

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

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta-analyse</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback</b>	<b>8</b>
3.1	Extraction et pré-traitement des facteurs . . . . .	8
3.1.1	Choix des facteurs . . . . .	9
3.1.2	Pré-traitement des facteurs . . . . .	10
3.2	Explication de l'efficacité du Neurofeedback par des méthodes multivariées . . . . .	11
3.2.1	Calcul de la taille d'effet intra-groupe . . . . .	11
3.2.2	L'analyse systématique des biais . . . . .	11
3.3	Analyse des facteurs influençant le Neurofeedback . . . . .	15
3.3.1	Sélection des études . . . . .	15
3.3.2	Facteurs identifiés . . . . .	18
3.4	Discussion . . . . .	23
3.4.1	Facteurs et efficacité du neurofeedback (NFB) . . . . .	23
3.4.2	Perspectives pour de futures analyses . . . . .	25
3.4.3	Analyse approfondie des évaluateurs probablement aveugles	26
3.4.4	Validation prospective sur les nouvelles études publiées depuis le 18/02/2018 . . . . .	28
3.5	Conclusion . . . . .	31
<b>4</b>	<b>Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au sein d'une population d'enfants TDAH</b>	<b>32</b>

# 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 le critère d'inclusion défini par les auteurs, 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 pallier ces limitations, une nouvelle approche a été implémentée : l'analyse systématique des biais (*Systematic Analysis of Biases* (SAOB) en anglais) qui va justement tirer avantage de cette hétérogénéité. 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 de déterminer les facteurs qui ont une influence sur l'efficacité du NFB et d'ainsi mettre en évidence la nécessité d'être précautionneux dans le choix de ces paramètres.

### 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, puis les facteurs ont été extraits de chaque étude. Avant de débiter l'analyse, ils sont pré-traités en suivant les étapes décrites dans cette

section.

### 3.1.1 Choix des facteurs

Les paramètres ayant une possible influence sur l'efficacité 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, et la validation de l'étude par un *Institutional Review Board* (IRB),
- *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), et le degré d'engagement dans l'entraînement par NFB,
- *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, l'utilisation d'une carte de transfert pour s'entraîner à la maison ou à l'école, le type de seuillage pour les récompenses discrètes, 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), et le couplage du NFB avec l'électromyogramme (EMG)-Biofeedback.
- *la qualité de l'acquisition* : la présence de plus d'une électrode active 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** : Chlorure d'Argent (AgCl)/Gel ou or (Au)/Gel,

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

**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.

- *la qualité du signal* : le rejet en temps réel (l'*epoch* est exclu, pas de retour calculé) ou la correction (retour calculé sur l'*epoch* débruité) des artefacts oculaires (Electro-Oculogramme (EOG)) et le rejet en temps réel d'artefacts génériques détectés grâce à leur large amplitude.

Afin d'éviter tout biais, le nom des facteurs a été caché durant les analyses : il n'a été révélé que lorsque le modèle 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 pas l'analyse, un critère d'exclusion arbitraire a été mis en place : si pour un facteur le nombre d'observations manquantes excède plus de 20% du nombre total d'observations, il est exclu. Les observations manquantes dans les facteurs comportant des valeurs numériques sont imputées et remplacées par -1.

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.

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

### 3.2.1 Calcul de la taille d'effet intra-groupe

L'efficacité du traitement est quantifiée par L'*Effect Size* (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 [Cortese et al., 2016; Micoulaud-Franchi et al., 2014]. 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 Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) [Arns et al., 2009; Maurizio et al., 2014; Strehl et al., 2017].

Enfin, afin d'éviter de rompre les hypothèses des méthodes utilisées dans la SAOB, les valeurs non comprises dans l'intervalle  $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$  (avec  $\mu$  et  $\sigma$  respectivement la moyenne et l'écart-type de tous les ES-intra-groupe calculés [Shewhart, 1931]) sont considérées comme aberrantes et sont donc rejetées.

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 (*Weighted Multiple Linear Regression* (WLS) en anglais) [Montgomery et al., 2012],
- une régression linéaire régularisée (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO) en anglais) [Tibshirani, 1996],
- un arbre de décision de regression (*Decision Tree* (DT) en anglais) [Quinlan, 1986].

Les résultats de ces trois méthodes intrinséquement 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 seulement une méthode l'identifie.

### 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 :

$$w_i = \frac{N_{k,T}}{NScales_{k,T}}, \quad (3.2)$$

avec  $N_{k,T}$  le nombre de sujets dans l'étude  $k$  dans le groupe suivant le traitement  $T$  et  $NScales_{k,T}$  le nombre d'échelles cliniques disponibles dans l'étude  $k$  évaluant l'efficacité du traitement  $T$ .

Mathématiquement, la WLS se traduit ainsi :

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

$\mathbf{X}$  est une matrice inversible ( $n \times p$ ) et représente  $n$  observations sur chaque  $p-1$  variable indépendante et l'intercept,  $\beta$  est un vecteur ( $p \times 1$ ) des coefficients de régression associés,  $\mathbf{W}$  est une matrice diagonale ( $n \times n$ ) des poids  $w_i$ ,  $y$  est un vecteur ( $n \times 1$ ) des variables dépendantes et  $\epsilon$  est un vecteur ( $n \times 1$ ) d'erreurs.

