au sujet. Sa définition est centrale pour l'entraînement par NFB, cependant elle varie énormément d'une étude à l'autre. En effet, le seuil peut être le même tout au long du traitement ou adaptatif, il peut être fixé manuellement ou automatiquement.

Le seuil peut être fixe durant le traitement ou bien s'adapter aux performances du sujet au cours de la session ou entre les sessions ce qui semble préférable selon [Bauer et al., 2016]. Une des raisons évoquées pour utiliser un seuil adaptatif est de garder le sujet motivé en le récompensant de manière régulière [Lansbergen et al., 2011]. Cependant, cette approche conduit parfois à récompenser le sujet alors que ses performances ne le justifient pas. En effet, comme souligné par [Strehl, 2014], dès que le sujet est trop ou trop peu récompensé, le seuil est ajusté, rendant la motivation du sujet plus importante que la qualité de la performance.

Selon Arns et al. [2014], le seuillage automatique est contraire aux principes de la théorie de l'apprentissage : ce type de seuillage ne récompense pas le sujet sur ses réelles performances d'auto-régulation. Cependant, adapter manuellement la valeur du seuil contraint le sujet à effectuer ses sessions en clinique et empêche la mise en place d'un double aveugle [Lansbergen et al., 2011] qui est pourtant recommandé [Ros et al., 2019].

Enfin, l'influence du type de *feedback* (visuel, auditif, tactile) n'a pas été étudiée ici mais a déjà été discutée dans la littérature, notamment par Vernon et al. [2004] qui a avancé que coupler le retour visuel et auditif serait préférable.

3.4.3 Analyse approfondie des évaluateurs probablement aveugles

Les résultats de la SAOB sont globalement en faveur de l'efficacité du NFB pour le traitement des enfants TDAH, notamment l'utilisation de systèmes d'acquisition de bonne qualité et le rythme soutenu du traitement. Toutefois, comme attendu, l'évaluation des symptômes par des personnes non-aveugles (*Most Proximal* (MProx)) conduit à des résultats plus favorables que celles des évaluateurs PBlind, ce qui est en accord avec les méta-analyses existantes [Micoulaud-Franchi et al., 2014; Cortese et al., 2016].

Les enseignants sont considérés comme PBlind par Cortese et al. [2016];

Micoulaud-Franchi et al. [2014] et cette définition a été suivie dans la SAOB. Étonnamment, les données à disposition ne vont pas exactement dans le sens de l'hypothèse largement acceptée que la différence entre MProx et PBlind peut être seulement expliquée par l'effet placebo. Par ailleurs, les enseignants sont désignés comme "probablement" aveugles, ce qui signifie qu'ils peuvent être au courant du traitement suivi par les enfants. En effet, il est possible que certains enseignants voient les enfants prendre des psychostimulants lors des pauses. Cependant, il est difficile d'évaluer l'amplitude de ce phénomène.

Un élément corrobore cette hypothèse : pour chaque étude incluse dans cette analyse, l'évaluation des symptômes avant le début du traitement par les parents comparée à celle des enseignants montre que ces derniers ne voient pas l'ensemble des symptômes, autrement dit qu'ils sont probablement plus aveugles aux symptômes qu'au traitement comme l'illustre la Figure 3.8. En effet, à pré-test, les enseignants évaluent les symptômes moins sévèrement que les parents et observent moins d'amélioration à post-test : cela correspond davantage au cas **A** représentant l'absence d'effet placebo qu'au cas **B**.

Ces différences d'évaluation entre parents et enseignants ont été étudiées à de multiples reprises [Sollie et al., 2013; Narad et al., 2015; Minder et al., 2018], montrant que ces derniers sont plus susceptibles de sous-estimer la sévérité des symptômes du TDAH chez l'enfant, surtout chez les plus jeunes. Par conséquent, les enseignants sont peut-être simplement moins capables d'observer un changement clinique durant la durée du traitement. Par ailleurs, les scores entre enseignants sont plus variables que ceux entre parents, ce qui peut en partie expliquer le faible ES (aussi bien intra que inter-groupes) calculé pour les évaluateurs PBlind. Ainsi pour conclure, recourir aux évaluateurs PBlind pour estimer l'effet placebo n'apparaît pas comme étant un choix approprié.

Une autre façon de mettre en évidence un éventuel effet placebo est de se rapporter au DT présenté à la Figure 3.6. Le *root node* divise l'ensemble des données en deux parties : d'une part un sous arbre est créé avec 46 observations correspondant aux évaluateurs MProx et d'autre part, 21 observations correspondant aux évaluateurs PBlind. Si les différences observées entre ces deux types d'évaluateurs est due à l'effet placebo, il serait attendu que le sous-arbre des observations MProx comporte des facteurs liés à la perception de l'implication dans le traitement. En effet, dans cette partie de l'arbre on trouve bien le facteur "durée du traitement", mais qui ne va pas dans la direction corroborant l'effet placebo : intuitivement, il est attendu que plus le traitement est long, plus l'effet placebo est important et plus l'ES-intra-groupe est élevé, or ici l'inverse est observé ce qui contredit l'hypothèse.

