

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

scicom de newrofeed

RESUME DE THESE

Mots-clés

ABSTRACT

Keywords

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction	7
2	Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta-analyse	8
3	Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback	9
4	Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au sein d'une population d'enfants TDAH	10
4.1	Population étudiée	11
4.1.1	Données NEWROFEED	12
4.1.2	Données CMI-MIPDB	13
4.1.3	Données CMI-HBN	13
4.1.4	Pré-traitement et homogénéisation des bases de données	14
4.2	Theta-Beta ratio : un marqueur de l'attention	15
4.2.1	Définition du Theta-Beta ratio	16
4.2.2	Extraction du Theta-Beta ratio	16
4.2.3	Méthodes de partitionnement de la distribution des Theta-beta ratios	19
4.2.4	Identification du seuil optimal pour la personnalisation du protocole de Neurofeedback	23
4.3	Partitionnement de la distribution des Theta-Beta ratios	25
4.3.1	Partitionnements obtenus	25
4.3.2	Seuils identifiés	29
4.4	Discussion	30
4.4.1	Groupes et seuils identifiés	31

4.4.2	Variabilité du calcul des Theta-Beta ratios	33
4.4.3	Analyse des facteurs de confusion	33
4.5	Conclusion	35

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

Chapitre 4

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

Introduction

Il existe de nombreuses études sur les distributions de Theta-Beta Ratio (TBR) chez les enfants Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) [Arns et al., 2013; Clarke et al., 2001; Zhang et al., 2017]. Cela constitue par ailleurs la base historique de l'apparition du TBR neurofeedback (NFB) comme intervention utilisée pour traiter le TDAH chez les enfants [Arnold et al., 2014; Deilami et al., 2016; Gevensleben et al., 2009; van Dongen-Boomsma et al., 2013]. Cependant, ce protocole ne serait peut-être pas adapté à tous les enfants TDAH si l'on prend en compte la variété de phénotypes électroencéphalogramme (EEG) présents. En effet, il a été avancé qu'il existerait un groupe d'enfants TDAH présentant un TBR élevé [Zhang et al., 2017; Clarke et al., 2011], ainsi ces enfants bénéficieraient peut-être davantage d'un protocole diminuant leur TBR que les autres.

Quelques études ont proposé de personnaliser le protocole d'entraînement par NFB [Bazanov et al., 2018; Escolano et al., 2014], mais trop peu pour en déterminer l'impact sur l'efficacité du NFB par la *Systematic Analysis of Biases* (SAOB). L'analyse présentée dans ce chapitre n'a pas pour but d'évaluer directement l'efficacité de la personnalisation des protocoles de NFB, mais sa pertinence. Pour ce faire, la distribution des valeurs de TBR chez les enfants TDAH est étudiée à l'aide de différentes méthodes de partitionnement pour déterminer combien de groupes d'enfants TDAH existent en se basant seulement sur les valeurs de TBR.

4.1 Population étudiée

Les signaux EEG utilisés dans cette analyse proviennent de trois bases de données différentes :

- NEWROFEED (NCT02778360, Mensia Technologies, France, ClinicalTrials.gov, Bioulac et al. [2019]),
- *Child Mind Institute Multimodal Resource for Studying Information Processing in the Developing Brain* (CMI-MIPDB) [Langer et al., 2017; Langer, 2017],
- *Child Mind Institute Healthy Brain Network* (CMI-HBN) [Alexander et al., 2017; Alexander, 2017].

Pour chacune de ces bases de données, un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants ou de leurs responsables légaux. Tous les enregistrements ont été effectués dans un environnement contrôlé avec les yeux ouverts (*Eyes Open* (EO) en anglais) et au repos (c'est à dire que le sujet n'effectue aucune tâche) pendant une minute sous la supervision d'un spécialiste.

La description de l'ensemble des données est disponible dans la Table 4.1. Au total, les enregistrements EEG de $n = 363$ sujets diagnostiqués TDAH sont analysés.

Les trois bases de données diffèrent les unes des autres, notamment celle de NEWROFEED dont les EEG ont été enregistrés avec moins d'électrodes que ceux issus des bases de données du *Child Mind Institute* (CMI). Ainsi, une fois que chaque base a été décrite, les étapes mises en place pour homogénéiser l'ensemble des données sont explicitées.

4.1.1 Données NEWROFEED

Une partie des données utilisées dans cette analyse provient de l'étude NEWROFEED (NCT02778360, Mensia Technologies, France, ClinicalTrials.gov, Bioulac et al. [2019]) qui avait pour but d'évaluer l'efficacité du NFB à la maison versus celle du méthylphénidate (MPH) sur une population d'enfants TDAH. Au moment où le travail décrit dans ce chapitre a été mené, NEWROFEED était en cours, donc seulement une partie des données était disponible. Ainsi, 122 enregistrements EEG d'enfants diagnostiqués TDAH d'après les critères du DSM-IV [The American Psychiatric Association, 2000] ont été analysés. L'EEG a été enregistré avec l'appareil Mensia Koala équipé de 8 électrodes Chlorure d'Argent (AgCl) individuellement blindées, positionnées sur le scalp suivant le système

TABLE 4.1 – Informations sur les données utilisées. Les critères d'inclusion pour chaque base de données sont listés, ainsi que le nombre de sujets satisfaisant chaque critère entre parenthèses. Le nombre total de sujets inclus par base de données est précisé à la dernière ligne.

Base de données	NEWROFEED	CMI-MIPDB	CMI-HBN	
Description de la population	- 7-13 ans - Diagnostiqué TDAH - Enregistré avec l'appareil Mensia Koala® : 8 électrodes du système 10-20	- 6-44 ans - Avec et sans diagnostic - Enregistré avec le système EEG Geodesic Hydrocel : 128 électrodes	- 5-21 ans - Avec et sans diagnostic - Enregistré avec le système EEG Geodesic Hydrocel : 128 électrodes	
Nombre de sujets	122 (données disponibles au 09/2017 pour les analyses de contrôle de la qualité avant la fin de l'étude en 12/2017)	126	881	
Critères d'inclusion additionnels	1. Age/diagnostic précisés (122) 2. Diagnostic TDAH (122) 3. EEG d'une min EO au repos disponible et possible à analyser (122)	1. Age/diagnostic précisés (126) 2. Diagnostic TDAH (12) 3. EEG d'une min EO au repos disponible et possible à analyser (10)	1. Age/diagnostic précisés (447) 2. Diagnostic TDAH (237) 3. EEG d'une min EO au repos disponible et possible à analyser (231)	1. Age/diagnostic précisés (447) 2. Diagnostic TDAH (76) 3. EEG d'une min EO au repos disponible et possible à analyser (74)
Nombre de sujets inclus	122	10	231	74

international 10-20 : Fpz, F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, Pz. La fréquence d'échantillonnage était de 512Hz. Les impédances devaient être inférieures à 40k Ω et le niveau de contamination électromagnétique devait rester inférieur à 1/3 de l'énergie totale du signal.

Pour participer à l'étude NEWROFEED, les sujets devaient remplir les critères suivants :

1. être des enfants ou adolescents (fille ou garçon) entre 7 et 13 ans,
2. avoir un diagnostic TDAH positif avec Kiddie-SADS [Kaufman et al., 1997],
3. avoir un score sur l'ADHD Rating Scale IV supérieur à 6 pour l'inattention, avec ou sans hyperactivité [Pappas, 2006].

De plus, les enfants correspondant à un de ces critères ont été exclus :

- être TDAH avec le sous-type hyperactif/impulsif mais sans la composante inattention,
- avoir un trouble psychiatrique sévère et/ou incontrôlable autre que le TDAH diagnostiqué avec Kiddie-SADS tel que par exemple l'autisme ou la schizophrénie,
- avoir un trouble comorbide nécessitant des médicaments psychoactifs autres que ceux prescrits pour le TDAH,

- avoir un Quotient Intellectuel (QI) < 80 d'après les trois sous-tests du *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) ou du *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) [Wechsler, 1999].

Seule la première évaluation de l'EEG enregistrée pour chaque patient avant le début du traitement par NFB est utilisée pour cette analyse. L'étude NEWRO-FEED a été menée dans 12 centres cliniques dans 5 pays européens (France, Espagne, Allemagne, Belgique et Suisse).

4.1.2 Données CMI-MIPDB

Au moment de l'analyse, l'intégralité de la base CMI-MIPDB compte 126 participants à la fois avec et sans diagnostic clinique [Langer et al., 2017; Langer, 2017]. Les participants ont été recrutés au Child Mind Medical Practice et dans la région de la ville de New-York. Chaque sujet a été questionné pendant 10 minutes au téléphone ou en personne par un chercheur expérimenté pour évaluer son éligibilité grâce à :

- l'historique de ses troubles psychiatriques, incluant les traitements en cours et précédents,
- l'historique de ses troubles neurologiques et/ou épilepsie.

L'enregistrement de l'EEG est prévu si aucune contre-indication n'est trouvée.

De tous les patients présents dans la base CMI-MIPDB, seulement ceux satisfaisant les critères suivants ont été inclus dans l'analyse présentée dans ce chapitre :

1. être diagnostiqué TDAH,
2. posséder un EEG au repos disponible au format brut (c'est à dire sans pré-traitement),
3. avoir son âge précisé.

L'EEG a été enregistré avec un système EEG Geodesic Hydrocel *Electrical Geodesics, Inc.* (EGI) à une fréquence d'échantillonnage de 500Hz et un filtre passe-bande entre 0.1 et 100Hz. L'électrode de référence est Cz, localisée au vertex de la tête. Le tour de tête de chaque participant est mesuré pour que le bonnet utilisé lors de l'enregistrement soit à la bonne taille. L'impédance des électrodes est gardée inférieure à $40k\Omega$: elle est vérifiée toutes les 30 minutes ainsi qu'avant chaque enregistrement.

4.1.3 Données CMI-HBN

La base de données CMI-HBN est composée de 881 sujets, avec ou sans diagnostic [Alexander et al., 2017; Alexander, 2017]. Les familles reçoivent \$150 pour

leur participation et les sujets se voient de plus offrir les rapports de consultation et les avis sur les sessions d'EEG.

Seuls les sujets remplissant les critères suivants ont été inclus dans notre analyse :

1. être diagnostiqué TDAH selon le KSADS-COMP [Kaufman et al., 1997],
2. posséder un EEG au repos disponible au format brut (c'est à dire sans pré-traitement),
3. avoir son âge précisé.