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

$$WRSS = \sum_{i=1}^n w_i \left( y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right)^2. \quad (3.4)$$

Une fois le vecteur  $\beta$  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,
- aucune corrélation apparente n'est trouvée entre les variables indépendantes non catégorielles,
- la tendance linéaire estimée est trouvée significative en se basant sur la statistique  $F$ ,
- les résidus sont distribués normalement en se basant sur le kurtosis et le test Omnibus.

Si toutes ces hypothèses sont satisfaites, on peut interpréter les résultats de la WLS. On s'intéresse à la significativité de chaque coefficient  $\beta_{j,1 < j < p}$  : s'il est significativement différent de 0, le facteur associé à ce coefficient 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 (*adjusted R-Squared* en anglais) plutôt que par le coefficient de détermination simple (*R-Squared* en anglais).

Une régression linéaire ordinaire (*Ordinary Least Squares* (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  $\ell_1$  appliquée aux coefficients. Les coefficients  $\hat{\beta}_{j,1 < j < p}$  sont obtenus en minimisant le coût :

$$\hat{\beta} = \underset{\beta}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^n \left( y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij} \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j|, \quad (3.5)$$

où  $\lambda$  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) est calculée sur les données de test puis les  $n$  résultats sont moyennés pour mener à une seule observation qui permet de trouver le  $\lambda$  optimal. Celui-ci correspond à l'abscisse du minimum de la MSE du *fold* moyen calculée sur un large intervalle de  $\lambda$  [James et al., 2013]. 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 comme suit :

$$\text{MSE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left( \hat{y}_i - y_i \right)^2, \quad (3.6)$$

avec  $\hat{y}$  les valeurs prédites.

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. Un arbre exemple est schématisé à la Figure 3.1.

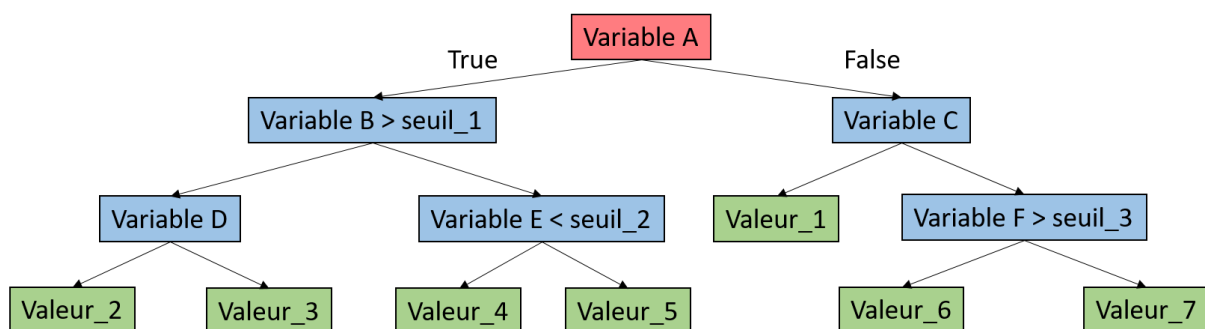


FIGURE 3.1 – Exemple schématisé d'arbre de décision de régression. Le *root node* est en rouge, les noeuds sont en bleu et les feuilles en vert. Les variables A, C et D sont catégorielles ; les variables B, E et F sont numériques. Les "Valeurs\_X" correspondent à la valeur prédite par l'arbre de décision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

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

#### 3.3.1 Sélection des études

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”).

La dernière recherche effectuée le 12 février 2018 avec ces termes a retourné 155 résultats, auxquels se sont ajoutés 22 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]. Afin de sélectionner les études à inclure dans la SAOB, les 177 résultats ont été filtrés à l’aide du pipeline représenté à la Figure 3.2. Au final  $k = 33$  études ont été retenues, qui correspondent par ailleurs au critère d’inclusion de Cortese et al. [2016] sans les exigences sur les groupes contrôles.