Ainsi, ces résultats suggèrent que les évaluateurs PBlind peuvent difficilement

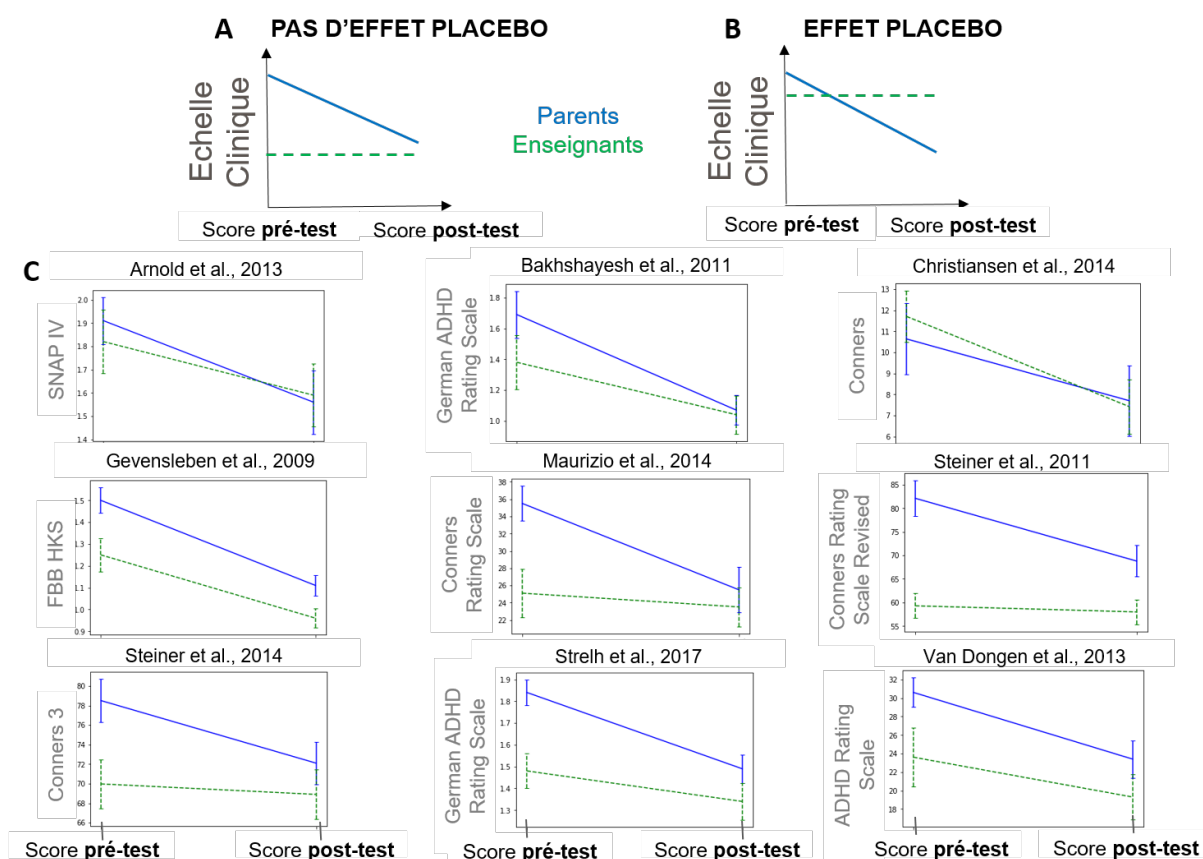


FIGURE 3.8 – Scores à pré-test et post-test (\pm erreur type) donnés par les parents (MProx) en bleu et les enseignants (PBlind) en pointillés verts. Deux hypothèses sur des données hypothétiques : **A)** pas d'effet placebo, les enseignants notent moins de symptômes du TDAH donc la différence entre pré et post-test est faible et **B)** effet placebo, les enseignants observent autant de symptômes à pré-test que les parents mais pas autant d'amélioration. **C)** Données réelles : évolution des scores attribués par les parents et enseignants entre pré- et post-test dans les études qui satisfont le critère d'inclusion de Cortese et al. et qui donnent les scores sur les mêmes échelles pour les deux types d'évaluateurs.

être utilisés pour quantifier l'effet placebo étant donné qu'ils paraissent plus aveugles aux symptômes qu'au traitement. Étant donné que la mise en place de protocoles de *sham*-NFB éthiquement [Holtmann et al., 2014] et techniquement [Birbaumer, 1991] faisables est très difficile, il est nécessaire d'avoir recours à une méthode alternative et objective acceptable pour juger de l'efficacité du traitement [World Medical Association, 2000]. Une analyse robuste envisageable serait d'étudier les neuromarqueurs collectés durant le traitement par NFB pour démontrer que les patients contrôlent effectivement le neuromarqueur, qu'ils apprennent (c'est à dire que le contrôle du neuromarqueur s'intensifie avec le temps), et que cet apprentissage conduit à une réorganisation cérébrale durable. Ce genre d'analyse a été menée pour certaines études et conduit à des résultats favorables mais n'est pas systématique [Arns et al., 2014]. Si aucune évolution du neuromarqueur n'est observée au cours du traitement alors que les évaluateurs MProx notent une amélioration clinique des symptômes, on pourrait conclure

que l'effet placebo joue un rôle dans ces résultats.

