

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

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

Par Aurore Bussalb

Thèse de doctorat de neurosciences

Dirigée par Richard Delorme

Présentée et soutenue publiquement le

Devant un jury composé de :

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



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

A mon cher grand-père, René Marty.

REMERCIEMENTS

RESUME DE THESE

Mots-clés

ABSTRACT

Keywords

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction	8
1.1	Définition du Neurofeedback	8
1.1.1	Historique	8
1.1.2	Principe du Neurofeedback	8
1.2	Les champs d'application du Neurofeedback	8
1.2.1	De nombreuses applications	8
1.2.2	Neurofeedback et Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)	8
1.3	Contribution et résumé des chapitres	9
1.4	Liste des publications	9
2	Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta- analyse	10
2.1	Principe d'une méta-analyse	11
2.1.1	Buts d'une méta-analyse	11
2.1.2	Choix du modèle	11
2.1.3	Calcul de la taille d'effet	12
2.1.4	Calcul de la précision de chaque taille d'effet	13
2.1.5	Calcul de l'effet total du traitement	14
2.1.6	Répresentation graphique des résultats d'une méta-analyse	15
2.2	Replication et mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016	17
2.2.1	Réplication de la méta-analyse de Cortese et al., 2016 . .	17
2.2.2	Mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016 . .	17
2.3	Discussion sur l'hétérogénéité des études	17

3	Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback	18
3.1	Extraction et pré-traitement des facteurs	18
3.1.1	Choix des facteurs	19
3.1.2	Pré-traitement des facteurs	20
3.2	Explication de l'efficacité du Neurofeedback par des méthodes multivariées	21
3.2.1	Calcul de la taille d'effet intra-groupe	21
3.2.2	L'analyse systématique des biais	21
3.3	Analyse des facteurs influençant le Neurofeedback	24
3.3.1	Sélection des études	24
3.3.2	Facteurs identifiés	28
3.4	Discussion	33
3.4.1	Facteurs et efficacité du neurofeedback (NFB)	33
3.4.2	Perspectives pour de futures analyses	35
3.4.3	Analyse approfondie des évaluateurs probablement aveugles	36
3.4.4	Validation prospective sur les nouvelles études publiées depuis le 18/02/2018	38
3.5	Conclusion	42
4	Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au sein d'une population d'enfants TDAH	43
4.1	Population étudiée	43
4.1.1	Données NEWROFEED	44
4.1.2	Données CMI-HBN	45
4.1.3	Données CMI-MIPDB	45
4.1.4	Pré-traitement et homogénéisation des bases de données	45
4.2	Theta-Beta ratio : un marqueur de l'attention	45
4.2.1	Définition du Theta-Beta ratio	45
4.2.2	Extraction du Theta-Beta ratio	45
4.3	Modélisation de la distribution des Theta-Beta ratios	45
4.3.1	Partitionnement basé sur les distributions : Bayesian Gaussian Mixture Model	45

4.3.2	Partitionnement basé sur les distances : méthode de Ward	45
4.3.3	Partitionnement basé sur les densités : DBSCAN	45
4.3.4	Identification du seuil optimal pour la personnalisation du protocole de Neurofeedback	45
4.4	Analyse des facteurs de confusion	45
4.4.1	Correction des artefacts oculaires	45
4.4.2	Influence de l'âge	45

Chapitre 1

Introduction

1.1 Définition du Neurofeedback

1.1.1 Historique

Découverte de l'EEG, premiers pas de la neuromodulation avec Durup et Fressard, les études de Serman et Lubar, la très forte augmentation des études sur le Neurofeedback depuis les années 2000

1.1.2 Principe du Neurofeedback

Conditionnement opérant, définition phase de transfert, type de seuillage, individualisation des protocoles (iapf), montage, matériel utilisé, marquage CE ou non, gestion des artefacts, définition neuromarqueur

1.2 Les champs d'application du Neurofeedback

1.2.1 De nombreuses applications

Epilepsie, diminution de l'anxiété, douleurs chroniques, etc

1.2.2 Neurofeedback et TDAH

Définition TDAH chez l'enfant (parler du dsm-4 et 5) et parler de l'essor de la problématique du TDAH chez l'adulte, parler des études et des méta-analyses sham-NFB