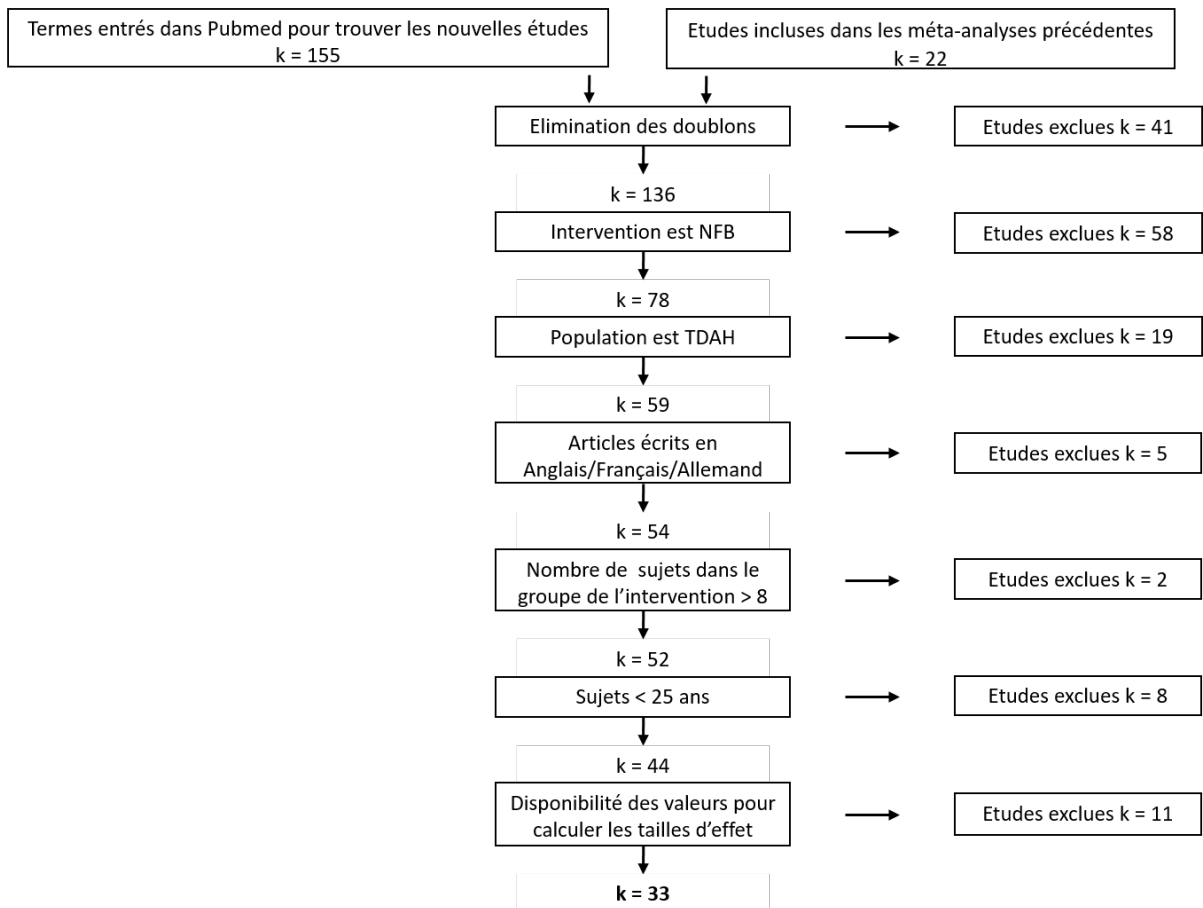


FIGURE 3.2 – Diagramme de sélection des études pour l'analyse systématique des biais (dernière recherche le 12 février 2018).

Les ES-intra-groupe sont calculés pour chaque étude puis les valeurs aberrantes sont rejetées. 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.

Deux observations sont à l'extérieur de l'intervalle d'inclusion : 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). En effet, ces deux groupes présentent des ES-intra-groupe très larges (respectivement -3.41 et -3.95) qui sont même plus élevés que ceux rapportés dans la littérature sur l'efficacité des psychostimulants sur les symptômes du TDAH chez les enfants TDAH [Luan et al., 2017]. Ces valeurs invalident nos hypothèses de travail, 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 33 études (qui correspondent à 67 observations) évaluant l'efficacité du NFB sur les enfants TDAH et qui sont listées dans le Table 3.1. Au total, les 33 études sélectionnées rassemblent 846 enfants TDAH effectuant du NFB.

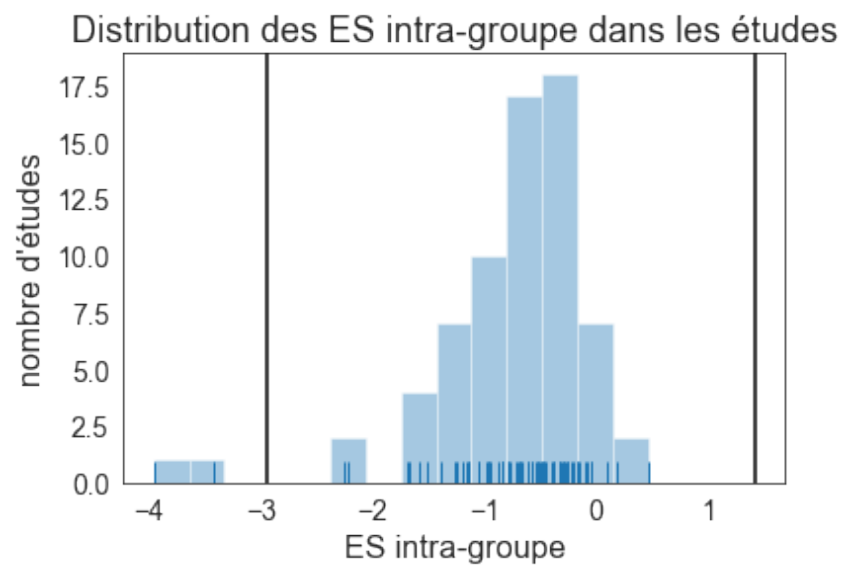


FIGURE 3.3 – Distribution des tailles d'effet (ES) intra-groupe, une valeur négative est en faveur du Neurofeedback. Les lignes verticales noires correspondent aux bornes supérieure et inférieure de l'intervalle dans lequel les observations sont acceptées.

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 12 février 2018) ; 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 12 février 2018).

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 ??)	Baumeister et al.	2016	8
	Bazanov et al.	2018	17
	Strehl et al.	2017	72
	16 études		394
c = Analyse Systématique des biais	Bluschke et al.	2016	19
	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
	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
	Strehl et al.	2006	23
33 études			846

### 3.3.2 Facteurs identifiés

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



- l'augmentation du rythme beta dans les aires frontales,
- 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,
- la sévérité des symptômes du TDAH,
- le degré d'engagement dans l'entraînement par NFB.