3.4.4 Comparaison avec les résultats de Bussalb et al., 2019b

L'analyse présentée dans ce chapitre est la mise à jour des résultats présentés dans Bussalb et al. [2019]. Etant donné qu'un nombre encore limité d'études d'efficacité est disponible sur le NFB appliqué aux enfants TDAH, les analyses telles que les méta-analyses et la SAOB doivent être régulièrement mises à jour afin d'obtenir des résultats stables comme discuté en ??.

Bussalb et al. [2019] présente des résultats obtenus sur des études publiées avant le 12 février 2018, ce qui correspond à 33 études (67 observations). La mise à jour décrite dans ce chapitre porte ce nombre à 41, augmentant ainsi la robustesse des résultats. Malheureusement, tous les facteurs exclus dans l'analyse antérieure le sont également avec cette mise à jour et la validation par un IRB est également rejetée.

Les différences entre Bussalb et al. [2019] et sa mise à jour présentée dans ce chapitre sont mises en évidence à la Table 3.4.

Les résultats obtenus sont globalement cohérents avec ceux présentés dans Bussalb et al. [2019]. Les caractéristiques de la population n'ont toujours pas d'influence, ni le type de protocole utilisé. Il en va de même pour l'influence positive de l'intensité du traitement et les moins bons résultats obtenus avec les évaluateurs PBlind qui sont retrouvés par le même nombre de méthodes.

Les différences notables concernent la qualité de l'EEG égale à deux et la présence d'une phase de transfert. En effet, suite à la mise à jour de Bussalb et al. [2019], la qualité de l'EEG égale à deux n'est plus identifiée par le DT, diminuant ainsi la confiance quant à son impact sur l'efficacité du NFB. Par ailleurs, bien que ce facteur soit intéressant, sa définition, donnée en 3.1.1, manque de précision du fait du peu d'informations disponibles sur le matériel utilisé par les études. Ainsi, afin d'évaluer au mieux son influence, les études devraient fournir davantage d'informations.

A l'inverse la présence d'une phase de transfert est désormais sélectionnée par les trois méthodes.

Ainsi, la mise à jour montre que les résultats ne sont pas figés : ils vont fluctuer jusqu'à se stabiliser quand un grand nombre d'observations sera disponible. Ce constat est illustré dans le cadre de la méta-analyse présentée au chapitre ??.

Ainsi, pour que la SAOB puisse apporter des indications fiables quant au design d'une étude évaluant l'efficacité du NFB appliqué aux enfants TDAH, elle doit être régulièrement mise à jour.

TABLE 3.4 – Resultats des mises à jour de la régression linéaire pondérée (WLS), de la régression linéaire régularisée (LASSO) et de l'arbre de décision (DT) comparés à ceux de Bussalb et al. [2019]. Pour la WLS, une p-value < 0.05 (en gras) signifie que le coefficient du facteur correspondant est significativement différent de 0. Pour le LASSO, les facteurs dont les coefficients sont non mis à 0 (en gras) sont sélectionnés. Pour l'arbre de décision, la place du facteur dans l'arbre est indiquée. Pour les deux premières colonnes, quand la valeur du coefficient est négative le facteur correspondant pourrait mener à de meilleurs résultats du NFB. Les valeurs en vert correspondent aux valeurs devenues significatives après la mise à jour de Bussalb et al. [2019]; les valeurs en rouges correspondent aux valeurs ayant perdu la significativité après la mise à jour.

Variables indépendantes (facteurs)		Coefficients trouvés par WLS (p-value)	Coefficients trouvés par LASSO	Place sur le DT
<i>Méthodologiques</i>	PBlind	0.15 (0.015)	0.086	<i>root node</i>
	randomisation	0.013 (0.840)	0.00	/
<i>Population</i>	age max	-0.10 (0.106)	0.00	/
	age min	0.056 (0.43)	0.00	/
	prise de médicaments	-0.026 (0.72)	0.00	/
<i>Implementation du NFB</i>	nombre de sessions	-0.19 (0.025)	0.00	/
	durée de la session	-0.13 (0.16)	0.00	2^{eme} noeud
	durée du traitement	0.39 (0.00)	0.098	2^{eme} et 3^{eme} noeuds
	fréquence des sessions	0.027 (0.690)	-0.055	2^{eme} noeud
	SMR	0.12 (0.067)	0.00	/
	augmentation de beta en central	0.087 (0.32)	0.026	/
	diminution de theta	-0.095 (0.39)	0.00	/
	SCP phase de transfert	-0.14 (0.30) 0.33 (0.001)	0.00 0.079	/ 1^{er} noeud
<i>Qualité de l'acquisition</i>	plus d'une électrode d'enregistrement	-0.083 (0.20)	-0.030	/
	EEG qualité 2	-0.28 (0.00)	-0.037	/
<i>Qualité du signal</i>	EOG rejet ou correction	-0.10 (0.164)	-0.0046	1^{er} noeud
	Rejet des artefacts basé sur l'amplitude	0.14 (0.058)	0.00	/