Des 881 sujets disponibles, 231 (âgés entre 5 et 21 ans) satisfont ces critères et sont inclus dans notre analyse.

La base de données CMI-HBN contient également des sujets sains qui vont être utilisés en tant qu'*a priori* (*priors* en anglais) pour le modèle bayésien décrit en 4.2.3. Pour être inclus dans cette analyse en tant que *priors*, les sujets ne doivent avoir aucun diagnostic et doivent remplir les critères 2. et 3. cités précédemment. Au final, 74 sujets entre 5 et 21 ans sont sélectionnés.

4.1.4 Pré-traitement et homogénéisation des bases de données

Les EEG des différentes bases de données sont pré-traités de façon à être comparables, notamment au niveau du placement des électrodes. En ce qui concerne le traitement des artefacts et l'extraction du TBR, les étapes sont les mêmes quelle que soit la base de données. Les pré-traitements ainsi que les analyses des signaux EEG qui suivent sont effectués à l'aide du logiciel NeuroRT (v3, Mensia Technologies, Paris, France).

Base de données NEWROFEED

Le seul pré-traitement que nécessitent les signaux de la base de données NEWROFEED est un filtrage temporel :

- un filtre Butterworth passe-haut d'ordre 1 à 0.5Hz afin d'enlever la composante continue (*DC component* en anglais),
- un filtre Butterworth coupe-bande d'ordre 3 de 47 à 53Hz afin d'enlever l'artefact causé par les lignes électriques.

Bases de données CMI

Le pré-traitement des bases de données CMI-MIPDB et CMI-HBN demande plus d'étapes : filtrage temporel, suppression et interpolation des canaux bruités et/ou déconnectés, et une interpolation spatiale afin de passer d'un espace à 128

électrodes EGI, à l'espace de 8 électrodes placées selon le système 10-20 utilisé dans la base de données NEWROFEED.

Tout d'abord, les EEG obtenus au repos sont séparés en deux fichiers : l'un pour les enregistrements les yeux fermés, l'autre pour les enregistrements EO, seul ce dernier va être analysé. Ensuite, les mêmes filtres temporels vont être appliqués que pour les données NEWROFEED, à l'exception du filtre coupe bande dont les bornes sont modifiées pour intercepter les artefacts causés par les lignes électriques américaines (57-63Hz).

Dans le cas d'enregistrements d'EEG avec une haute résolution spatiale comme ici avec les données CMI, il est courant qu'au moins un canal se déconnecte ponctuellement causant aussi bien des artefacts de large amplitude que des signaux plats [Barlow, 1986; O'Regan et al., 2013]. Une stratégie est ici mise en place pour détecter de façon fiable puis interpoler ces électrodes déconnectées : la variance de chaque canal EEG est calculée sur une fenêtre glissante de 10 secondes puis est ensuite convertie en deux Z -scores grâce à :

1. la distribution instantanée des variances pour les 127 autres canaux (Z -score spatial),
2. la distribution cumulative des variances pour le canal d'intérêt (Z -score temporel).

Si le Z -score temporel n'est pas compris entre -5 et 5, le signal est détecté comme étant un artefact et est interpolé à partir des canaux voisins. Si le Z -score spatial n'est pas compris entre -2 et 2, soit le signal a une trop grande variance (autrement dit il est bruité), soit une trop faible variance (autrement dit l'électrode doit être déconnectée et n'enregistre rien) : dans les deux cas il est interpolé. Ces valeurs ont été choisies empiriquement en se basant sur la distribution des variances mais n'ont pas été validées de manière plus précise.

Les données sont re-référencées sur l'électrode de la mastoïde gauche (électrode 57 de l'EGI-128) pour correspondre au référencement de la base de données NEWROFEED. Les signaux EEG des 128 électrodes de l'espace EGI sont ensuite spatialement reconstruits dans l'espace à 8 électrodes dans le système international 10-20 en projetant les coordonnées sur une sphère unitaire.

4.2 Theta-Beta ratio : un marqueur de l'attention

Le TBR est un neuromarqueur couramment utilisé en NFB appliqué aux enfants TDAH [Arns et al., 2013]. L'utilisation fréquente de ce protocole est notamment due à Lubar [1991] qui, en se basant sur la littérature existante, avance que la valeur du TBR permettrait de différencier un enfant TDAH d'un enfant

sain.

Le TBR est défini ici, puis les étapes pour l'extraire des signaux EEG à notre disposition sont décrites. Ces TBR sont ensuite partitionnés à l'aide de trois méthodes dont le principe est expliqué dans cette partie. Enfin, la méthode pour identifier le seuil optimal séparant les classes obtenues est détaillée.

4.2.1 Définition du Theta-Beta ratio

La littérature indique qu'il existerait différents groupes de patients TDAH identifiés à l'aide de leur profil EEG, comme l'augmentation de la puissance dans la bande theta et/ou la diminution de la puissance dans la bande beta [Clarke et al., 2011; Loo et al., 2018]. Ces différences de puissances dans ces bandes de fréquence peuvent être quantifiées en calculant la ratio de la puissance dans la bande theta et de la puissance dans la bande beta : le TBR [Arns et al., 2013].

De nombreuses études ont été menées pour analyser la pertinence d'utiliser le TBR comme biomarqueur pour diagnostiquer le TDAH comme suggéré par Lubar [1991]. En effet, certains auteurs suggèrent qu'un TBR élevé peut aider à confirmer les diagnostics du TDAH [Neb, 2015; Saad et al., 2018; U.S. Food and Drug Administration, 2013]. Cependant, les études récentes ont échoué à répliquer les résultats montrant une différence entre les valeurs de TBR des patients TDAH et celles des patients sains, remettant en question son utilisation comme outil diagnostique [Zhang et al., 2017; Arns et al., 2013; Clarke et al., 2001; Van Doren et al., 2017]. A la place, ces études trouvent qu'environ 35% des sujets TDAH présenteraient un TBR élevé : ce résultat pourrait être utilisé pour identifier de meilleurs répondeurs à une intervention donnée.

La diminution du TBR fait partie des protocoles le plus couramment utilisé en NFB appliqué aux enfants TDAH [Arns et al., 2014]. On peut supposer que l'efficacité de ce traitement pourrait être augmentée en affectant chaque patient à l'entraînement qui correspond le mieux à son phénotype EEG. Par exemple, il serait peut-être plus pertinent que les sujets présentant un haut TBR suivent un protocole de NFB où il est demandé de diminuer le TBR. Cette répartition a été proposée lors de l'essai clinique NEWROFEED, pour lequel un seuil de répartition a dû être choisi. Un essai clinique randomisé et en double aveugle proposé par Kerson and Collaborative Neurofeedback Group [2013] prévoyait d'utiliser un seuil TBR de 5 mais cette valeur a été modifiée et fixée à 4.5 (NCT02251743, Arnold, Ohio State University, ClinicalTrials.gov), valeur également utilisée dans NEWROFEED. Choisir correctement la valeur de seuil est crucial car cette valeur détermine quel protocole de NFB le patient va suivre.

Le caractère arbitraire des valeurs de seuil basées sur le TBR appelle à une

validation précise de l'existence d'un sous-groupe de patients TDAH présentant un TBR élevé et du seuil à partir duquel les valeurs de TBR sont considérées comme élevées.

4.2.2 Extraction du Theta-Beta ratio

L'extraction du TBR des EEG pré-traités après 4.1.4 comprend plusieurs étapes :

- le rejet des artefacts en utilisant la géométrie Riemannienne,
- l'extraction de l'*individualized Alpha Peak Frequency* (iAPF),
- le calcul du TBR.

Rejet des artefacts

Tout d'abord, les données artefactées sont exclues en utilisant la géométrie Riemannienne [Barachant et al., 2013; Barthélemy et al., 2019].

Le principe de cette méthode consiste à calculer la matrice de covariance de chaque segment d'EEG : les époques dont la matrice de covariance se trouve à l'extérieur d'une région d'acceptabilité, appelé patate, définie par un Z -score sont considérées artefactées et donc rejetées. Cette région d'acceptabilité est définie par une EEG de référence propre.

Afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de cette méthode de rejet, plusieurs petites patates définies sur certains canaux peuvent travailler en parallèle Barthélemy et al. [2019], cette méthode a été appliquée ici. Les données EEG sont segmentées (durée de 2 secondes avec un chevauchement toutes les 0.125s) et vont être analysées simultanément par six patates. Chaque patate a pour but de détecter un type d'artefact, les canaux de chaque patate ainsi que le filtrage du signal EEG sont donc choisis de façon à pouvoir le repérer. Ici les sous-ensembles de canaux choisis et les bandes de fréquence EEG analysées sont les suivants :

- Fpz, F3, F4, C3 et C4 pour détecter les artefacts musculaires. Ces artefacts affectant les hautes fréquences, le signal a été préalablement filtré entre 55 et 95Hz,
- quatre groupes de deux électrodes (Fpz et Fz, F3 et F4, C3 et C4, Cz et Pz) pour détecter les déconnexions temporaires d'électrodes. Le signal a été préalablement filtré entre 1 et 20Hz,
- l'ensemble des canaux (Fpz, Fz, F3, F4, C3, C4, Cz et Pz) pour détecter les artefacts généraux. Le signal a été filtré de façon à exclure la bande de fréquences entre 4 et 31Hz, qui correspond aux ondes EEG d'intérêt.

Pour chaque patate un Z -score est calculé, ceux-ci sont ensuite combinés pour aboutir à une seule p -value : un segment d'EEG est considéré comme propre si

cette p -value est plus grande qu'un seuil obtenu grâce à une référence d'EEG propres.

Extraction de l'*individualized Alpha Peak Frequency*

Ensuite, l'iAPF est calculée en déterminant la fréquence à laquelle le pic de puissance est observé dans la bande alpha définie entre 7 et 13Hz. Si aucun pic n'est observé, l'iAPF est obtenue grâce à l'estimation de Klimesch basée sur l'âge du sujet [Klimesch, 1999]. L'iAPF est calculée sur l'EEG mesuré à l'électrode Pz au repos et les yeux ouverts.