Afin de comparer 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 :

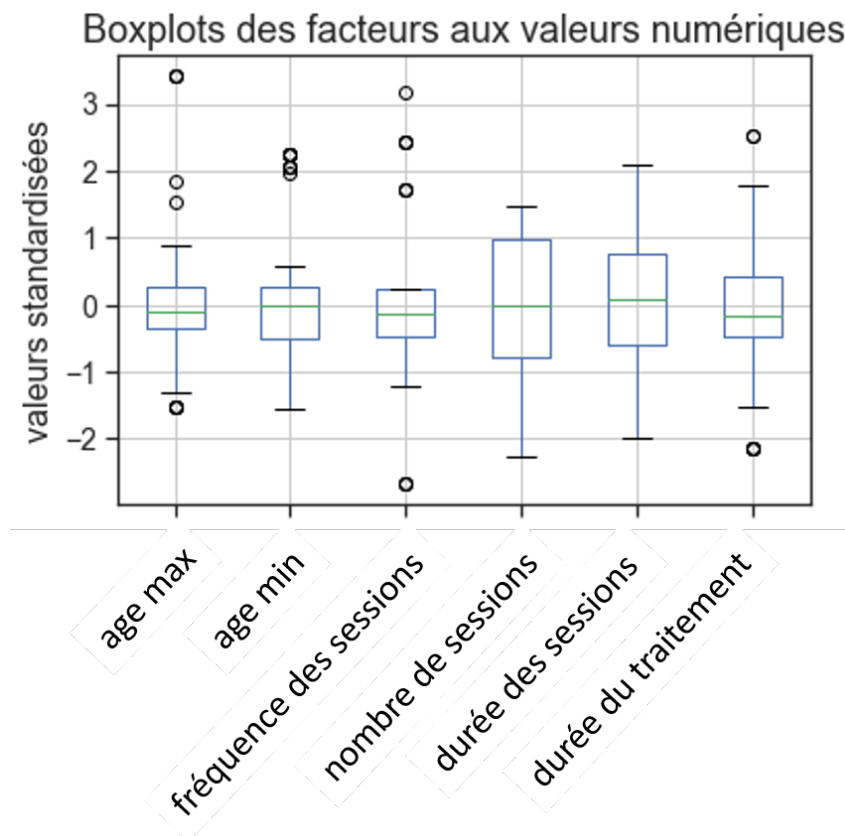


FIGURE 3.4 – Boxplots des facteurs aux valeurs numériques standardisées.

Le nombre de sessions et la durée de la session sont plus variables que l'âge minimal et maximal des enfants inclus dans l'étude. Les extremum et la moyenne de ces facteurs aux valeurs numériques non standardisées sont listés dans la Table 3.2 pour donner une idée de la variabilité de ces facteurs dans les études incluses.

Les trois méthodes décrites précédemment sont donc appliquées tour à tour sur les 19 facteurs restants. Tous les résultats sont résumés dans la Table 3.3.

TABLE 3.2 – Extremum et moyenne des facteurs numériques non standardisés.

Facteurs	Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne ( $\pm$ std)
Age max (en années)	24	8.33	13.15 (3.16)
Age min (en années)	5	12.33	8.00 (1.96)
Fréquence des sessions (par semaine)	7	1	2.66 (1.37)
Nombre de sessions	10	43	29.96 (8.78)
Durée de la session (en minutes)	90	16	43.23 (22.42)
Durée du traitement (en semaines)	30	3.0	13.17 (6.65)

### 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,
- aucune corrélation apparente n'est effectivement trouvée entre les variables indépendantes non catégorielles,
- la tendance linéaire estimée est trouvée significative ( $\text{Prob}(\text{F-statistic}) = 7.58\text{e-}08$ ),
- les résidus sont distribués normalement (kurtosis = 3.154 et  $\text{Prob}(\text{Omnibus}) = 0.392$ ).

La WLS a trouvé 9 facteurs significatifs (deuxième colonne de la Table 3.3) avec un *adjusted R Squared* de 0.62. Dans le cas de l'OLS, les mêmes facteurs ont été trouvés significatifs (à l'exception de la qualité de l'EEG égal à 2 et de la présence de plus d'une électrode active) mais avec un *adjusted R Squared* plus faible (0.35). 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  $\lambda$  optimal égal à 0.059.

Le LASSO a gardé six facteurs différents de 0 (troisième colonne de la Table 3.3). Pour cette méthode également, un facteur dont le coefficient est négatif aurait un bon impact sur l'efficacité du NFB.