3.5 Conclusion

La SAOB a permis de mettre en évidence que l'intensité du traitement contribue à l'efficacité du NFB, ce qui va dans le sens de ce qui est connu à propos

de la théorie de l'apprentissage [Mowrer, 1960] : un entraînement plus intense mène à une efficacité clinique augmentée.

Dans une plus faible mesure, la SAOB a permis d'identifier un facteur lié à la qualité du signal et un autre au matériel d'acquisition de l'EEG comme ayant une influence positive sur l'efficacité du NFB, ce qui indique fortement qu'elle est liée à un mécanisme d'action basé sur la modulation de l'EEG. Toutefois, le paramètre lié à la qualité du signal souffre du peu d'informations fourni par les études à ce sujet, mais étant donné l'appel de communauté du NFB à être le plus transparent possible quant au matériel utilisé [Ros et al., 2019], il sera sans doute possible d'étudier plus précisément son impact lors de futures analyses.

Alors que les trois facteurs précédents sont en faveur de l'efficacité du NFB, l'influence négative de la présence d'une phase de transfert sur laquelle sont d'accord les trois méthodes, démontre plutôt un effet placebo.

Alors que ces résultats contribuent certainement au débat, ce travail montre également que l'ultime démonstration de la preuve de l'efficacité du NFB appliqué aux enfants TDAH n'est pas encore atteinte, étant donné que les évaluations des enseignants ont été en partie invalidées comme indicatrices de l'effet placebo. Par conséquent, se référer aux résultats des évaluateurs PBlind pour mettre en évidence la spécificité de l'efficacité clinique n'est pas recommandé : il serait préférable d'avoir recours au sham-NFB et à l'analyse des changements de l'EEG en fonction des neuromarqueurs entraînés.

Comme l'a montré la mise à jour des résultats de la SAOB, les conclusions de cette analyse peuvent encore évoluer. Au vu du nombre important d'études publiées sur le NFB appliqué aux enfants TDAH, certains facteurs vont pouvoir finir par être inclus dans la SAOB, comme par exemple l'individualisation du protocole de NFB qui semble prometteuse. Le chapitre suivant va justement s'intéresser à la distribution d'un marqueur de l'attention, le Theta-Beta Ratio (TBR), au sein d'une large population afin de déterminer si une personnalisation basée sur ce neuromarqueur est envisageable.

Chapitre 4

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

Bibliographie

- P.-M. Aggensteiner, D. Brandeis, S. Millenet, S. Hohmann, C. Ruckes, S. Beuth, B. Albrecht, G. Schmitt, S. Schermuly, S. Wörz, et al. Slow cortical potentials neurofeedback in children with adhd : comorbidity, self-regulation and clinical outcomes 6 months after treatment in a multicenter randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, 28(8) :1087–1095, 2019.
- O. Alkoby, A. Abu-Rmileh, O. Shriki, and D. Todder. Can we predict who will respond to neurofeedback? a review of the inefficacy problem and existing predictors for successful eeg neurofeedback learning. *Neuroscience*, 2017. doi : 10.1016/j.neuroscience.2016.12.050.
- L. E. Arnold, N. Lofthouse, S. Hersch, X. Pan, E. Hurt, B. Bates, K. Kas-souf, S. Moone, and C. Grantier. Eeg neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : Double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. *Journal of Attention Disorder*, 2014. doi : 10.1177/1087054712446173.
- M. Arns, S. de Ridder, U. Strehl, M. Breteler, and A. Coenen. Efficacy of neurofeedback treatment in adhd : the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity : a meta-analysis. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(3) :180–189, 2009. doi : 10.1177/155005940904000311.
- M. Arns, H. Heinrich, and U. Strehl. Evaluation of neurofeedback in adhd : the long and winding road. *Biological psychology*, 95 :108–115, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.11.013.
- A. R. Bakhshayesh, S. Hänsch, A. Wyschkon, M. J. Rezai, and G. Esser. Neuro-feedback in adhd : a single-blind randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, 20(9) :481, 2011. doi : 10.1007/s00787-011-0208-y.
- Q. Barthélemy, L. Mayaud, Y. Renard, D. Kim, S.-W. Kang, J. Gunkelman, and M. Congedo. Online denoising of eye-blinks in electroencephalography. *Neurophysiologie Clinique*, 47(5-6) :371–391, 2017.
- Q. Barthélemy, L. Mayaud, D. Ojeda, and M. Congedo. The riemannian potato field : a tool for online signal quality index of eeg. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 27(2) :244–255, 2019.