L'iAPF permet de définir des bandes de fréquence personnalisées pour chaque sujet : $\theta = [iAPF - 5Hz ; iAPF - 1Hz]$ et $\beta = [iAPF + 3Hz ; iAPF + 12Hz]$. Ces valeurs ont été choisies par le comité scientifique de NEWROFEED. Cette étape a pour but d'adapter précisément l'entraînement aux jeunes cerveaux qui se développent très vite [Aurlen et al., 2004]. En effet, dans le cas des enfants, il serait possible de considérer des basses fréquences de la bande alpha comme appartenant à la bande theta, ce qui fausserait l'entraînement par NFB car la modulation de mauvaises fréquences seraient récompensée. Cette méthode mène évidemment à des résultats différents d'avec des bandes de fréquence aux bornes fixes [Arns et al., 2008; Vollebregt et al., 2015] et a été l'objet de plusieurs études [Kaiser, 2001; Bazanova and Aftanas, 2006; Vollebregt et al., 2015] dont les résultats montrent que cette personnalisation pourrait améliorer l'efficacité du protocole TBR pour le traitement du TDAH.

Calcul du Theta-Beta ratio

La dernière étape consiste à obtenir le TBR, dont la méthode de calcul diffère selon les études.

En effet, la façon dont est calculé le TBR est très variable dans la littérature, ce qui conduit à des valeurs variant entre 2 et 8 pour les sujets contrôles [Arns et al., 2012; Schutte et al., 2017]. La largeur de cet intervalle s'explique en partie par les diverses définitions du TBR : le TBR peut faire référence au ratio des puissances (μV^2), des densités de puissance ($\mu V^2/Hz$), des voltages (μV) ou des densités de tensions ($\mu V/Hz$).

Par ailleurs, comme souligné en 4.2.2, la définition des bandes de fréquences pour calculer le TBR peuvent aussi varier : par exemple, le TBR peut être obtenu à partir de bandes de fréquence standards ou personnalisées grâce à l'iAPF du sujet.

Dans notre cas le TBR est défini comme le ratio de la puissance dans la

bande de fréquences theta et de la bande de fréquences beta obtenues grâce à l'iAPF. Une moyenne mobile de la puissance du signal \bar{P} est estimée par la méthode de Welch [Welch, 1967] sur 32 segments, de 2 secondes chacun, avec un chevauchement toutes les 1/16 de seconde :

$$P_{c,b} = \|x_{c,b}\|_F^2, \quad (4.1)$$

$$\bar{P}_{c,b} = \frac{1}{I} \sum_{i=1}^I (P_{c,b})_i, \quad (4.2)$$

où $x_{c,b}$ correspond à un segment du signal EEG sur le canal c après un filtre passe-bande sur la fréquence b , $\|\cdot\|_F$ est la norme de Frobenius et I le nombre de segments. La puissance dans les bandes theta (θ) et beta (β) est calculée avec les équations Eq. (4.1) et Eq. (4.2), puis ces deux puissances sont divisées entre elles :

$$\text{TBR} = \frac{\bar{P}_{c,\theta}}{\bar{P}_{c,\beta}}, \quad (4.3)$$

conduisant à un ratio instantané de valeurs de puissances qui représente une implémentation en temps réel du TBR.

La distribution de l'ensemble des $\bar{P}_{c,b}$ n'étant pas normale, la médiane obtenue à Fz et Cz est utilisée pour représenter le TBR sur l'ensemble de l'enregistrement, puis le maximum sur ces deux électrodes est retenu.

Enfin, cette valeur de TBR doit être normalisée pour les analyses de partitionnement suivantes. En effet, deux des méthodes utilisées pour modéliser la distribution des TBR, le *Bayesian Gaussian Mixture Model* (BGMM) et le *Gaussian Mixture Model* (GMM) détaillées par la suite, supposent que la distribution des TBR est normale. En effet, un BGMM appliqué à une distribution non normale identifierait de faux *clusters* pour ajuster les données. Ainsi, pour être certain que l'hypothèse de normalité est valide, la distribution des TBR de patients sains (provenant de la base de données CMI-HBN) est analysée avec deux techniques de normalisation différentes : la *log normalization* et la *square-root-normalization*.

Les distributions de TBR non-normalisés, log-normalisés et *square-root* normalisés (les *square-root normalized* TBR (srnTBR)) sont visuellement analysées à l'aide d'histogrammes, puis des tracés de probabilités (*probability plots*) sont utilisés pour comparer ces distributions à des distributions normales et sont présentés à la Figure 4.1. Le test de Shapiro-Wilk [Shapiro and Wilk, 1965] a été utilisé pour obtenir une mesure quantitative de la normalité des TBR contrôles. Avec un seuil de significativité de 0.01, seule la distribution des srnTBR ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle de normalité ($p\text{-value} = 0.46$). Ainsi, on

suppose que les valeurs de srnTBR sont distribuées normalement dans la population TDAH.

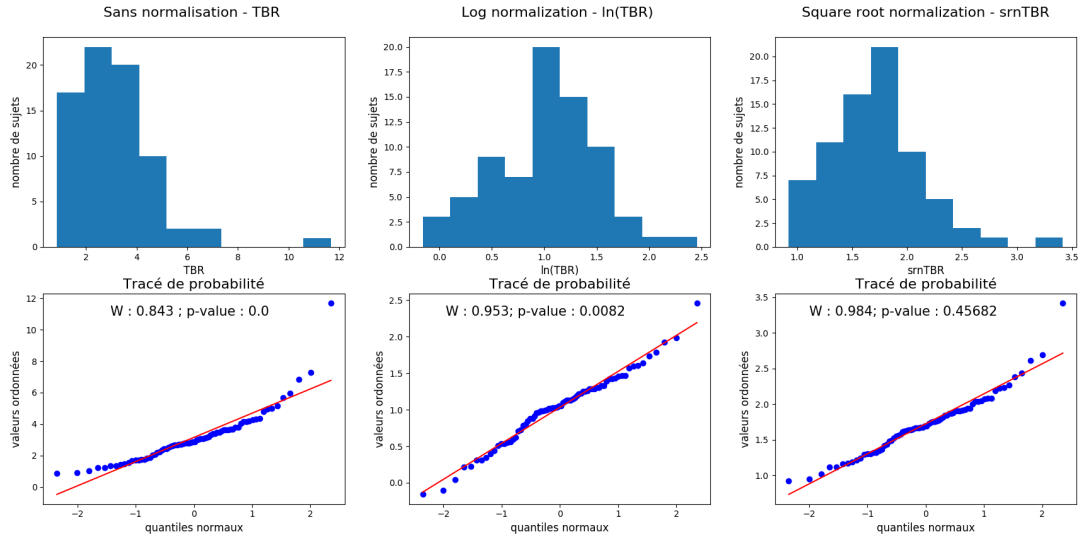


FIGURE 4.1 – Comparaison de techniques de normalisation des valeurs de TBR. Les histogrammes des distributions de valeurs TBR non normalisées, log normalisées et *square-root* normalisées sont présentés à la première ligne. La seconde ligne contient les tracés de probabilités comparant les distributions. La statistique W du test de Shapiro-Wilk et la p -value correspondante sont affichées sur chaque tracé de probabilité.

Les TBR sont donc normalisés suivant l'équation suivante :

$$\text{srnTBR} = \sqrt{\max\left(\frac{\bar{P}_{Fz,\theta}}{\bar{P}_{Fz,\beta}}; \frac{\bar{P}_{Cz,\theta}}{\bar{P}_{Cz,\beta}}\right)}. \quad (4.4)$$

4.2.3 Méthodes de partitionnement de la distribution des Theta-beta ratios

Afin de déterminer s'il existe un groupe d'enfants TDAH présentant un TBR élevé, trois familles de méthodes de partitionnement (*clustering* en anglais) sont mises en place :

- une qui se base sur les distributions Gaussiennes (*Gaussian Mixture Model* (GMM) et *Bayesian Gaussian Mixture Model* (BGMM)),
- une sur les distances (la méthode de Ward),
- et une autre sur les densités (*Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise* (DBSCAN)).

Ces méthodes ont été choisies car elles se basent sur des critères différents afin de déterminer s'il existe bien deux groupes d'enfants TDAH. Il a été décidé d'avoir recours à trois méthodes pour pouvoir comparer les résultats de chacune d'entre elles et de déterminer s'ils sont fiables ou non. Davantage de méthodes auraient pu être utilisées, cependant le message aurait été complexifié.

Les analyses statistiques sont effectuées avec la bibliothèque Python Scikit Learn (v0.18.1, Pedregosa et al. [2011]).

Partitionnement basé sur les distributions : Gaussian Mixture Model et Bayesian Gaussian Mixture Model

Un *mixture model* est un modèle probabiliste qui permet d'identifier la présence de sous-populations dans une population. Un *mixture model* correspond à une *mixture distribution* qui représente la distribution de probabilités des observations dans la totalité d'une population. La distribution des srnTBR est ainsi tracée et ajustée par un BGMM puis par un GMM pour comparaison [Attias, 2000; Blei et al., 2006].

Un *Gaussian Mixture Model* est un modèle qui suppose que toutes les observations proviennent d'un mélange d'un nombre fini de distributions Gaussiennes aux paramètres inconnus [Yu and Deng, 2016]. Le BGMM, à la différence du GMM, utilise des *a priori* sur la distribution des données pour assigner des probabilités *a posteriori* à chaque *Gaussian Mixture* distribution. Un grand nombre de TBR extraits de sujets sains de la base de données CMI-HBN étant disponible, ces valeurs sont donc utilisées pour estimer les *a priori* du BGMM. Lorsque les observations sont ajustées par un BGMM ou un GMM, un modèle gaussien constitué d'un nombre prédéfini de courbes Gaussiennes est créé pour modéliser les données. Ici, les valeurs de srnTBR sont approximées par un BGMM avec un nombre de composantes allant de 1 à 3. Il en va de même pour l'algorithme du GMM.

Il a été décidé d'avoir recours à un nombre de composantes allant de 1 à 3 pour pouvoir valider ou infirmer l'hypothèse qu'il existe deux groupes d'enfants TDAH. En effet, le modèle à une composante va être comparé à celui à deux composantes, et celui à deux le sera à celui à trois composantes afin de déterminer quel modèle représente le mieux la distribution des srnTBR.