TABLE 3.3 – 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	<b>0.12 (0.044)</b>	<b>0.12</b>	<b>root node</b>
	randomisation	0.15 (0.062)	<b>0.044</b>	/
	IRB	<b>-0.25 (0.01)</b>	0.00	/
<i>Population</i>	age max	-0.13 (0.075)	0.00	/
	age min	0.025 (0.76)	0.00	/
	prise de médicaments	-0.091 (0.29)	0.00	/
<i>Implementation du NFB</i>	nombre de sessions	<b>-0.36 (0.00)</b>	0.00	<b>1<sup>er</sup> noeud</b>
	durée de la session	<b>-0.34 (0.001)</b>	0.00	/
	durée du traitement	<b>0.35 (0.00)</b>	<b>0.065</b>	<b>1<sup>er</sup> et 2<sup>eme</sup> noeuds</b>
	fréquence des sessions	-0.058 (0.33)	<b>-0.0043</b>	<b>3<sup>eme</sup> noeud</b>
	SMR	-0.10 (0.13)	0.00	/
	augmentation de beta en central	-0.093 (0.44)	0.00	/
	diminution de theta	0.043 (0.72)	0.00	/
	SCP	-0.026 (0.85)	0.00	/
	phase de transfert	<b>0.44 (0.00)</b>	0.00	/
<i>Qualité de l'acquisition</i>	plus d'une électrode active	<b>-0.17 (0.010)</b>	<b>-0.033</b>	/
	EEG qualité 2	<b>-0.18 (0.033)</b>	<b>-0.032</b>	<b>2<sup>eme</sup> noeud</b>
<i>Qualité du signal</i>	EOG rejection or correction	<b>-0.35 (0.001)</b>	0.00	/
	Rejet des artefacts basé sur l'amplitude	0.052 (0.52)	0.00	/

### 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 3.3). Quatre 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.

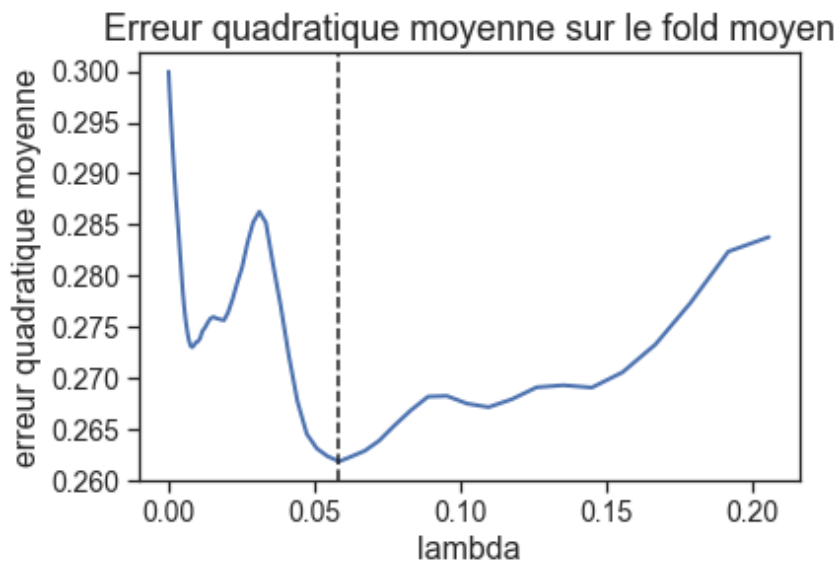


FIGURE 3.5 – Erreur quadratique moyenne (MSE) obtenue sur la moyenne de tous les *fold*s utilisés lors de la validation croisée *leave-one-out*. La courbe bleue représente la MSE moyennée sur tous les *fold*s ; la droite verticale en pointillé correspond au minimum de la MSE moyenne.

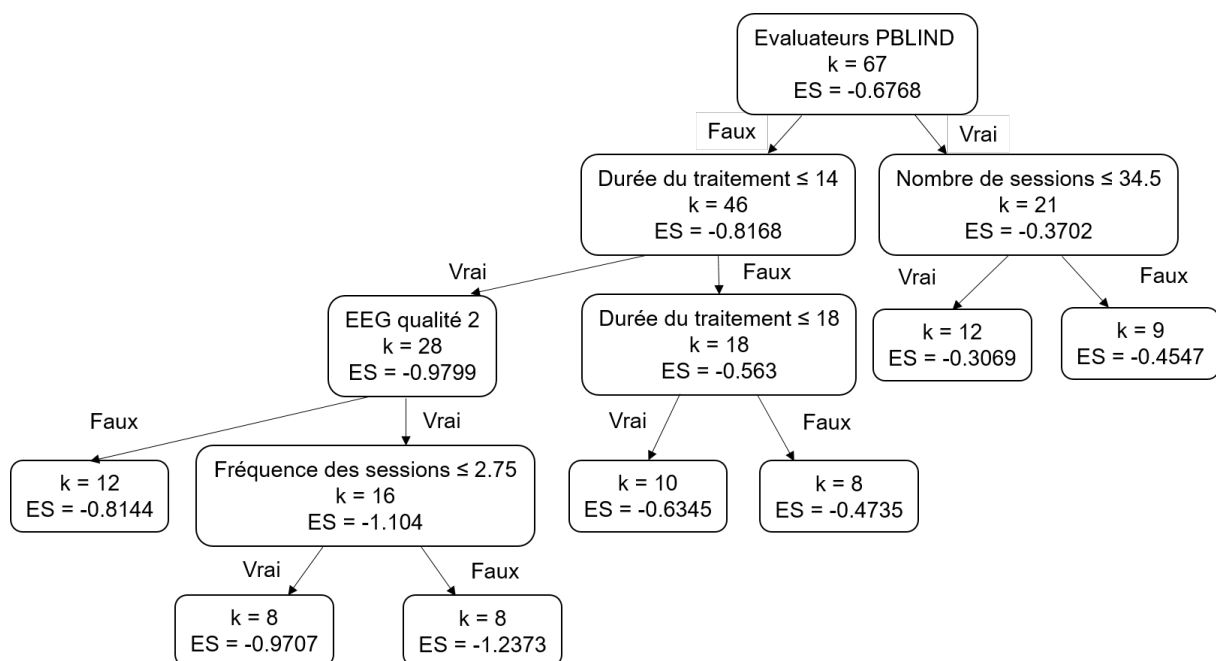


FIGURE 3.6 – Arbre de décision obtenu : ES correspond à l'ES-intra-groupe et  $k$  au nombre d'études. L'importance des variables indépendantes décroît depuis le *root node*. La durée de la session est mesurée en minutes, la durée du traitement en semaines et l'âge en années.