Enoncé de la problématique quant à l'efficacité du NFB appliqué aux enfants TDAH

1.3 Contribution et résumé des chapitres

Lister les objectifs de la thèse : - Réplication et mise à jour d'une méta analyse en codant les étapes en Python - Identification des facteurs ayant une influence sur le NFB grâce à des méthodes multivariées - Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention pour augmenter l'efficacité du NFB

1.4 Liste des publications

Chapitre 2

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

Introduction

Les méta-analyses ont pour but de combiner les données de plusieurs études visant à démontrer l'efficacité d'un traitement. Cette méthode est particulièrement intéressante lorsque les études comportent un faible nombre de sujets, comme c'est notamment le cas dans la plupart de celles sur le NFB appliqué aux enfants TDAH.

Les différentes étapes à suivre pour réaliser une méta-analyse sont détaillées dans ce chapitre et résumées en Figure 2.1, ainsi que la réplication et la mise à jour d'une récente méta-analyse sur le NFB appliqué aux enfants TDAH, celle de Cortese et al. [2016].

2.1 Principe d'une méta-analyse

Les différentes étapes pour réaliser une méta-analyse sont décrites dans cette partie. Bien qu'il existe des logiciels permettant de réaliser une méta-analyse, ces étapes ont été implémentées en Python dont le code source est disponible sur un dépôt GitHub [Bussalbi, 2019].

2.1.1 Buts d'une méta-analyse

Les méta-analyses rassemblent les résultats de plusieurs études, satisfaisant des critères d'inclusion préalablement établis, dans le but d'analyser sur un plus grand nombre de sujets provenant de populations différentes, l'efficacité d'un traitement. Alors qu'avant les années 1990 les revues narratives (*narrative reviews* en anglais) étaient le plus couramment utilisées pour cette tâche, elles ont perdu leur popularité au profit des méta-analyses. En effet, les revues narratives souffrent de la subjectivité des auteurs qui choisissent notamment le poids à donner à telle ou telle étude : alors que certains vont donner plus d'importance aux études incluant de nombreux sujets, d'autres vont favoriser les études qu'ils jugent de bonne qualité. La méta-analyse permet de réduire cette subjectivité en utilisant par exemple des critères mathématiques définis à l'avance pour calculer le poids à attribuer à chaque étude incluse [Borenstein et al., 2009].

Réaliser une méta-analyse permet de confronter les résultats de toute étude incluse à ceux des autres études intégrées dans l'analyse : l'efficacité (mesurée par une valeur standardisée appelée taille d'effet ou *Effect Size* (ES) en anglais) est-elle constante parmi l'ensemble des études sélectionnées ? Auquel cas, l'ES doit être calculé précisément, sinon on cherche à quantifier à quel point l'efficacité entre les études varie.

2.1.2 Choix du modèle

La première étape consiste à choisir le modèle statistique de la méta-analyse. La plupart des méta-analyses sont basées sur l'un des deux modèles suivants qui reposent sur des hypothèses scientifiques différentes [Borenstein et al., 2009] :

- le modèle à effet fixe (*fixed-effect model* en anglais),
- le modèle à effets aléatoires (*random-effects model* en anglais).

Dans le cas du modèle à effet fixe, il est supposé qu'il existe un ES réel (*true ES* en anglais), c'est à dire l'ES qui serait observé avec un nombre de sujets infiniment grand, qui serait le même pour l'ensemble des études incluses dans

la méta-analyse. Les différences entre les ES observés pour chaque étude sont dues à des erreurs d'échantillonnage. Au contraire, dans le cas du modèle à effets aléatoires, l'ES réel peut varier entre les études. Cette variabilité s'explique non seulement par des erreurs d'échantillonnage mais aussi par les différentes conceptions des études et/ou par les différences entre les sujets inclus.

L'hypothèse nulle testée lors de la méta-analyse est différente selon le modèle choisi :

- pour le modèle à effet fixe : H_0 : *le traitement n'a aucun effet dans chaque étude*,
- pour le modèle à effets aléatoires : H_0 : *l'effet moyen du traitement est nul*.

Le modèle à effets aléatoires est souvent plus approprié du fait de la variabilité des études. En effet, même si les études incluses dans la méta-analyse répondent toutes aux critères d'inclusion fixés au préalable, rien ne peut généralement permettre de supposer que ces études sont identiques et qu'elles partagent donc toutes le même ES réel. Le modèle à effet fixe est ainsi rarement utilisé, on peut cependant y avoir recours lorsque le nombre d'études incluses est très petit. Au sein du domaine du NFB appliqué aux enfants TDAH, les méta-analyses suivent le modèle à effets aléatoires [Cortese et al., 2016; Micoulaud-Franchi et al., 2014], c'est donc ce modèle que nous choisissons également.