Pour un GMM avec K composantes, la k^{th} composante a une moyenne de μ_k et une variance de σ_k dans le cas univarié. Les poids associés Φ_k aux composantes C_k sont définis tels que $\sum_{i=1}^K \Phi_i = 1$ pour que la distribution de probabilité totale soit égale à 1. Mathématiquement un GMM se traduit ainsi :

$$p(x) = \sum_{i=1}^K \Phi_i \mathcal{N}(x|\mu_i, \sigma_i), \quad (4.5)$$

avec :

$$\mathcal{N}(x|\mu_i, \sigma_i) = \frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x - \mu_i)^2}{2\sigma_i^2}\right). \quad (4.6)$$

Afin de déterminer le nombre de composantes qui décrit le mieux la distribution des srnTBR, la significativité de la différence entre chaque modèle est testée grâce à un test χ^2 sur la déviance [James et al., 2013]. Etant donné que dans le cas du *Gaussian Mixture Model* les modèles sont imbriqués, c'est à dire que le deuxième modèle peut être obtenu en imposant des contraintes sur le premier modèle, le test de deviance est adapté. La déviance est une mesure de la qualité de l'ajustement (*goodness-of-fit* en anglais) d'un modèle statistique et est définie comme suit :

$$D = -2(\log(L(\beta_0)) - \log(L(\beta_\alpha))), \quad (4.7)$$

où $\log(L(\beta_0))$ est la *log likelihood* du modèle nul et $\log(L(\beta_\alpha))$ est la *log likelihood* du modèle alternatif. La *log likelihood* a pour rôle de donner une idée sur la capacité des données à résumer les paramètres de la distribution de probabilités. La multiplication par -2 est une étape nécessaire pour convertir la *log likelihood* en une distribution *chi-square* qui permet l'utilisation d'un test χ^2 pour tester la significativité statistique. Le seuil de significativité est fixé à $\alpha = 0.01$.

Partitionnement basé sur les distances : méthode de Ward

La méthode de Ward fait partie des algorithmes de partitionnement hiérarchique [Ward Jr, 1963]. Cet algorithme est un type d'*agglomerative clustering* qui, de façon récursive, fusionne une paire de groupes en minimisant la variance de ces *clusters* jusqu'à obtenir un grand *cluster* comprenant toutes les données.

Le nombre de clusters estimé ici par Ward varie de 1 à 3 pour comparer les résultats obtenus à ceux du BGMM. Les *clusters* identifiés par la méthode Ward sont notamment représentés sur un dendrogramme où les traits verticaux correspondent à la distance de Ward entre deux *clusters* : plus ces traits sont grands, plus les clusters sont différents.

Partitionnement basé sur les densités : DBSCAN

DBSCAN est un algorithme de partitionnement de données qui s'appuie sur la densité des *clusters* estimés [Ester et al., 1996]. Deux paramètres sont nécessaires pour permettre à l'algorithme de partitionner la donnée : la distance ϵ et le nombre minimum de points *MinPts* devant se trouver dans un rayon ϵ pour que ces points forment un *cluster*. Le choix du *MinPts* peut se faire grâce une méthode heuristique :

$$MinPts = \ln(n), \quad (4.8)$$

avec n le nombre total de points à être partitionnés.

Une méthode pour déterminer la valeur ϵ optimale est de tracer le graphique des k -distance obtenu par la méthode des k plus proches voisins (*k-nearest neighbors* (kNN) en anglais) non supervisée en prenant $k = MinPts$ [James et al., 2013; Goldberger et al., 2005]. Le principe de cette méthode est de trouver un nombre prédéfini d'observations, noté k , les plus proches en distance (ici de Minkowski) d'un nouveau point et de prédire la classe de ce dernier. Le graphique des distances k (*k-distance plot* en anglais) représente les distances de chaque observation à un des k points classées par ordre décroissant. Ainsi, étant donné que les points bruités sont censés avoir une k -distance bien plus élevée que celle des autres points, on peut s'attendre à observer un coude sur ce tracé : l'ordonnée de ce point correspond à ϵ .

Le *silhouette coefficient* est utilisé pour rendre compte de la qualité du partitionnement : -1 est la pire valeur, 1 la meilleure et 0 correspond à des *clusters* qui se superposent.

4.2.4 Identification du seuil optimal pour la personnalisation du protocole de Neurofeedback

Les seuils de discrimination obtenus lorsque les méthodes présentées précédemment identifient deux *clusters* parmi la population d'enfants TDAH sont comparés entre eux, notamment à l'aide d'une courbe *Receiver Operating Characteristic* (ROC), afin de déterminer le seuil TBR à utiliser pour personnaliser le protocole de NFB.

Seuil obtenu par le BGMM

Si le BGMM à deux composantes est identifié comme offrant le meilleur ajustement du modèle, la distribution théorique de chaque composante est utilisée pour en déduire la valeur du seuil conduisant à la meilleure discrimination entre les deux *clusters*.

Ce seuil correspond à l'abscisse x de l'intersection des deux Gaussiennes, c'est à dire qu'il faut trouver x tel que $G_1(x) = G_2(x)$, avec G_1 et G_2 les deux Gaussiennes estimées. Pour déterminer x il suffit de traduire mathématiquement les deux Gaussiennes ce qui conduit à une équation quadratique dont les coefficients comportent les moyennes et variances de ces deux distributions.

Tracé de la courbe ROC obtenue grâce au BGMM à deux composantes

Une courbe ROC est ensuite tracée à partir du BGMM à deux composantes, c'est à dire qu'on se base sur les résultats de ce partitionnement pour déterminer

les vrais positifs et vrais négatifs (ceux qui sont assignés à la bonne classe) et les faux positifs et faux négatifs (ceux qui sont assignés à la mauvaise classe).

Habituellement, une courbe ROC est obtenue grâce à un *gold standard* qui provient de résultats cliniques, alors qu'ici le partitionnement retourné par le BGMM à deux composantes est utilisé : on suppose que ces deux *clusters* existent et sont correctement estimés, et c'est à partir de ces résultats que la capacité à discriminer les patients TDAH est évaluée.

Une représentation graphique des résultats factices d'un BGMM à deux composantes est présentée à la Figure 4.2 : les deux Gaussiennes obtenues correspondent aux deux *clusters* supposés correctement estimés, le seuil calculé pour le BGMM à deux composantes est représenté par la droite verticale noire, les populations de vrais positifs et négatifs ainsi que celles des faux positifs et négatifs sont également spécifiées.

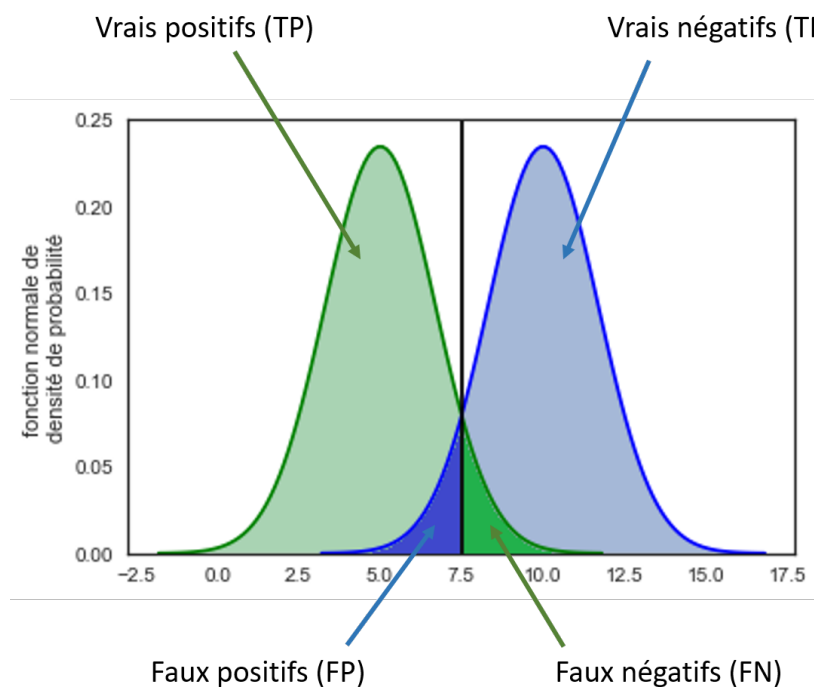


FIGURE 4.2 – Tracés des résultats factices d'un BGMM à deux composantes. Les deux Gaussiennes estimées en vert et bleu correspondent aux deux *clusters* délimités par la droite verticale noire. En supposant que ces groupes sont correctement estimés, les populations de vrais positifs et négatifs et faux positifs et négatifs sont représentées.

La courbe ROC correspondant à ce modèle est obtenue en faisant varier le seuil de discrimination, ainsi le taux de faux positifs (*False Positive Rate* (FPR) en anglais) et celui de vrais positifs (*True Positive Rate* (TPR) en anglais), qui sont respectivement les abscisses et les ordonnées de la courbe ROC, vont évoluer [James et al., 2013] :

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} = 1 - TNR, \quad (4.9)$$

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} = 1 - FNR, \quad (4.10)$$

où FP est le nombre de vrais positifs, TN le nombre de vrais négatifs, TP le nombre de vrais positifs et FN le nombre de faux négatifs. TNR est le taux de vrais négatifs et FNR le taux de faux négatifs. De plus, $FP + TN$ correspond au nombre total de négatifs, et $TP + FN$ au nombre total de positifs.

Les courbes ROC sont fréquemment utilisées pour mesurer la performance de partitionnements binaires, notamment grâce à l'*Area Under the Curve* (AUC) : plus cette aire est grande, plus la courbe ROC s'éloigne du partitionnement aléatoire modélisé par une droite allant de (0, 0) à (1, 1) [James et al., 2013].

Comparaison des seuils identifiés par les méthodes de partitionnement

Les seuils identifiés pour la discrimination de deux groupes par le GMM, la méthode de Ward et le DBSCAN sont comparés à celui trouvé pour le BGMM à deux composantes en étant ajoutés à la courbe ROC et grâce à une métrique quantifiant la précision de ces seuils, il s'agit de la justesse (*accuracy* (ACC) en anglais) :

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}. \quad (4.11)$$

Enfin, les seuils de TBR calculés dans cette étude sont également comparés à ceux utilisés dans la littérature. Les seuils de 5 et de 4.5 sont ajoutés à la courbe ROC car Kerson and Collaborative Neurofeedback Group [2013] ont suggéré l'utilisation d'un seuil de TBR à 5, même si lors de leur étude clinique il a été fixé à 4.5 (NCT02251743, Arnold, Ohio State University, ClinicalTrials.gov) tout comme le seuil utilisé pendant l'étude NEWROFEED.