- R. Bauer, M. Fels, V. Royter, V. Raco, and A. Gharabaghi. Closed-loop adaptation of neurofeedback based on mental effort facilitates reinforcement learning of brain self-regulation. *Clinical Neurophysiology*, 127(9) :3156–3164, 2016.
- S. Baumeister, I. Wolf, N. Holz, R. Boecker-Schlier, N. Adamo, M. Holtmann, M. Ruf, T. Banaschewski, S. Hohmann, and D. Brandeis. Neurofeedback training effects on inhibitory brain activation in adhd : A matter of learning ? *Neuroscience*, 2016. doi : 10.1016/j.neuroscience.2016.09.025.
- O. M. Bazanova, T. Auer, and E. A. Sapina. On the efficiency of individualized theta/beta ratio neurofeedback combined with forehead emg training in adhd children. *Frontiers in human neuroscience*, 12 :3, 2018.
- M. Beauregard and J. Levesque. Functional magnetic resonance imaging investigation of the effects of neurofeedback training on the neural bases of selective attention and response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 31 (1) :3–20, 2006. doi : 10.1007/s10484-006-9001-y.
- M. Bink, C. van Nieuwenhuizen, A. Popma, I. L. Bongers, and G. J. M. van Boxtel. Behavioral effects of neurofeedback in adolescents with adhd : a randomized controlled trial. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2014. doi : 10.1007/s00787-014-0655-3.
- S. Bioulac, D. Purper-Ouakil, T. Ros, H. Blasco-Fontecilla, M. Prats, L. Mayaud, and D. Brandeis. Personalized at-home neurofeedback compared with long-acting methylphenidate in an european non-inferiority randomized trial in children with adhd. *BMC psychiatry*, 19(1) :237, 2019.
- N. Birbaumer. Clinical-psychological treatment of epileptic seizures : a controlled study. *Perspectives and promises in clinical psychology*, 1991.
- A. Bluschke, F. Broschwitz, S. Kohl, V. Roessner, and C. Beste. The neuronal mechanisms underlying improvement of impulsivity in adhd by theta/beta neurofeedback. *Scientific reports*, 6 :31178, 2016. doi : 10.1038/srep31178.
- M. Borenstein, L. V. Hedges, J. Higgins, and H. R. Rothstein. *Introduction to meta-analysis*. Wiley, 2009.
- K. Bowman and L. Shenton. Omnibus test contours for departures from normality based on b 1 and b 2. *Biometrika*, 62(2) :243–250, 1975.
- A. Bussalbi, M. Prat, D. Ojeda, Q. Barthélemy, J. Bonnaud, and L. Mayaud. A framework for the comparison of different eeg acquisition solutions. *arXiv preprint arXiv :1810.02107*, 2018.

- A. Bussalib, M. Congedo, Q. Barthélemy, D. Ojeda, E. Acquaviva, R. Delorme, and L. Mayaud. Clinical and experimental factors influencing the efficacy of neurofeedback in adhd : a meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 10 :35, 2019.
- F. Catala-Lopez, B. Hutton, A. Núñez-Beltrán, M. J. Page, M. Ridao, D. M. Saint-Gerons, M. A. Catalá, R. Tabarés-Seisdedos, and D. Moher. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents : a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one*, 12(7) :e0180355, 2017.
- M. Chavez, F. Grosselin, A. Bussalib, F. D. V. Fallani, and X. Navarro-Sune. Surrogate-based artifact removal from single-channel eeg. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 26(3) :540–550, 2018.
- H. Christiansen, V. Reh, M. H. Schmidt, and W. Rief. Slow cortical potential neurofeedback and self-management training in outpatient care for children with adhd : study protocol and first preliminary results of a randomized controlled trial. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014. doi : 10.3389/fn-hum.2014.00943.
- J. Cohen. Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd edn. Erlbaum Associates, Hillsdale, 1988.
- S. Cortese, M. Ferrin, D. Brandeis, M. Holtmann, P. Aggensteiner, D. Daley, P. Santosh, E. Simonoff, J. Stevenson, A. Stringaris, et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(6) :444–455, 2016. doi : 10.1016/j.jaac.2016.03.007.
- M. Cueli, C. Rodríguez, P. Cabaleiro, T. García, and P. González-Castro. Differential efficacy of neurofeedback in children with adhd presentations. *Journal of clinical medicine*, 8(2) :204, 2019.
- R. d’Agostino and E. S. Pearson. Tests for departure from normality. empirical results for the distributions of b^2 and b . *Biometrika*, 60(3) :613–622, 1973.
- R. B. d’Agostino. An omnibus test of normality for moderate and large size samples. *Biometrika*, 58(2) :341–348, 1971.
- M. Deilami, A. Jahandideh, Y. Kazemnejad, Y. Fakour, S. Alipoor, F. Rabiee, G. S. Pournesaie, R. N. Heidari, and S. A. Mosavi. The effect of neurofeedback therapy on reducing symptoms associated with attention deficit hyperactivity disorder : A case series study. *Basic and clinical neuroscience*, 7(2) :167, 2016. doi : 10.15412/J.BCN.03070211.