2.1.3 Calcul de la taille d'effet

Une fois le modèle choisi, l'étape suivante est de quantifier l'efficacité de chaque étude incluse dans la méta-analyse en calculant son ES. Il existe différents ES [Borenstein et al., 2009] :

- ES basés sur des moyennes :
 - la différence moyenne non standardisée (*unstandardized mean difference* en anglais),
 - la différence moyenne standardisée (*standardized mean difference* en anglais).
- ES basés sur des données binaires :
 - le taux de risque (*risk ratio* en anglais),
 - le taux de chance (*odds ratio* en anglais),
 - la différence de risque (*risk difference* en anglais).

Etant donné que les données que nous allons utiliser pour la réplique et la mise à jour de Cortese et al. [2016] sont les moyennes des scores cliniques obtenus par les sujets sur des échelles évaluant les symptômes du TDAH avant le traitement (pré-test) et après le traitement (post-test) et leur écart-type, nous nous concentrons sur les ES basés sur des moyennes. Par ailleurs, les échelles

cliniques variant d'une étude à l'autre, les moyennes ne sont pas comparables : il faut donc standardiser l'ES. Ainsi, nous allons utiliser la différence moyenne standardisée [Cortese et al., 2016; Micoulaud-Franchi et al., 2014].

Enfin, lorsqu'un groupe contrôle est disponible, on peut calculer l'ES-inter-groupes (*between-ES*) comme défini dans Morris [2008]. Cet ES est utilisé par Cortese et al. [2016]; Micoulaud-Franchi et al. [2014] et implémenté dans ? :

$$\text{ES-inter-groupes} = c_p \left(\frac{(M_{\text{post},T} - M_{\text{pre},T}) - (M_{\text{post},C} - M_{\text{pre},C})}{\sigma_{\text{pre}}} \right). \quad (2.1)$$

L'ES-inter-groupes est équivalent au z-score d'une distribution normale. Il correspond à la différence entre la moyenne à post-test et à pré-test dans le groupe qui reçoit le traitement ($M_{\text{pre},T}$, $M_{\text{post},T}$) moins la différence entre la moyenne du score à post-test et à pré-test dans le groupe contrôle ($M_{\text{pre},C}$, $M_{\text{post},C}$), divisée par la *pooled* standard deviation à pré-test (σ_{pre}) :

$$\sigma_{\text{pre}} = \sqrt{\frac{(n_T - 1)\sigma_{\text{pre},T}^2 + (n_C - 1)\sigma_{\text{pre},C}^2}{n_T + n_C - 2}}, \quad (2.2)$$

où $\sigma_{t,G}$ correspond à l'écart-type du groupe G à pré-test and n_G indique le nombre de sujets dans chaque groupe; c_p est un bias d'ajustement utilisé pour les petites études :

$$c_p = 1 - \frac{3}{4(n_T + n_C - 2) - 1}. \quad (2.3)$$

2.1.4 Calcul de la précision de chaque taille d'effet

Le terme précision englobe trois valeurs statistiques liées les unes aux autres : la variance, l'erreur standard, et l'intervalle de confiance. Ces trois facteurs de précision définissent un intervalle de valeurs probables pour l'ES réel.

Tout d'abord, la variance de chaque ES-inter-groupes est calculée [Morris, 2008] :

$$\sigma^2(\text{ES}) = c_p^2 \left(\frac{n_T + n_C - 2}{n_T + n_C - 4} \right) \left(\frac{2(1 - r)(n_T + n_C)}{n_T n_C} + \text{ES}^2 \right) - \text{ES}^2, \quad (2.4)$$

où ES désigne l'ES-inter-groupes et r la *pooled* corrélation de Pearson intra-groupes [James et al., 2013] :

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (\text{pre}_i - \mu_{\text{pre}})(\text{post}_i - \mu_{\text{post}})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{pre}_i - \mu_{\text{pre}})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{post}_i - \mu_{\text{post}})^2}}, \quad (2.5)$$

où n est le nombre de patients inclus dans une étude, pre_i , post_i les valeurs de scores cliniques pour le sujet i respectivement à pré- et post-test, et μ_{pre} ,