Le seuil qui sépare 35% des valeurs de TBR est également ajouté à la courbe ROC pour visualiser les résultats de Zhang et al. [2017] basés sur les conclusions de Clarke et al. [2011]. De plus, le seuil conduisant à 10% de FPR selon le partitionnement par le BGMM à deux composantes est aussi ajouté à la courbe ROC. En effet, un seuil menant à un faible FPR est intéressant pour idéalement traiter les patients qui appartiennent au sous-groupe TBR élevé avec un protocole adapté à leur profil EEG, comme la diminution du TBR.

4.3 Partitionnement de la distribution des Theta-Beta ratios

Les TBR ont été extraits en suivant les étapes présentées en 4.2.2. Les *srnTBR* calculés sont ensuite partitionnés à l'aide de trois méthodes (BGMM, partitionnement hiérarchique et DBSCAN) et les seuils de séparation obtenus pour chacune de ces méthodes, dans le cas où deux classes sont identifiées, sont comparés entre eux.

4.3.1 Partitionnements obtenus

Les différentes méthodes décrites précédemment sont appliquées tour à tour sur l'ensemble des *srnTBR*.

Bayesian Gaussian Mixture Model

Les résultats des BGMM avec un nombre de composantes allant de 1 à 3 sont représentés à la Figure 4.3.

Une différence statistiquement significative est observée dans la modélisation des distributions entre les modèles à 1 (modèle nul) et à 2 composantes du BGMM (p -value = 0.005), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les modèles à 2 (modèle nul) et à 3 composantes du BGMM (p -value = 0.850). On peut donc en conclure que le BGMM à 2 modes décrit mieux la donnée que les deux autres modes.

Le GMM arrive à la même conclusion : la distribution des *srnTBR* semble bimodale (p -value pour la comparaison entre le modèle à 1 mode (modèle nul) et à 2 modes = 0.002). Ainsi, les *a priori* utilisés pour le BGMM semblent bien représenter la donnée.

Méthode de Ward

Tout d'abord, les résultats d'un partitionnement suivant la méthode de Ward sont représentés sur le dendrogramme présenté à la Figure 4.4.

Cette représentation permet de supposer que les données pourraient être séparées en 2 *clusters* (en rouge et vert) mais aussi en 3 (2 verts et 1 rouge). Les résultats d'un partitionnement en 2 et 3 *clusters* sont représentés à la Figure 4.5.

Dans le cas du partitionnement en 3 groupes, le groupe des *srnTBR* élevés est toujours identifié (en jaune), le troisième groupe est formé dans la sous population des *srnTBR* plus faibles.

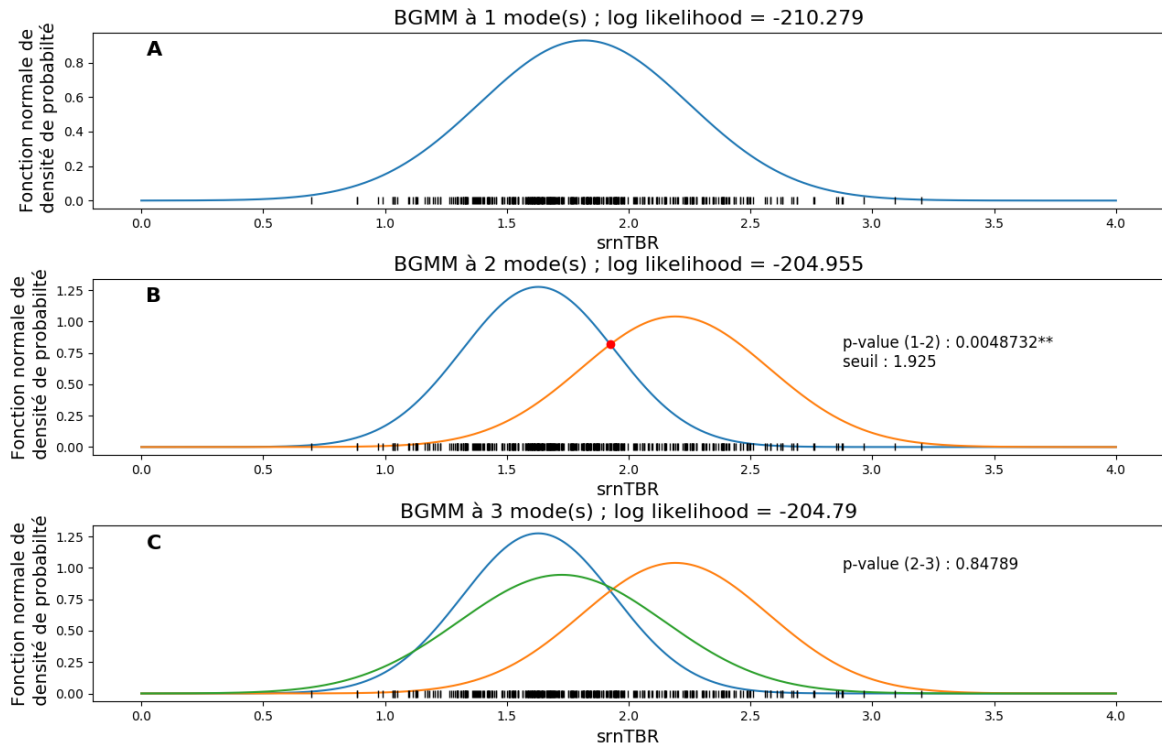


FIGURE 4.3 – Tracés des distributions de *srnTBR* (*rug plot*) avec **A**) 1-mode, **B**) 2-modes et **C**) 3-modes du BGMM superposés. P -value (1-2) correspond à la p -value du test de déviance comparant les BGMM à 1 mode et 2 modes ; p -value (2-3) correspond à la p -value du test de déviance comparant les BGMM à 2 modes et 3 modes. Significativité symbolisée par ** (seuil fixé à 0.01). Le seuil *srnTBR* est précisé pour le modèle à 2 composantes et représenté par un cercle rouge.

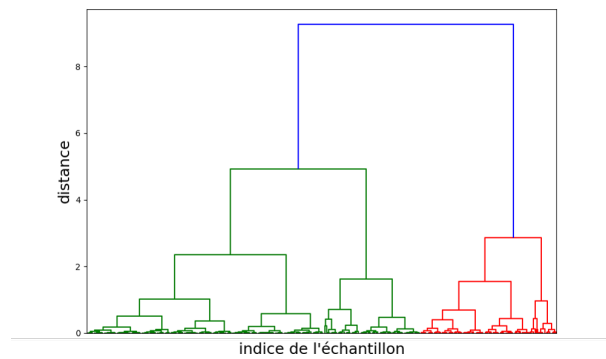


FIGURE 4.4 – Dendrogramme représentant le partitionnement obtenu suivant la méthode de Ward. Tous les liens connectant des noeuds avec des distances plus grandes ou égales à un seuil fixé à 6 sont colorés en bleu. Les deux clusters définis par les deux noeuds en dessous de ce seuil de 6 sont colorés différemment.

DBSCAN

Les paramètres $MinPts$ et ϵ de l'algorithme DBSCAN sont tout d'abord calculés. Etant donné qu'ici $MinPts = 6$, l'algorithme des kNN prend $k = 6$, on obtient alors le graphique des distances k présenté à la Figure 4.6, où un

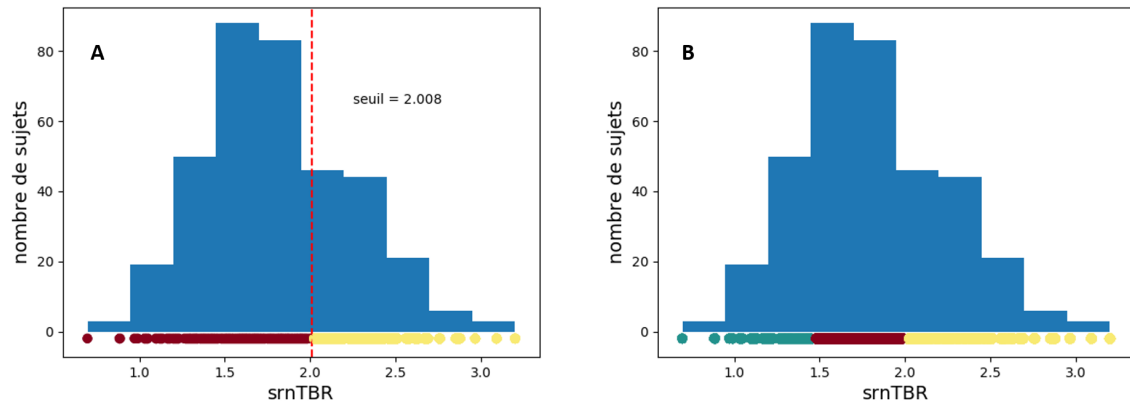


FIGURE 4.5 – Distribution des srnTBR répartis en **A**) : 2 *clusters* (rouge et jaune) et **B**) : 3 *clusters* (vert, rouge et jaune). Le seuil séparant la distribution des srnTBR en deux groupes est représenté par la ligne verticale en pointillés rouges sur la figure **A**.

coude est observé à $y = 0.048$, valeur choisie pour ϵ .

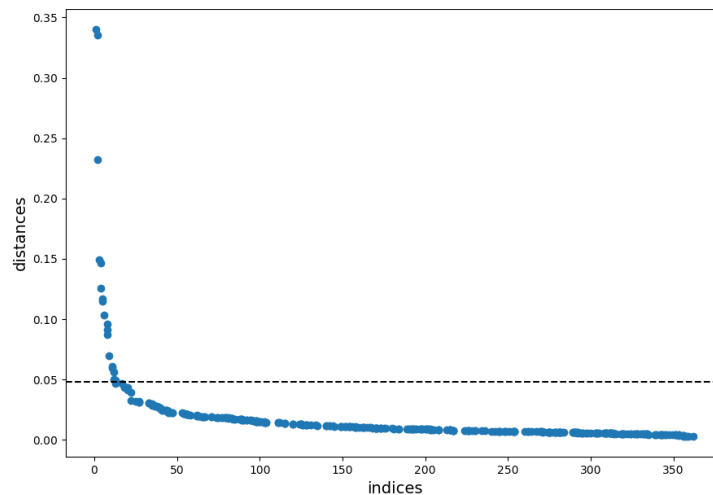


FIGURE 4.6 – Graphique des k distances pour la méthode DBSCAN. La ligne en pointillés noirs coupe la courbe où le coude est identifié.