- R. Drechsler, M. Straub, M. Doehnert, H. Heinrich, H.-C. Steinhausen, and D. Brandeis. Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with attention deficit/hyperactivity disorder (adhd). *Behavioral and brain functions*, 3(1) :35, 2007. doi : 10.1186/1744-9081-3-35.
- N. S. Duric, J. Assmus, D. Gundersen, and I. B. Elgen. Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with adhd : a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC psychiatry*, 12(1) :107, 2012. doi : 10.1186/1471-244X-12-107.
- S. Enriquez-Geppert, R. J. Huster, and C. S. Herrmann. Eeg-neurofeedback as a tool to modulate cognition and behavior : a review tutorial. *Frontiers in human neuroscience*, 11 :51, 2017. doi : 10.3389/fnhum.2017.00051.
- C. Escolano, M. Navarro-Gil, J. Garcia-Campayo, M. Congedo, and J. Minguez. The effects of individual upper alpha neurofeedback in adhd : an open-label pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 39(3-4) :193–202, 2014. doi : 10.1007/s10484-014-9257-6.
- T. Fuchs, N. Birbaumer, W. Lutzenberger, J. H. Gruzelier, and J. Kaiser. Neurofeedback treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children : a comparison with methylphenidate. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 28(1) :1–12, 2003.
- C. Gani, N. Birbaumer, and U. Strehl. Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd). *Int J Bioelectromagn*, 10(4) :209–232, 2008.
- K. Geladé, T. Janssen, M. Bink, A. Maras, J. Oosterlaan, et al. Behavioral effects of neurofeedback compared to stimulants and physical activity in attention-deficit/hyperactivity disorder : a randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(10) :e1270–e1277, 2016.
- H. Gevensleben, B. Holl, B. Albrecht, C. Vogel, D. Schlamp, O. Kratz, P. Studer, A. Rothenberger, G. H. Moll, and H. Heinrich. Is neurofeedback an efficacious treatment for adhd? a randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7) :780–789, 2009. doi : 10.1111/j.1469-7610.2008.02033.x.
- H. Heinrich, H. Gevensleben, F. J. Freisleder, G. H. Moll, and A. Rothenberger. Training of slow cortical potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder : evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. *Biological psychiatry*, 55(7) :772–775, 2004. doi : 10.1016/j.biopsych.2003.11.013.

- H. Heinrich, H. Gevensleben, A. Becker, and A. Rothenberger. Effects of neurofeedback on the dysregulation profile in children with adhd : Scp nf meets sdq-dp—a retrospective analysis. *Psychological medicine*, pages 1–6, 2019.
- M. Holtmann, D. Grasmann, E. Cionek-Szpak, V. Hager, N. Panzner, A. Beyer, F. Poustka, and C. Stadler. Spezifische wirksamkeit von neurofeedback auf die impulsivität bei adhs. *Kindheit und Entwicklung*, 18(2) :95–104, 2009. doi : 10.1026/0942-5403.18.2.95.
- M. Holtmann, B. Pniewski, D. Wachtlin, S. Wörz, and U. Strehl. Neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd)—a controlled multicenter study of a non-pharmacological treatment approach. *BMC pediatrics*, 14(1) :202, 2014.
- International Electrotechnical Commission. 60601-2-26 :2012, 2012.
- M. Iwasaki, C. Kellinghaus, A. V. Alexopoulos, R. C. Burgess, A. N. Kumar, Y. H. Han, H. O. Lüders, and R. J. Leigh. Effects of eyelid closure, blinks, and eye movements on the electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology*, 116(4) :878–885, 2005.
- G. James, D. Witten, T. Hastie, and R. Tibshirani. An introduction to statistical learning. volume 112, chapter 8, pages 303–332. Springer, 2013.
- C. Jeunet, F. Lotte, J.-M. Batail, P. Philip, and J.-A. M. Franchi. Using recent bci literature to deepen our understanding of clinical neurofeedback : A short review. *Neuroscience*, 2018. doi : 10.1016/j.neuroscience.2018.03.013.
- W. Klimesch. Eeg alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance : a review and analysis. *Brain research reviews*, 29(2-3) :169–195, 1999.
- J. D. Kropotov, V. A. Grin-Yatsenko, V. A. Ponomarev, L. S. Chutko, E. A. Yakovenko, and I. S. Nikishena. Erps correlates of eeg relative beta training in adhd children. *International journal of psychophysiology*, 55(1) :23–34, 2005. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2004.05.011.
- M. M. Lansbergen, M. van Dongen-Boomsma, J. K. Buitelaar, and D. Slaats-Willemse. Adhd and eeg-neurofeedback : a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *Journal of neural transmission*, 118(2) :275–284, 2011.
- E.-J. Lee and C.-H. Jung. Additive effects of neurofeedback on the treatment of adhd : A randomized controlled study. *Asian Journal of Psychiatry*, 25 :16–21, 2017. doi : 10.1016/j.ajp.2016.09.002.