μ_{post} les scores moyens calculés sur tous les sujets. Il s'agit d'une mesure de corrélation linéaire entre deux variables : une valeur de 1 signifie une corrélation positive entre ces variables, une valeur de -1 une corrélation négative, et une valeur de 0 une absence de corrélation linéaire. Dans notre cas, cette corrélation étant inconnue et les données brutes n'étant pas disponibles, nous approximations la valeur de r en accord avec Balk et al. [2012], qui a trouvé qu'une valeur de 0.5 conduit à des résultats proches de ceux obtenus avec la véritable valeur de la corrélation.

Une fois la variance obtenue, il est aisé de calculer l'Erreur Type (ET) (*standard error* en anglais) de l'ES-inter-groupes [Borenstein et al., 2009] :

$$ET = \sqrt{\sigma^2(\text{ES})}, \quad (2.6)$$

où ES désigne l'ES-inter-groupes. Alors que la variance est intéressante pour les calculs statistiques, l'ET est quant à elle un index plus aisé à comprendre car elle est sur la même échelle que l'ES.

Enfin, si l'ES-inter-groupes suit une distribution normale, l'intervalle de confiance à 95% peut être calculé [Borenstein et al., 2009].

La précision est affectée dans une large mesure par le nombre de sujets inclus dans l'étude : les échantillons plus grands mènent à des estimations de ES-inter-groupes plus précises, c'est pourquoi un plus grand poids leur est attribué dans la méta-analyse.

2.1.5 Calcul de l'effet total du traitement

Afin d'obtenir l'estimation la plus précise possible de l'effet du traitement sur la population, une moyenne pondérée des ES-inter-groupes des études incluses est calculée.

Si le modèle à effet fixe est choisi, le poids w_{fixe_k} assigné à chaque étude k correspond à l'inverse de la variance de son ES-inter-groupes ($\sigma^2(\text{ES})$, la variance intra-étude) [Borenstein et al., 2009] :

$$w_{\text{fixe}_k} = \frac{1}{\sigma^2(\text{ES}_k)}. \quad (2.7)$$

Dans notre cas nous employons le modèle à effets aléatoires [?], qui inclut également la variance inter-études τ^2 conduisant à des poids ($w_{\text{aléatoires}_k} = w_k$) associés aux études différents.

Calculer la variance inter-études se fait en trois étapes décrites par les équations

tions Eq. (2.8), Eq. (2.9) et Eq. (2.10) [Borenstein et al., 2009] :

$$Q = \sum_{k=1}^K (w_{\text{fixe}_k} \text{ES}_k^2), \quad (2.8)$$

$$C = \sum_{k=1}^K w_{\text{fixe}_k} - \frac{\sum_{k=1}^K (w_{\text{fixe}_k})^2}{\sum_{k=1}^K w_{\text{fixe}_k}}, \quad (2.9)$$

avec K le nombre total d'études incluses.

$$\tau^2 = \frac{Q - \text{df}}{C}, \quad (2.10)$$

avec $\text{df} = K - 1$ le degré de liberté.

Le modèle à effets aléatoires prenant en compte les différences entre les études, les poids sont égaux à l'inverse de la somme entre la variance intra-étude $\sigma^2(\text{ES}_k)$ et la variance inter-études τ^2 [Borenstein et al., 2009] :

$$w_k = \frac{1}{\sigma^2(\text{ES}_k) + \tau^2}. \quad (2.11)$$

Enfin, la moyenne pondérée des K ES-inter-groupes est calculée pour obtenir l'*Effect Size Total* (EST) comme décrit dans l' Eq. (2.12) [Borenstein et al., 2009] :

$$\text{EST} = \frac{\sum_{k=1}^K w_k \text{ES}_k}{\sum_{k=1}^K w_k}. \quad (2.12)$$

Une fois le EST obtenu, on peut calculer sa variance, son erreur type, son intervalle de confiance à 95%, sa p-value, et I^2 qui estime l'hétérogénéité des ES-inter-groupes.