Le partitionnement par DBSCAN est représenté à Figure 4.7 : deux groupes (en rouge et jaune) et 13 points considérés comme du bruit et donc attribués à aucun groupe (en noir) sont identifiés. Le *silhouette coefficient* de $s = 0.388$ indique un partitionnement convenable mais dont les groupes sont proches l'un de l'autre.

Le groupe de srnTBR élevés (en jaune) contient peu d'observations et est très dense : ces valeurs varient peu d'un sujet à l'autre.

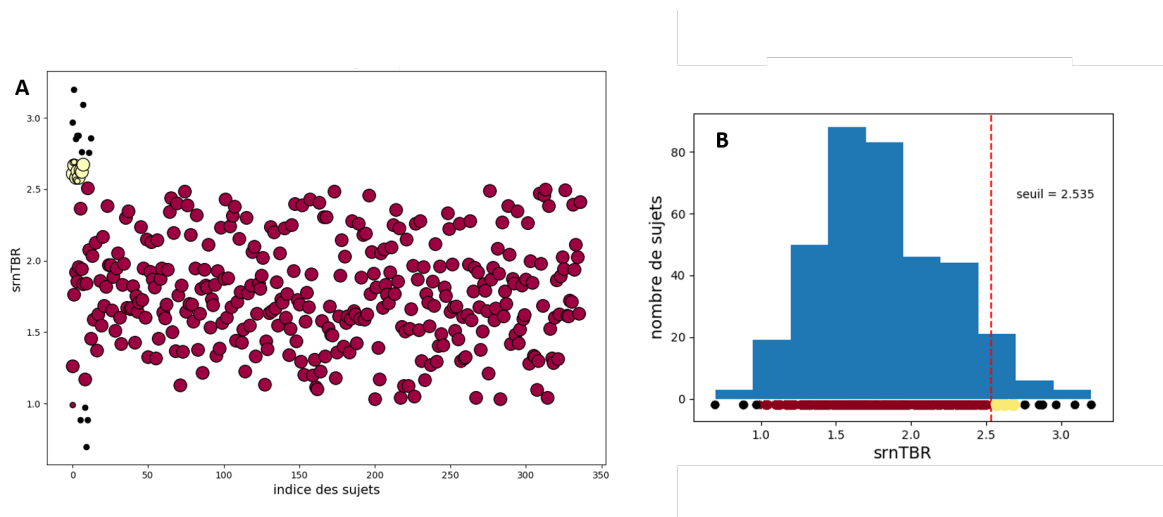


FIGURE 4.7 – Partitionnement obtenu par DBSCAN. Deux groupes sont identifiés (en jaune et rouge) et 13 points sont considérés comme du bruit (en noir). En **A**) le partitionnement est représenté par un nuage de points et en **B**) sous forme d'histogramme. Le seuil $srnTBR$ est représenté par la droite verticale en pointillés rouges en **B**).

4.3.2 Seuils identifiés

Etant donné que les méthodes utilisées ici concluent toutes qu'un partitionnement des $srnTBR$ en deux groupes est pertinent, il est possible de s'intéresser au seuil qui permet de discriminer les données. Ce seuil est calculé pour toutes les méthodes sur les valeurs de $srnTBR$: pour convertir le seuil sur les valeurs de TBR , il suffit de calculer le carré du seuil $srnTBR$. Les valeurs de seuil présentées par la suite correspondent au seuil sur les données TBR .

Les seuils obtenus sont :

pour le BGMM : le seuil identifié est de 3.7, il est représenté par un point rouge à la Figure 4.3,

pour le GMM : le seuil identifié est de 3.8, valeur très proche de celle du seuil déterminé par le BGMM,

pour la méthode de Ward : le seuil identifié lorsque le nombre de *clusters* est fixé à 2 est de 4.032, représenté par une ligne verticale en pointillés rouges à la Figure 4.5,

pour le DBSCAN : le seuil identifié est de 6.426, schématisé à la Figure 4.7 par une ligne verticale en pointillés rouges.

Le courbe ROC calculée sur le BGMM à deux composantes ajustant les $srnTBR$ est tracée à la Figure 4.8 et présente une AUC de 0.872. Sur cette courbe sont ajoutés les seuils obtenus par les autres méthodes et l'ACC à laquelle ils conduisent. La valeur des seuils affichée correspond au seuil sur les valeurs TBR .

Les seuils obtenus par les BGMM et GMM à deux modes et le seuil séparant

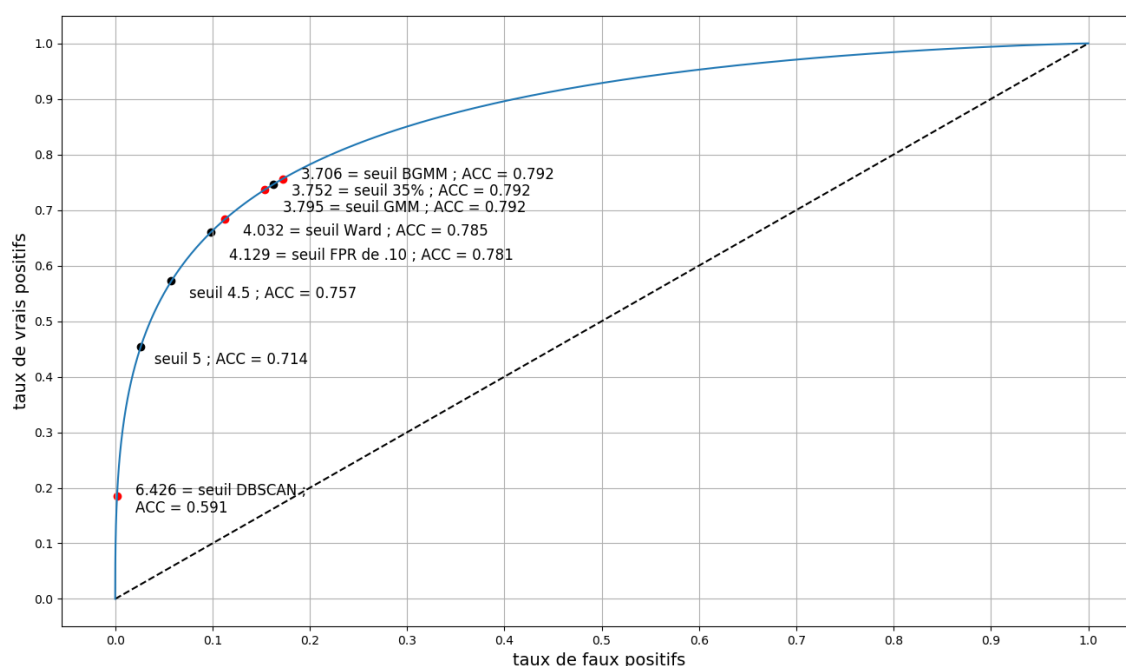


FIGURE 4.8 – Courbe ROC obtenue avec le BGMM à deux composantes (en bleu). Les seuils TBR obtenus avec les méthodes implémentées ici sont représentés par un point rouge sur la courbe ; les seuils issus de la littérature sont représentés par un point noir. Pour chaque seuil la valeur de justesse (ACC) est donnée.

35% de la population étudiée sont ceux conduisant à la plus grande ACC : 79.2 %. Les deux seuils menant à des ACC bien plus faibles sont celui égal à 5 et celui trouvé par DBSCAN avec respectivement une ACC de 71.4% et de 59.1%. Toutefois, cette faible ACC est en partie compensée par un plus faible taux de faux positifs.

La Table 4.2 résume le nombre de sujets attribués au groupe TBR élevés en discriminant les données avec les seuils présentés sur la courbe ROC à la Figure 4.8. La taille de ce groupe est assez stable, sauf pour le seuil identifié par DBSCAN qui mène à un groupe comprenant seulement 5% de la population étudiée.

TABLE 4.2 – Pourcentage de sujets considérés comme présentant un TBR élevé pour chaque seuil TBR étudié.

Seuil TBR utilisé	Valeur du seuil TBR	Pourcentage d'observations (sujets) au-dessus du seuil
BGMM	3.706	36%
35%	3.752	35%
GMM	3.795	33%
Ward	4.032	29%
FPR à 10%	4.129	28%
4.5	4.5	24%
5	5	19%
DBSCAN	6.426	5.79%

4.4 Discussion

Trois méthodes de partitionnement différentes ont été utilisées afin de déterminer si un groupe d'enfants avec un TBR élevé existe et, auquel cas, le seuil à partir duquel le TBR est considéré comme élevé est calculé. Ces résultats sont discutés ici puis les limites de cette analyse sont explorées.

4.4.1 Groupes et seuils identifiés

Groupes d'enfants TDAH

Le partitionnement par BGMM montre que le modèle à deux composantes ajuste la distribution des srnTBR significativement mieux que le modèle à une composante ($p\text{-value} = 0.005$). En ce qui concerne la comparaison entre le modèle à 2 composantes et celui à 3 composantes, même si ce dernier présente une *log likelihood* un peu plus élevée (-204.790 contre -204.955), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux modèles ($p\text{-value} = 0.850$). Ainsi, en accord avec le rasoir d'Occam, le modèle le plus simple qui ajuste le mieux la donnée est retenu. Il est important de souligner qu'ajouter des composantes au modèle va dans la plupart des cas augmenter la *log likelihood*, c'est pourquoi, on s'intéresse à la significativité de cette augmentation pour éviter l'*overfitting*. Le modèle BGMM à deux composantes décrit donc le mieux la distribution des valeurs de TBR, ce qui indique qu'il existerait deux groupes distincts d'enfants TDAH, dont un présentant un TBR élevé.

Cette conclusion obtenue avec le partitionnement par BGMM est confirmée par les résultats du GMM qui, par ailleurs, valident le choix de l'*a priori* du BGMM.

L'*agglomerative clustering* basé sur la distance de Ward montre que l'ensemble des données peut être réparti en deux ou trois groupes. Lors du partitionnement en deux groupes, un *cluster* correspondant aux TBR élevés et comprenant 29% de la donnée est identifié. Ce *cluster* est toujours identifié lorsque le partitionnement se fait en trois groupes : le nouveau groupe est formé dans la sous-population des TBR plus faibles. La méthode de Ward a déjà été utilisée lors de recherches précédentes sur l'identification de sous-groupes chez les enfants TDAH basée sur l'EEG [Clarke et al., 2011].