## Résumé des résultats

Plusieurs facteurs ont été trouvés significatifs par plus d'une méthode, notamment les évaluateurs PBlind, la qualité de l'EEG égale à 2 et la durée du traitement. De plus, dans le cas de ces trois facteurs, toutes les méthodes s'accordent quant à la direction de leur influence : alors qu'évaluer l'efficacité du NFB en étant PBlind semble conduire à de moins bons résultats, une durée de

traitement plus courte et l'acquisition de l'EEG avec un bon matériel mèneraient à un traitement plus efficace.

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

- la WLS et le LASSO trouvent tous deux qu'utiliser plus d'une électrode active durant la session de NFB mènerait à de bons résultats,
- la WLS et le DT concluent tous deux qu'effectuer un grand nombre de sessions est préférable,
- le LASSO et le DT obtiennent tous deux qu'un nombre élevé de sessions par semaine influencerait positivement les résultats.

Cinq facteurs sont retournés seulement par une méthode : la randomisation des groupes, le recours à un IRB, la durée de la session, la présence d'une phase de transfert, et la correction ou rejet des artefacts oculaires. Huit facteurs, n'ont quant à eux été sélectionnés par aucune méthode : l'âge minimum et maximum des enfants, prendre des médicaments pendant le traitement par NFB, les protocoles SMR, augmentation de beta dans les aires centrales, diminution de theta et SCP, et la correction des artefacts basée sur l'amplitude. Ainsi ces facteurs n'influenceraient pas l'efficacité du NFB.

## **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]. Cependant, à notre connaissance, aucune de ces études n'a implémenté une approche systématique et multivariée pour associer les facteurs aux résultats cliniques.

### **3.4.1 Facteurs et efficacité du NFB**

Plusieurs facteurs ont été identifiés par deux méthodes et même si la confiance accordée à leur influence sur l'efficacité du NFB est moindre par rapport à celle donnée aux facteurs retournés par trois méthodes, il est tout de même intéressant de se pencher sur eux, notamment sur un facteur qui paraît intuitivement important : le nombre de sessions.

Comme attendu, le nombre de sessions s'avère être identifié par deux méthodes ce qui est en accord avec la littérature existante. En effet, grâce à plusieurs régressions linéaires simples sans correction pour tests multiples [Arns et al., 2009], Arns et al. [2014] affirme qu'effectuer moins de 20 sessions de NFB conduit à une moins bonne efficacité. De même, Vernon et al. [2004] a observé

que des changements positifs aussi bien sur l'EEG qu'au niveau comportemental apparaissent après au moins 20 sessions. Toutefois, [Enriquez-Geppert et al., 2017] souligne le fait que le nombre de sessions doit être choisi avec précaution afin d'éviter "l'*overtraining*". Le fait que le nombre de sessions n'a pas été identifié par le LASSO pourrait s'expliquer par la présence de seulement deux observations de 20 sessions ou moins. 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 donc peu probable que ce facteur puisse être retourné par les trois méthodes sur cet ensemble de données. Toutefois, les deux méthodes qui ont identifié ce facteur s'accordent toutes deux sur la direction de l'effet : comme attendu plus le nombre de sessions effectué est important, plus le NFB semble être efficace.

Le type de protocole NFB n'a été identifié par aucune méthode et donc n'influencerait pas l'efficacité du NFB. Cette importance minime octroyée par la SAOB au type de protocole 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]. 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. Toutefois, ce résultat n'exclut pas une stratégie personnalisée basée sur les phénotypes pour augmenter les performances, comme précédemment suggéré par Alkoby et al. [2017].

Trois facteurs ont été identifiés par les trois méthodes avec, de plus, la même direction d'influence : la qualité de l'EEG égale à 2, la durée du traitement, et les évaluateurs probablement aveugles au traitement.

Tout d'abord, la SAOB a montré qu'enregistrer l'EEG dans de bonnes conditions mène 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.

Ensuite, 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.

La durée du traitement est étroitement liée à son intensité, ainsi il est possible de supposer qu'une période de traitement plus courte est préférable car la fréquence des sessions est plus élevée. Cette hypothèse est étayée par le fait que la variable "fréquence des sessions" (nombre de sessions par semaine) 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 est observé que les études proposant au moins 4 sessions de NFB sur des jours consécutifs sont toutes bénéfiques. Ainsi, ces résultats indiquent qu'adopter une fréquence élevée de sessions est préférable, ce qui est peu connu dans le domaine du NFB.

### **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, dont les résultats paraissent prometteurs selon Bazanova et al. [2018] et Escolano et al. [2014]. Cependant elle n'a pas pu être incluse 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.