2.1.6 Représentation graphique des résultats d'une méta-analyse

Afin de faciliter la lecture des résultats d'une méta-analyse, ceux-ci sont résumés dans un *forest plot* [Borenstein et al., 2009]. Les études incluses sont en ordonnées et les ES-inter-groupes en abscisses. Chaque ES-inter-groupes est représenté par un carré dont la taille est proportionnelle au poids w_k attribué à l'étude k . Les intervalles de confiance à 95% pour chaque ES-inter-groupes sont représentés. En bas du graphique, l'EST est symbolisé par un diamant avec son intervalle de confiance à 95%. Une droite verticale d'équation $x = 0$ est tracée pour délimiter la partie du graphique où les ES sont en faveur du traitement de celle où ils ne le sont pas.

Un autre graphique très utilisé dans la méta-analyse est le *funnel plot* qui a pour but de détecter un éventuel biais de publication lors de la sélection des

études et une hétérogénéité parmi elles [Sterne et al., 2011]. Il s'agit d'un nuage de points de la précision de chaque ES-inter-groupes en fonction des ES-inter-groupes. L'inverse de l'ET est couramment utilisé comme estimation de la précision et de la taille d'une étude et est placé sur un axe des abscisses inversé de façon à ce que les plus grandes études soient au sommet et que les plus petites se retrouvent dispersées en bas. En l'absence de biais et d'hétérogénéité entre les études, la répartition des points est seulement due à la variabilité de la taille des études : le graphique est symétrique. Le triangle centré sur EST obtenu avec un modèle à effet fixe et s'étendant de 1.96 ET de chaque côté inclut 95% des études s'il n'y a pas de biais.

Déterminer l'asymétrie d'un *funnel plot* peut se faire visuellement mais aussi mathématiquement en utilisant par exemple le test de Egger et al. [1997]. Il s'agit de regresser les ES-inter-groupes divisés par leur ET sur l'inverse des ET. Si l'intercept diffère significativement de 0 (seuil de signifiacnce à 0.05) alors le *funnel plot* est asymétrique.

L'ensemble des étapes pour réaliser une méta-analyse en suivant le modèle à effets aléatoires est résumé à la Figure 2.1.