L'algorithme DBSCAN conduit également à deux *clusters*, dont l'un correspond aux TBR élevés avec un *silhouette score* de 0.388 qui permet d'être assez confiant dans le partitionnement retourné. Parmi les 13 points attribués à aucune classe, 9 correspondent à des sujets ayant un TBR élevé. La possibilité qu'a cet algorithme de considérer certains points comme bruités, conduit à une classe de

TBR élevés très dense.

Par conséquent ces deux dernières méthodes semblent confirmer les résultats du BGMM quant à l'existence d'un groupe de TBR élevés, ce qui permet d'apporter de nouvelles preuves à l'hétérogénéité du TDAH déjà évoquée dans la littérature [Arns et al., 2008, 2012; Barry et al., 2003; Clarke et al., 2011; Liechti et al., 2013; Loo et al., 2013, 2018].

Seuils de partitionnements

Etant donné que le TDAH est un trouble hétérogène, tous les enfants TDAH ne vont pas nécessairement répondre au même traitement, ainsi le personnaliser pourrait être un moyen d'optimiser son efficacité pour chaque patient. L'existence de deux groupes distincts au sein de la population TDAH basée sur la valeur du TBR étaye l'idée que le traitement par NFB devrait être différent pour ces groupes. En effet, il semblerait plus approprié que le protocole de diminution du TBR ne soit proposé qu'aux enfants du groupe TBR élevés et que les autres enfants entraînent un autre neuromarqueur, comme par exemple le Rythme Sensorimoteur (SMR). Ce modèle à deux protocoles a été notamment suggérés par Kerson and Collaborative Neurofeedback Group [2013]; Arns et al. [2012] et a été évaluée lors d'un récent essai clinique (NCT02778360, Mensia Technologies, France, ClinicalTrials.gov, Bioulac et al. [2019]).

L'essai clinique de Mensia Technologies a fixé un seuil de $TBR = 4.5$ qui permet d'assigner les sujets soit au groupe devant augmenter leur SMR, soit au groupe devant diminuer leur TBR. La courbe ROC représentée à la Figure 4.8, montre que choisir un seuil TBR égal à 4.5 conduit à une ACC de 75.7% et à un FPR qui est environ deux fois plus faible que celui obtenu avec le seuil déterminé par le BGMM. Toutefois, le TPR est plus faible avec le seuil TBR à 4.5. En supposant que le but du seuil est de maximiser l'ACC, le seuil BGMM serait le plus adéquat, avec une ACC de 79.2%.

Le seuil calculé à partir du BGMM à deux composantes conduit à un groupe d'enfants au TBR élevé représentant 36% de la population étudiée. Ce pourcentage est en accord avec les précédentes études qui concluent qu'entre 25 et 40% des patients TDAH présentent un TBR élevé [Arns et al., 2012]. De plus, [Clarke et al., 2011] trouve que 35% des patients TDAH ont un TBR élevé. Les seuils identifiés par les méthodes utilisées ici permettent de former un groupe d'enfants TDAH présentant un TBR élevé comprenant entre 25 et 40% de la population totale, sauf dans le cas du DBSCAN qui identifie un *cluster* de TBR élevés comprenant seulement 5.79% de la population. Ce faible pourcentage ainsi que la basse ACC obtenue laisse à penser que la valeur de ce seuil ne sépare pas de manière fiable les deux groupes. Le seuil identifié par la méthode de Ward dans

le cas de deux *clusters* est proche de celui trouvé par le BGMM à deux composantes (4 contre 3.7), ce qui prouve une nouvelle fois qu'il existe un groupe d'enfants TDAH présentant un TBR élevé.

Au moment de choisir un seuil pour attribuer le protocole d'entraînement par NFB, le seuil le plus précis n'est pas nécessairement le meilleur choix. En effet, optimiser l'ACC revient à utiliser le seuil du BGMM de 3.7. Cependant, si on suppose que le protocole de diminution du TBR est plus efficace pour les patients dans le groupe des TBR élevés tandis que le protocole alternatif est efficace de la même façon pour tous les patients, il serait préférable de minimiser le FPR plutôt que de maximiser l'ACC. Si on fixe raisonnablement un seuil menant à 10% de FPR, un seuil de 4.1 est obtenu, résultant en un TPR de 67% et une ACC de 78%. Ainsi, nous recommandons l'utilisation d'un seuil TBR de 4.1 pour attribuer les protocoles d'entraînement du fait de son bon équilibre entre un faible FPR et une ACC et un TPR élevés.

Toutefois, il faut garder à l'esprit que ces ACC sont théoriques car elles n'ont pas été obtenues à l'aide d'un *gold standard* mais grâce au BGMM à deux composantes, dont on suppose que les *clusters* ont été correctement estimés.

4.4.2 Variabilité du calcul des Theta-Beta ratios

Comme souligné en 4.2.2, la façon dont est calculé le TBR est très variable dans la littérature. En effet diverses définitions du TBR existent : il peut être un ratio des puissances (μV^2), des densités de puissance ($\mu V^2/Hz$), des voltages (μV) ou des densités de tensions ($\mu V/Hz$) [??].

Par ailleurs, la définition des bandes de fréquences pour calculer le TBR peuvent aussi varier : par exemple, le TBR peut être obtenu à partir de bandes de fréquence standards ou personnalisées grâce à l*i*APF du sujet. Ainsi, pour pouvoir comparer les valeurs de TBR provenant de différentes études, une définition homogène doit être mise en place. A travers cette analyse, nous recommandons de définir le TBR de la façon suivante : le ratio entre la puissance dans la bande theta et la puissance dans la bande beta, avec une bande theta correspondant à [*i*APF - 5Hz ; *i*APF - 1Hz] et une bande beta à [*i*APF + 3Hz ; *i*APF + 12Hz]. Ces intervalles ont été définis par la comité scientifique de NEWROFEED.

Il est important de souligner que les résultats de cette étude sont comparés à ceux où les TBR sont calculés à partir de bandes de fréquence standards les yeux fermés [Zhang et al., 2017; Clarke et al., 2011]. Ces valeurs de TBR sont donc différentes, mais nous supposons que les tendances dans la distribution et le partitionnement obtenues ici doivent y être observées.

4.4.3 Analyse des facteurs de confusion

Les conclusions de cette analyse de la distribution des TBR au sein de la population d'enfants TDAH doivent prendre en compte ses limitations. En effet, deux points ont été approfondis ici pour juger de leur impact sur les résultats.

Correction des artefacts oculaires

La première source d'erreur possible de cette analyse est que les artefacts oculaires n'ont pas été corrigés sur les signaux EEG. Ces artefacts de basse fréquence peuvent affecter les calculs de puissance et donc par ricochet les valeurs de TBR. Les distributions des valeurs de TBR sans et avec la correction d'artefacts oculaires basée sur la séparation aveugle de sources (*blind source separation* en anglais) [Barthélemy et al., 2017] ont été tracées à la Figure 4.9 où aucune grande différence entre les deux distributions n'est observée. Par conséquent la correction des artefacts oculaires ne semble pas influencer les valeurs de TBR calculées.

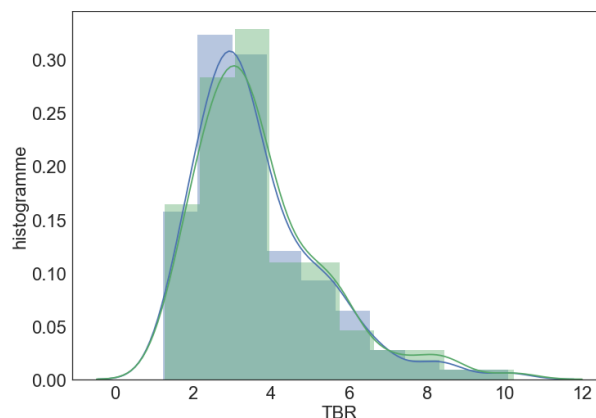


FIGURE 4.9 – Comparaison des distributions normalisées de TBR calculés après correction des artefacts oculaires (en bleu) et sans correction (en vert).

Influence de l'âge

Une autre source d'inexactitude pourrait être l'âge des sujets inclus dans l'analyse. En effet, la littérature a montré que les valeurs de TBR varient avec l'âge des enfants [Liechti et al., 2013; Snyder et al., 2015; Perone et al., 2018]. De plus, le U-test de Mann-Whitney a été appliqué à nos données TBR et a montré qu'il existe une différence significative entre l'âge des enfants du groupe de TBR plus faibles et celui des enfants au TBR élevé définis avec le seuil de 3.7 du BGMM à deux composantes ($p\text{-value} = 2.30e - 15$, $U = 22104$, avec les âges médians \pm l'écart absolu médian de chaque groupe : 8.0 ± 1.57 et 10.1 ± 2.43). Par ailleurs, lorsqu'on trace la distribution des âges dans chaque

groupe représentée à la Figure 4.10, on observe que plus les sujets sont âgés, plus leur TBR semble faible.

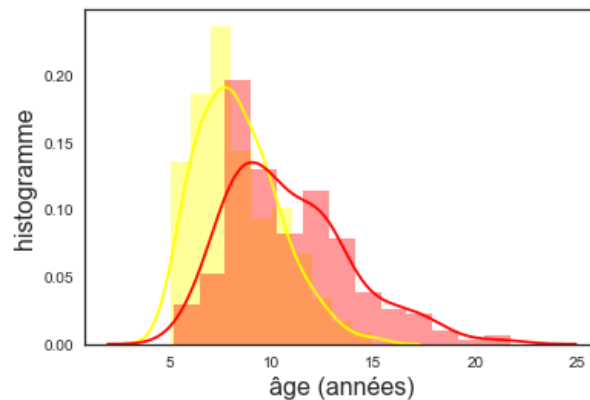


FIGURE 4.10 – Comparaison des distributions normalisées des âges dans les groupes de TBR identifiés par le BGMM à deux composantes. La distribution en rouge correspond aux sujets inclus dans le groupe des valeurs de TBR normales et celle en jaune au groupe dont les valeurs sont élevées.

Ainsi, afin de prendre en compte cette relation, le BGMM a été relancé une seconde fois sur un intervalle d'âges plus restreint : seuls les enfants entre 7 et 13 ans sont inclus, ce qui correspond à un total de 560 sujets TDAH et de 53 sujets sains. Les résultats obtenus sur cette nouvelle population conduisent à la même conclusion que sur l'intégralité de la population : deux groupes sont significativement identifiés (p -value entre le BGMM à 1 et 2 composantes = $2e - 4$) et un seuil TBR de 3.84 est trouvé.