- U. Leins, G. Goth, T. Hinterberger, C. Klinger, N. Rumpf, and U. Strehl. Neurofeedback for children with adhd : a comparison of scp and theta/beta protocols. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 32(2) :73–88, 2007. doi : 10.1007/s10484-007-9031-0.
- L. Li, L. Yang, C. Zhuo, and Y.-F. Wang. A randomised controlled trial of combined eeg feedback and methylphenidate therapy for the treatment of adhd. *Swiss Med. Wkly*, 143 :w13838, 2013. doi : 10.4414/smw.2013.13838.
- M. Linden, T. Habib, and V. Radojevic. A controlled study of the effects of eeg biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 21(1) :35–49, 1996.
- M. A. Lopez-Gordo, D. Sanchez-Morillo, and F. P. Valle. Dry eeg electrodes. *Sensors*, 14(7) :12847–12870, 2014.
- R. Luan, Z. Mu, F. Yue, and S. He. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in psychiatry*, 8 :229, 2017.
- S. Maurizio, M. D. Liechti, H. Heinrich, L. Jäncke, H.-C. Steinhausen, S. Walitza, D. Brandeis, and R. Drechsler. Comparing tomographic eeg neurofeedback and emg biofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychology*, 95 :31–44, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.10.008.
- V. Meisel, M. Servera, G. Garcia-Banda, E. Cardo, and I. Moreno. Reprint of “neurofeedback and standard pharmacological intervention in adhd : a randomized controlled trial with six-month follow-up”. *Biological psychology*, 95 : 116–125, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.09.009.
- J.-A. Micoulaud-Franchi, P. A. Geoffroy, G. Fond, R. Lopez, S. Bioulac, and P. Philip. Eeg neurofeedback treatments in children with adhd : an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014. doi : 10.3389/fnhum.2014.00906.
- F. Minder, A. Zuberer, D. Brandeis, and R. Drechsler. Informant-related effects of neurofeedback and cognitive training in children with adhd including a waiting control phase : a randomized-controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, pages 1–12, 2018. doi : 10.1007/s00787-018-1116-1.
- A. Mohagheghi, S. Amiri, N. Moghaddasi Bonab, G. Chalabianloo, S. G. Noorazar, S. M. Tabatabaei, and S. Farhang. A randomized trial of comparing the efficacy of two neurofeedback protocols for treatment of clinical and cognitive

- symptoms of adhd : Theta suppression/beta enhancement and theta suppression/alpha enhancement. *BioMed Research International*, 2017, 2017. doi : 10.1155/2017/3513281.
- M. R. Mohammadi, N. Malmir, A. Khaleghi, and M. Aminiorani. Comparison of sensorimotor rhythm (smr) and beta training on selective attention and symptoms in children with attention deficit/hyperactivity disorder (adhd) : A trend report. *Iranian journal of psychiatry*, 10(3) :165, 2015.
- V. J. Monastra, D. M. Monastra, and S. George. The effects of stimulant therapy, eeg biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 27(4) :231–249, 2002.
- D. C. Montgomery, E. A. Peck, and G. G. Vining. Introduction to linear regression analysis. volume 821, chapter 5, pages 190–191. John Wiley & Sons, 2012.
- I. Moreno-García, S. Meneres-Sancho, C. Camacho-Vara de Rey, and M. Servera. A randomized controlled trial to examine the posttreatment efficacy of neurofeedback, behavior therapy, and pharmacology on adhd measures. *Journal of attention disorders*, 23(4) :374–383, 2019.
- O. Mowrer. Learning theory and behavior. 1960.
- M. E. Narad, A. A. Garner, J. L. Peugh, L. Tamm, T. N. Antonini, K. M. Kingery, J. O. Simon, and J. N. Epstein. Parent–teacher agreement on adhd symptoms across development. *Psychological assessment*, 27(1) :239, 2015. doi : 10.1037/a0037864.
- G. Ogrim and K. A. Hestad. Effects of neurofeedback versus stimulant medication in attention-deficit/hyperactivity disorder : a randomized pilot study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23(7) :448–457, 2013. doi : 10.1089/cap.2012.0090.
- F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, et al. Scikit-learn : Machine learning in python. *Journal of machine learning research*, 12(Oct) :2825–2830, 2011.
- J. R. Quinlan. Induction of decision trees. *Machine learning*, 1(1) :81–106, 1986.
- S. Rajabi, A. Pakize, and N. Moradi. Effect of combined neurofeedback and game-based cognitive training on the treatment of adhd : A randomized controlled study. *Applied Neuropsychology : Child*, pages 1–13, 2019.