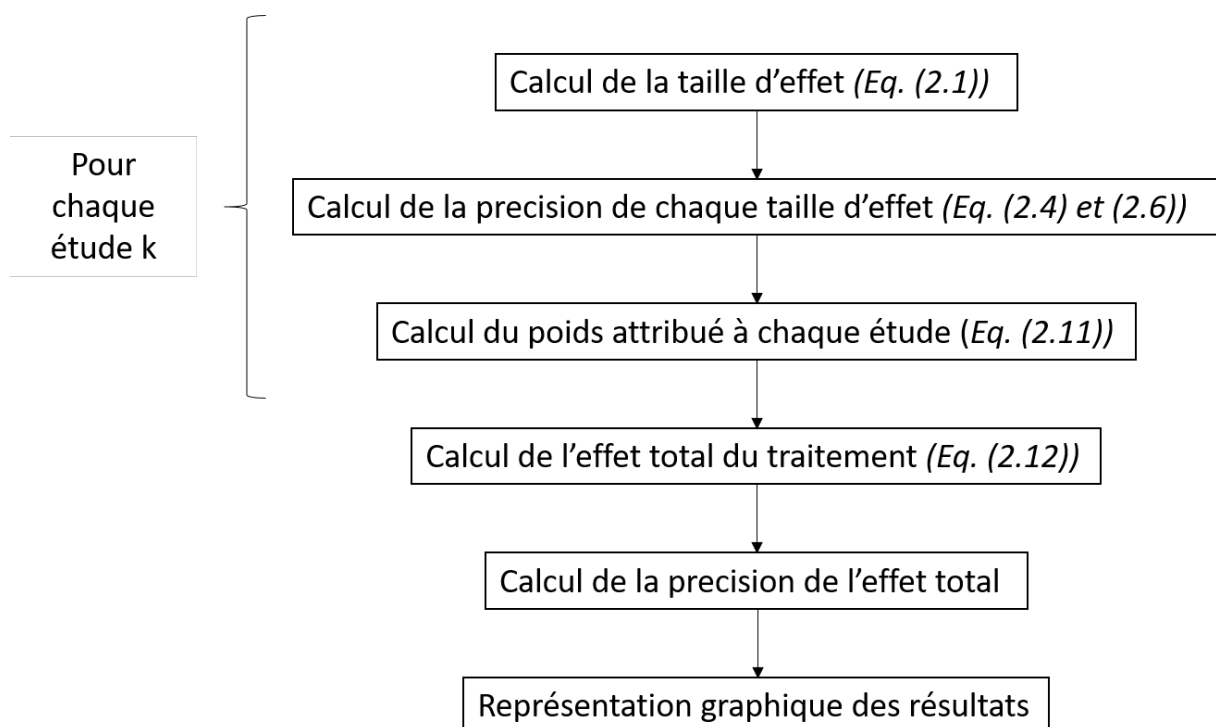


FIGURE 2.1 – Résumé des étapes à suivre pour effectuer une méta-analyse dans le cadre d'un modèle à effets aléatoires.

2.2 Replication et mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016

2.2.1 Réplication de la méta-analyse de Cortese et al., 2016

2.2.2 Mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016

2.3 Discussion sur l'hétérogénéité des études

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'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. 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. (2.1), cet ES permet de se concentrer sur l'effet du traitement au sein du groupe [Cohen, 1988]. Cette définition de l'ES a déjà été précédemment utilisée dans la littérature sur le NFB appliquée aux enfants TDAH [Arns et al., 2009; Maurizio et al., 2014; Strehl et al., 2017].

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 μ et σ 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 intrinsèquement différentes vont être combinés : si un facteur est identifié par les trois méthodes, alors son influence sur l'efficacité du NFB est plus probable que si 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, β 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 ϵ est un vecteur ($n \times 1$) d'erreurs.

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

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

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

- la matrice $\mathbf{X}^T \mathbf{W}^T \mathbf{W} \mathbf{X}$ est régulière,
- 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 ℓ_1 appliquée aux coefficients. Les coefficients $\hat{\beta}_{j,1 \leq j \leq p}$ 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 λ est le paramètre de régularisation qui, en augmentant, met de plus en plus de coefficients à 0.

Le paramètre de régularisation optimal est déterminé par une validation croisée *leave-one-out*. Cette méthode prend une seule observation comme donnée de test pour la validation, laissant $n - 1$ observations pour les données d'entraînement. Le processus de la validation croisée est ensuite répété n fois pour que chaque observation soit utilisée exactement une fois comme donnée de test. Pour chaque itération, appelée *fold* en anglais, l'erreur quadratique moyenne (*Mean Square Error* (MSE) en anglais) est calculée sur les données de test puis les n résultats sont moyennés pour mener à une seule observation qui permet de trouver le λ optimal. Celui-ci correspond à l'abscisse du minimum de la MSE du *fold* moyen calculée sur un large intervalle de λ [James et al., 2013]. 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 va-

riable 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.

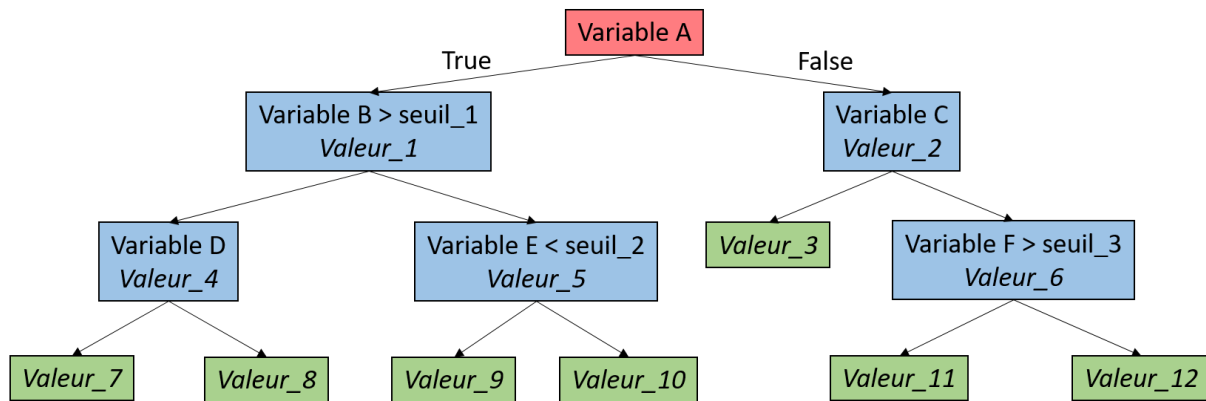


FIGURE 3.1 – Exemple schématisé d'arbre de décision de régression. Le *root node* est en rouge, les noeuds sont en bleu et les feuilles en vert. Les variables A, C et D sont catégorielles ; les variables B, E et F sont numériques. Les "Valeurs_X" correspondent à la valeur prédite par l'arbre de décision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