Etant donné que les variations de TBR sont censées augmenter avec l'âge, il serait intéressant d'effectuer cette analyse sur une sous population de jeunes (5 à 6 ans) et plus grands (18 à 21) sujets. Cependant, faute d'un nombre suffisant d'informations dans ces extrêmes, cette étude ne peut pas être menée. Les prochaines études sur le TBR devront corriger les valeurs de TBR de façon à ce qu'elles ne soient pas affectées par l'âge des patients.

Autres facteurs de confusion

Les principaux facteurs de confusion ont été explorés, cependant il en existe d'autres qu'il n'est ici pas possible d'étudier faute de disponibilité des données. En particulier même si tous les enfants inclus dans cette étude sont diagnostiqués TDAH, ils ne présentent pas tous la même sévérité de symptômes : il serait intéressant d'étudier si les groupes TBR identifiés ici diffèrent significativement au niveau clinique.

4.5 Conclusion

Cette étude avait pour but d'explorer l'existence d'un groupe d'enfants TDAH basée sur leur TBR extraits de signaux EEG enregistrés les yeux ouverts. Les résultats montrent qu'il existerait deux groupes : un avec un TBR élevé, et l'autre avec des valeurs de TBR normales. Bien que les distributions de ces deux *clusters* se superposent, le seuil de séparation le plus précis est de 3.7. Toutefois, le seuil qui équilibre le mieux le TPR et le FPR est celui de 4.1, il est donc recommandé pour assigner les protocoles de NFB.

La confirmation de l'existence de deux groupes distincts est importante pour l'utilisation du NFB pour traiter le TDAH. En effet, cela indique qu'un traitement par NFB proposant deux protocoles en fonction du TBR serait pertinent et pourrait être plus efficace que le même protocole de NFB appliqué à tout le monde. Toutefois cette étude n'avait pas pour but de démontrer l'efficacité du protocole de diminution de TBR chez les enfants TDAH présentant un TBR élevé. Alors que certaines études notent une amélioration des symptômes à l'issue d'un protocole TBR, d'autres obtiennent des résultats plus négatifs. Une possible explication de ce manque d'efficacité reporté dans ces études serait que contrôler un ratio de fréquence se révèle plus complexe que de moduler la puissance dans une simple bande de fréquence [Rogala et al., 2016].

Bibliographie

NebaHealth. <https://shop.nebahealth.com/products/neba-fda-cleared-brainwav> 2015.

Alexander. Functional connectomes project international neuroimaging data-sharing initiative. http://dx.doi.org/10.15387/CMI_HBN, 2017.

L. M. Alexander, J. Escalera, L. Ai, C. Andreotti, K. Febre, A. Mangone, N. Vega-Potler, N. Langer, A. Alexander, M. Kovacs, et al. An open resource for transdiagnostic research in pediatric mental health and learning disorders. *Scientific data*, 4 :170181, 2017.

L. E. Arnold, N. Lofthouse, S. Hersch, X. Pan, E. Hurt, B. Bates, K. Kasouf, 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, J. Gunkelman, M. Breteler, and D. Spronk. Eeg phenotypes predict treatment outcome to stimulants in children with adhd. *Journal of integrative neuroscience*, 7(03) :421–438, 2008.

M. Arns, W. Drinkenburg, and J. L. Kenemans. The effects of qeeg-informed neurofeedback in adhd : an open-label pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 37(3) :171–180, 2012.

M. Arns, C. K. Conners, and H. C. Kraemer. A decade of eeg theta/beta ratio research in adhd : a meta-analysis. *Journal of attention disorders*, 17(5) : 374–383, 2013.

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.

H. Attias. A variational bayesian framework for graphical models. In *Advances in neural information processing systems*, pages 209–215, 2000.

- H. Aurlen, I. Gjerde, J. Aarseth, G. Eldøyen, B. Karlsen, H. Skeidsvoll, and N. Gilhus. Eeg background activity described by a large computerized database. *Clinical Neurophysiology*, 115(3) :665–673, 2004.
- A. Barachant, A. Andreev, and M. Congedo. The riemannian potato : an automatic and adaptive artifact detection method for online experiments using riemannian geometry. 2013.
- J. S. Barlow. Automatic elimination of electrode-pop artifacts in. *IEEE transactions on biomedical engineering*, (5) :517–521, 1986.
- R. J. Barry, A. R. Clarke, and S. J. Johnstone. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder : I. qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical neurophysiology*, 114(2) :171–183, 2003.
- 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.
- O. Bazanova and L. Aftanas. Using individual eeg peculiarities increase neurofeedback efficiency. *Annals of general Psychiatry*, 5(1) :S98, 2006.
- 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.
- 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.
- D. M. Blei, M. I. Jordan, et al. Variational inference for dirichlet process mixtures. *Bayesian analysis*, 1(1) :121–143, 2006.
- A. R. Clarke, R. J. Barry, R. McCarthy, and M. Selikowitz. Eeg-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 112(11) :2098–2105, 2001.
- A. R. Clarke, R. J. Barry, F. E. Dupuy, L. D. Heckel, R. McCarthy, M. Selikowitz, and S. J. Johnstone. Behavioural differences between eeg-defined subgroups of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 122(7) :1333–1341, 2011.

- 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.
- 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.
- M. Ester, H.-P. Kriegel, J. Sander, X. Xu, et al. A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise. In *Kdd*, volume 96, pages 226–231, 1996.
- 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.
- J. Goldberger, G. E. Hinton, S. T. Roweis, and R. R. Salakhutdinov. Neighbourhood components analysis. In *Advances in neural information processing systems*, pages 513–520, 2005.
- G. James, D. Witten, T. Hastie, and R. Tibshirani. An introduction to statistical learning. volume 112, chapter 8, pages 303–332. Springer, 2013.
- D. A. Kaiser. Rethinking standard bands. *Journal of Neurotherapy*, 5(1-2) : 87–96, 2001.
- J. Kaufman, B. Birmaher, D. Brent, U. Rao, C. Flynn, P. Moreci, D. Williamson, and N. Ryan. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (k-sads-pl) : initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36 (7) :980–988, 1997.
- Kerson and Collaborative Neurofeedback Group. A proposed multisite double-blind randomized clinical trial of neurofeedback for adhd : need, rationale, and strategy. *Journal of attention disorders*, 17(5) :420–436, 2013.
- 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.

- Langer. 1000 functional connectomes project international neuroimaging data-sharing initiative (fcp/indi). http://dx.doi.org/10.15387/FCP_IND1.MIPDB.eeg, 2017.
- N. Langer, E. J. Ho, L. M. Alexander, H. Y. Xu, R. K. Jozanovic, S. Henin, A. Petroni, S. Cohen, E. T. Marcelle, L. C. Parra, et al. A resource for assessing information processing in the developing brain using eeg and eye tracking. *Scientific data*, 4 :170040, 2017.
- M. D. Liechti, L. Valko, U. C. Müller, M. Döhnert, R. Drechsler, H.-C. Steinhausen, and D. Brandeis. Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Brain topography*, 26(1) :135–151, 2013.
- S. K. Loo, A. Cho, T. S. Hale, J. McGough, J. McCracken, and S. L. Smalley. Characterization of the theta to beta ratio in adhd : identifying potential sources of heterogeneity. *Journal of attention disorders*, 17(5) :384–392, 2013.
- S. K. Loo, J. J. McGough, J. T. McCracken, and S. L. Smalley. Parsing heterogeneity in attention-deficit hyperactivity disorder using eeg-based subgroups. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(3) :223–231, 2018.
- J. F. Lubar. Discourse on the development of eeg diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback and Self-regulation*, 16(3) :201–225, 1991.
- S. O'Regan, S. Faul, and W. Marnane. Automatic detection of eeg artefacts arising from head movements using eeg and gyroscope signals. *Medical engineering & physics*, 35(7) :867–874, 2013.
- D. Pappas. Adhd rating scale-iv : Checklists, norms, and clinical interpretation. *Journal of psychoeducational assessment*, 24(2) :172–178, 2006.
- 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.
- S. Perone, J. Palanisamy, and S. M. Carlson. Age-related change in brain rhythms from early to middle childhood : Links to executive function. *Developmental science*, 21(6) :e12691, 2018.
- 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.

- J. F. Saad, M. R. Kohn, S. Clarke, J. Lagopoulos, and D. F. Hermens. Is the theta/beta eeg marker for adhd inherently flawed? *Journal of attention disorders*, 22(9) :815–826, 2018.
- I. Schutte, J. L. Kenemans, and D. J. Schutter. Resting-state theta/beta eeg ratio is associated with reward-and punishment-related reversal learning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 17(4) :754–763, 2017.
- S. S. Shapiro and M. B. Wilk. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3/4) :591–611, 1965.
- S. M. Snyder, T. A. Rugino, M. Hornig, and M. A. Stein. Integration of an eeg biomarker with a clinician's adhd evaluation. *Brain and behavior*, 5(4) : e00330, 2015.
- The American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, 4 edition, 2000.
- U.S. Food and Drug Administration. De novo classification request for neuropsychiatric 32 eeg-based assessment aid for adhd (neba) system. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K112711.pdf, 2013.
- 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.
- M. A. Vollebregt, M. van Dongen-Boomsma, D. Slaats-Willemse, J. K. Buitelaar, and R. Oostenveld. How the individual alpha peak frequency helps unravel the neurophysiologic underpinnings of behavioral functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical EEG and neuroscience*, 46(4) : 285–291, 2015.
- J. H. Ward Jr. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American statistical association*, 58(301) :236–244, 1963.
- D. Wechsler. Manual for the wechsler abbreviated intelligence scale (wasi). *San Antonio, TX : The Psychological Corporation*, 1999.
- P. Welch. The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra : a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, 15(2) :70–73, 1967.

D. Yu and L. Deng. *AUTOMATIC SPEECH RECOGNITION*. Springer, 2016.

D.-W. Zhang, S. Roodenrys, H. Li, R. J. Barry, A. R. Clarke, Z. Wu, Q. Zhao, Y. Song, L. Liu, Q. Qian, et al. Atypical interference control in children with ad/hd with elevated theta/beta ratio. *Biological psychology*, 128 :82–88, 2017.