Enfin, il serait intéressant de s'intéresser au lieu où les sessions de NFB sont effectuées. En effet, Minder et al. [2018] souligne le fait que le lieu d'entraînement pourrait aussi être un facteur contribuant à l'efficacité du NFB. Toutefois, dans son étude aucune différence significative n'est trouvée entre les résultats des performances à la clinique et à l'école. 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 Minder et al. [2018], d'autres études effectuent 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.

### 3.4.3 Analyse approfondie des évaluateurs probablement aveugles

Les résultats de la SAOB sont globalement en faveur de l'efficacité du NFB pour traiter les enfants TDAH. 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.

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 3.7. 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



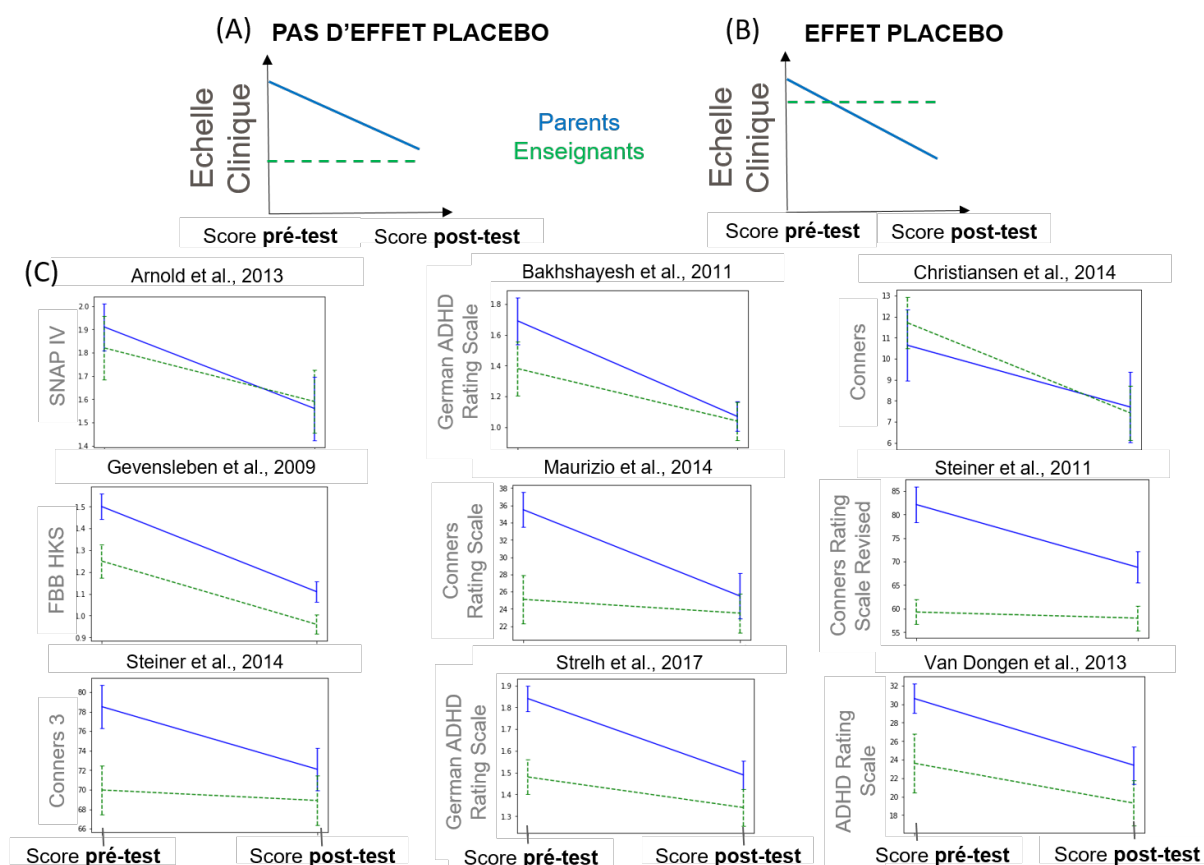


FIGURE 3.7 – Scores à pré-test et post-test ( $\pm$  erreur type) donnés par les parents (MProx) en bleu et les enseignants (PBlind) en pointillés verts. Deux hypothèses sur des données hypothétiques : (A) pas d'effet placebo, les enseignants notent moins de symptômes du TDAH donc la différence entre 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.

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 être utilisés pour quantifier l'effet placebo étant donné qu'ils paraissent plus aveugles aux symptômes qu'au traitement. En l'absence de protocoles de sham-NFB éthiquement [Holtmann et al., 2014] et techniquement [Birbaumer, 1991] faisables, il est nécessaire d'avoir recours à une méthode alternative 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.

### 3.4.4 Validation prospective sur les nouvelles études publiées depuis le 18/02/2018

L'analyse précédente présente des résultats obtenus sur des études publiées avant le 12 février 2018 [Bussalbi et al., 2019], or la recherche dans le domaine du NFB appliqué aux enfants TDAH est en pleine expansion conduisant à de nombreuses publications en peu de temps.

#### Sélection des nouvelles études

Les résultats décrits précédemment ont été obtenus avec les études disponibles sur PubMed le 12 février 2018. Cependant, depuis cette date d'autres études satisfaisant les critères d'inclusion présentés à la Figure 3.2 ont été publiées. Ainsi, la SAOB a été mise à jour avec ces nouvelles études identifiées au 2 septembre 2019 dont les principales caractéristiques sont présentées dans la Table 3.4.