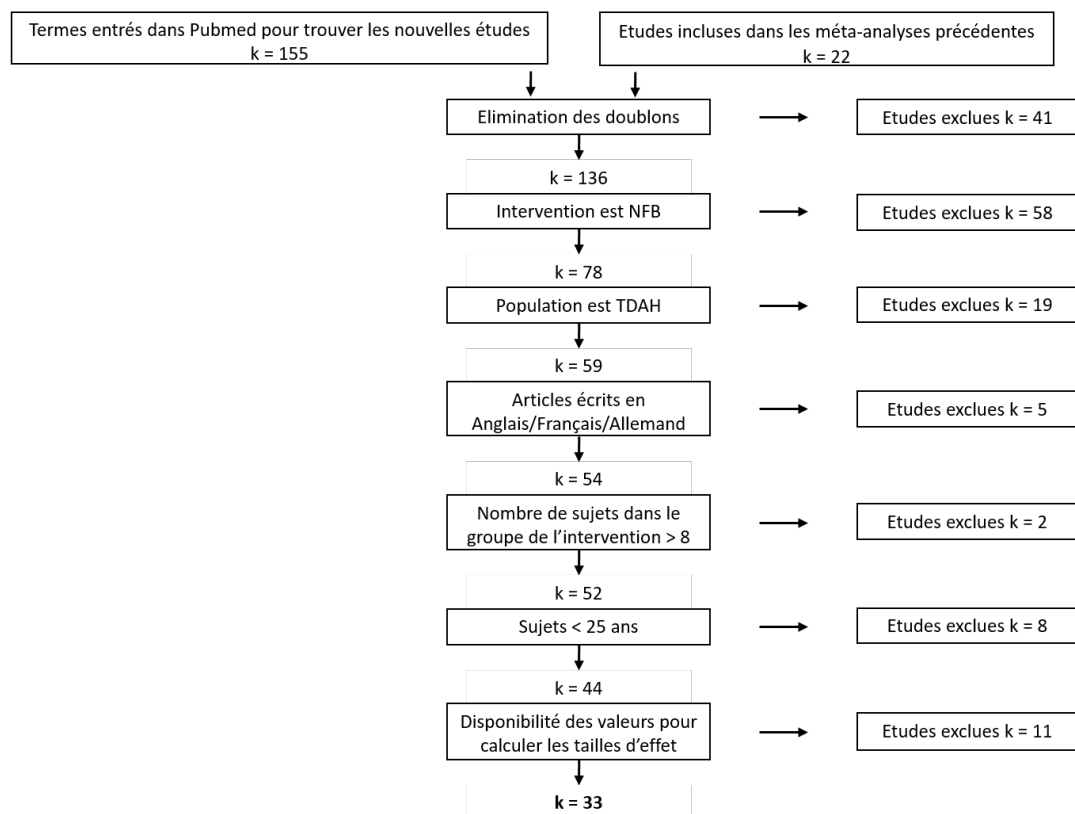


FIGURE 3.2 – Diagramme de sélection des études pour l'analyse systématique des biais (dernière recherche le 12 février 2018).

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.