- P. Riesco-Matías, J. R. Yela-Bernabé, A. Crego, and E. Sánchez-Zaballos. What do meta-analyses have to say about the efficacy of neurofeedback applied to children with adhd ? review of previous meta-analyses and a new meta-analysis. *Journal of attention disorders*, page 1087054718821731, 2019.
- J. Rogala, K. Jurewicz, K. Paluch, E. Kublik, R. Cetnarski, and A. Wróbel. The do's and don'ts of neurofeedback training : a review of the controlled studies using healthy adults. *Frontiers in human neuroscience*, 10 :301, 2016. doi : 10.3389/fnhum.2016.00301.
- T. Ros, S. Enriquez-Geppert, V. Zotev, K. Young, G. Wood, S. Whitfield-Gabrieli, F. Wan, F. Vialatte, D. Van De Ville, D. Todder, et al. Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies (cred-nf checklist). 2019.
- S. Seabold and J. Perktold. Statsmodels : Econometric and statistical modeling with python. In *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*, volume 57, page 61. SciPy society Austin, 2010.
- E. Shereena, R. Gupta, C. Bennett, K. Sagar, and J. Rajeswaran. Eeg neurofeedback training in children with attention deficit/hyperactivity disorder : A cognitive and behavioral outcome study. *Clinical EEG and neuroscience*, page 1550059418813034, 2019.
- W. A. Shewhart. *Economic control of quality of manufactured product*. ASQ Quality Press, 1931.
- H. Sollie, B. Larsson, and W.-T. Mørch. Comparison of mother, father, and teacher reports of adhd core symptoms in a sample of child psychiatric outpatients. *Journal of Attention Disorders*, 17(8) :699–710, 2013. doi : 10.1177/1087054711436010.
- E. J. Sonuga-Barke, D. Brandeis, S. Cortese, D. Daley, M. Ferrin, M. Holtmann, J. Stevenson, M. Danckaerts, S. van der Oord, M. Döpfner, R. W. Dittmann, E. Simonoff, A. Zuddas, T. Banaschewski, J. Buitelaar, D. Coghill, C. Hollis, E. Konofal, M. Lecendreux, I. C. Wong, and J. Sergeant. Nonpharmacological interventions for adhd : Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*, 2013. doi : 10.1176/appi.ajp.2012.12070991.
- N. J. Steiner, R. C. Sheldrick, D. Gotthelf, and E. C. Perrin. Computer-based attention training in the schools for children with attention deficit/hyperactivity disorder : a preliminary trial. *Clinical pediatrics*, 50(7) :615–622, 2011. doi : 10.1177/0009922810397887.

- N. J. Steiner, E. C. Frenette, K. M. Rene, R. T. Brennan, and E. C. Perrin. Neurofeedback and cognitive attention training for children with attention-deficit hyperactivity disorder in schools. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 35(1) :18–27, 2014. doi : 10.1097/DBP.0000000000000009.
- U. Strehl. What learning theories can teach us in designing neurofeedback treatments. *Frontiers in human neuroscience*, 8 :894, 2014.
- U. Strehl, U. Leins, G. Goth, C. Klinger, T. Hinterberger, and N. Birbaumer. Self-regulation of slow cortical potentials : a new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 118(5) :e1530–e1540, 2006. doi : 10.1542/peds.2005-2478.
- U. Strehl, P. Aggensteiner, D. Wachtlin, D. Brandeis, B. Albrecht, M. Arana, C. Bach, T. Banaschewski, T. Bogen, A. Flaig-Rohr, et al. Neurofeedback of slow cortical potentials in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : A multicenter randomized trial controlling for unspecific effects. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 2017. doi : 10.3389/fnhum.2017.00135.
- K. K. Sudnawa, V. Chirdkiatgumchai, N. Ruangdaraganon, C. Khongkhatithum, U. Udomsubpayakul, S. Jirayucharoenasak, and P. Israsena. Effectiveness of neurofeedback versus medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics International*, 60(9) :828–834, 2018.
- R. Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 267–288, 1996.
- M. van Dongen-Boomsma, M. A. Vollebregt, D. Slaats-Willemse, and J. K. Buitelaar. A randomized placebo-controlled trial of electroencephalographic (eeg) neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 74(8) :821–827, 2013. doi : 10.4088/JCP.12m08321.
- J. Van Doren, H. Heinrich, M. Bezold, N. Reuter, O. Kratz, S. Horndasch, M. Berking, T. Ros, H. Gevensleben, G. H. Moll, et al. Theta/beta neurofeedback in children with adhd : feasibility of a short-term setting and plasticity effects. *International Journal of Psychophysiology*, 112 :80–88, 2017.
- J. Van Doren, M. Arns, H. Heinrich, M. A. Vollebregt, U. Strehl, and S. K. Loo. Sustained effects of neurofeedback in adhd : a systematic review and meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*, 28(3) :293–305, 2019.
- D. Vernon, A. Frick, and J. Gruzelier. Neurofeedback as a treatment for adhd : A methodological review with implications for future research. *Journal of Neurotherapy*, 8(2) :53–82, 2004.

Z. Wang, R. Zhou, and P. Shah. Spaced cognitive training promotes training transfer. *Frontiers in human neuroscience*, 8 :217, 2014.

World Medical Association. *The Declaration of Helsinki 52nd WMA General Assembly*. 2000.