TABLE 3.4 – Liste des études incluses dans l'analyse systématique des biais mise à jour : a) 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 = Mise à jour Cortese et al. (voir ??)	Aggensteiner et al.	2019	75
	Minder et al.	2018	38
	Moreno-García et al.	2019	19
	Shereena et al.	2019	15
	4 études		147
b = Analyse Systématique des biais	Heinrich et al.	2019	60
	Rajabi et al.	2019	16
	Cueli et al.	2019	64
	Sudnawa et al.	2018	20
	8 études		307

Cette mise à jour permet ainsi d'appliquer la SAOB sur 41 études ce qui correspond à 84 observations, 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.

## Résumé des résultats

Les hypothèses des méthodes utilisées dans la SAOB sont validées, il est donc possible d'analyser les résultats qui sont présentés dans la Table 3.5.

TABLE 3.5 – Résultats des mises à jour 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. Les valeurs en vert correspondent aux valeurs devenues significatives après la mise à jour ; 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>Methodologiques</i>	PBlind	<b>0.16 (0.023)</b>	<b>0.045</b>	<i>root node</i>
	randomisation	0.057 (0.42)	0.00	/
<i>Population</i>	age max	-0.0032 (0.97)	0.00	/
	age min	-0.044 (0.59)	0.00	/
	prise de médicaments	0.025 (0.75)	0.00	/
<i>Implementation du NFB</i>	nombre de sessions	-0.14 (0.11)	0.00	/
	durée de la session	-0.17 (0.12)	0.00	2 <sup>eme</sup> noeud
	durée du traitement	<b>0.17 (0.054)</b>	0.00	2 <sup>eme</sup> et 3 <sup>eme</sup> noeuds
	fréquence des sessions	-0.081 (0.20)	0.00	2 <sup>eme</sup> noeud
	SMR	0.070 (0.32)	0.00	/
	augmentation de beta en central	0.18 (0.11)	0.00	/
	diminution de theta	-0.13 (0.27)	0.00	/
	SCP	-0.084 (0.60)	0.00	/
	phase de transfert	<b>0.22 (0.036)</b>	0.00	1 <sup>er</sup> noeud
<i>Qualité de l'acquisition</i>	plus d'une électrode active	<b>-0.17 (0.018)</b>	0.00	/
	EEG qualité 2	<b>-0.26 (0.002)</b>	0.00	/
<i>Qualité du signal</i>	EOG rejet ou correction	-0.12 (0.12)	0.00	1 <sup>er</sup> noeud
	Rejet des artefacts basé sur l'amplitude	0.13 (0.12)	0.00	/

Les résultats obtenus sont globalement cohérents avec ceux présentés dans

Bussalbé et al. [2019]. Alors que la WLS identifie les mêmes facteurs à l'exception de la correction ou rejet des artefacts oculaires (deuxième colonne de la Table 3.5), le LASSO (troisième colonne de la Table 3.5) est beaucoup plus sévère : tous les coefficients des facteurs sont mis à 0 sauf celui de PBlind. Ce facteur est ainsi le seul à être encore identifié par les trois méthodes qui s'accordent une nouvelle fois sur l'influence négative des évaluateurs aveugles sur les résultats.

En ce qui concerne les deux autres facteurs précédemment identifiés par les trois méthodes :

- la durée du traitement n'est plus retournée que par deux méthodes,
- la qualité de l'EEG égale à 2 n'est plus retournée que par la WLS.

Un seul autre facteur est identifié par deux méthodes : la présence d'une phase de transfert qui semblerait, selon la WLS et le DT, avoir un impact négatif sur l'efficacité du NFB. Ce facteur a été identifié dans Bussalbé et al. [2019] seulement par la WLS avec cette même direction d'effet.

## **Discussion sur la mise à jour**

Entre le 12 février 2019 et le 2 septembre 2019, 8 nouvelles études répondant au critère d'inclusion de la SAOB ont été publiées, ce qui montre l'importance de mettre à jour ce genre d'analyse. L'ajout de ces 8 études a modifié certaines conclusions de Bussalbé et al. [2019].

En effet, tout d'abord, la qualité de l'EEG égale à 2 n'est plus retournée que par une seule méthode, remettant en question son influence positive sur l'efficacité du NFB. Toutefois, bien que ce facteur soit intéressant, sa définition (voir 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. Ensuite, la durée du traitement n'est plus identifiée que par deux méthodes et la fréquence des sessions par une seule : on peut encore avancer, bien qu'avec moins de certitude que précédemment, qu'un traitement intensif est préférable.

Alors que cette mise à jour a causé la perte de significativité de plusieurs facteurs, un facteur se voit identifié par deux méthodes : la présence d'une phase de transfert. Cette phase a 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 le soulignent 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.

### 3.5 Conclusion

La SAOB a permis d'identifier un facteur lié 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, la mise à jour de la SAOB a rendu plus incertain l'impact de ce paramètre dont la définition souffre du peu d'informations fourni par les études à ce sujet.

L'intensité du traitement a aussi été trouvée comme contribuant 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.

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. Kassouf, 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. Neurofeedback in adhd : a single-blind randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, 20(9) :481, 2011. doi : 10.1007/s00787-011-0208-y.
- 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.
- A. Bussalbi, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.

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