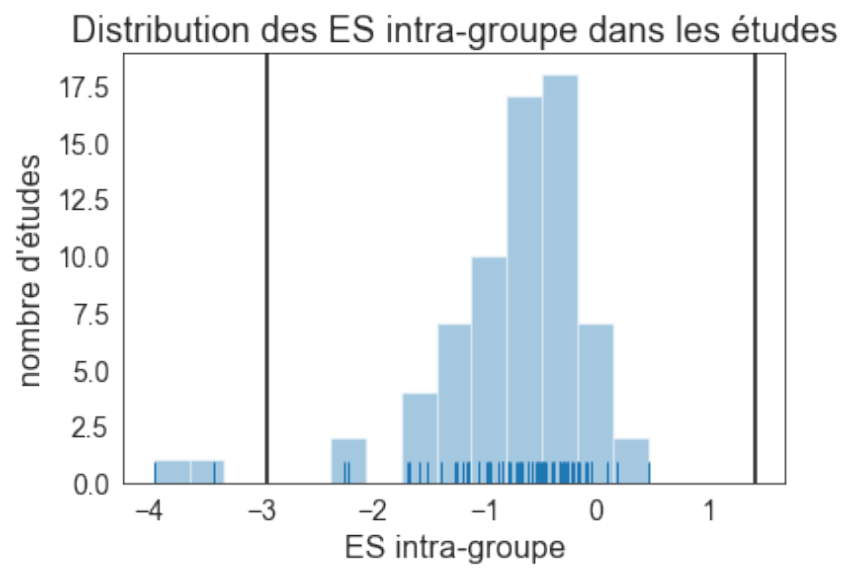


FIGURE 3.3 – Distribution des tailles d'effet (ES) intra-groupe, une valeur négative est en faveur du Neurofeedback. Les lignes verticales noires correspondent aux bornes supérieure et inférieure de l'intervalle dans lequel les observations sont acceptées.

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 2.2)	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 2.2)	Baumeister et al.	2016	8
	Bazanova 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 :

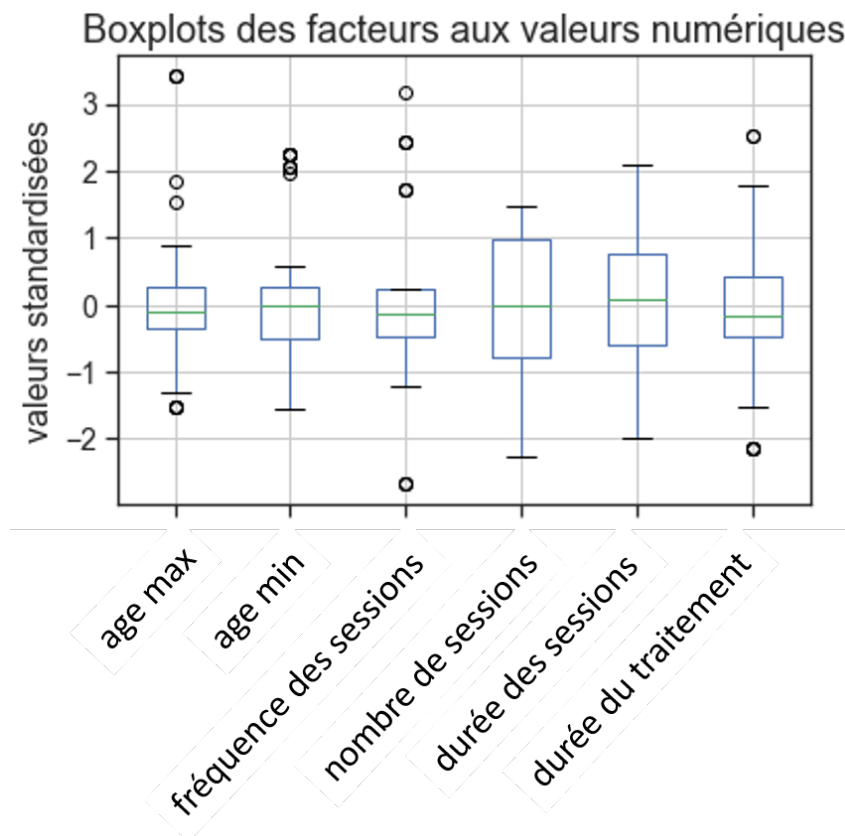


FIGURE 3.4 – Boxplots des facteurs aux valeurs numériques standardisées.

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 λ 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	0.12 (0.044)	0.12	root node
	randomisation	0.15 (0.062)	0.044	/
	IRB	-0.25 (0.01)	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	-0.36 (0.00)	0.00	1^{er} noeud
	durée de la session	-0.34 (0.001)	0.00	/
	durée du traitement	0.35 (0.00)	0.065	1^{er} et 2^{eme} noeuds
	fréquence des sessions	-0.058 (0.33)	-0.0043	3^{eme} noeud
	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	0.44 (0.00)	0.00	/
<i>Qualité de l'acquisition</i>	plus d'une électrode active	-0.17 (0.010)	-0.033	/
	EEG qualité 2	-0.18 (0.033)	-0.032	2^{eme} noeud
<i>Qualité du signal</i>	EOG rejet ou correction	-0.35 (0.001)	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.

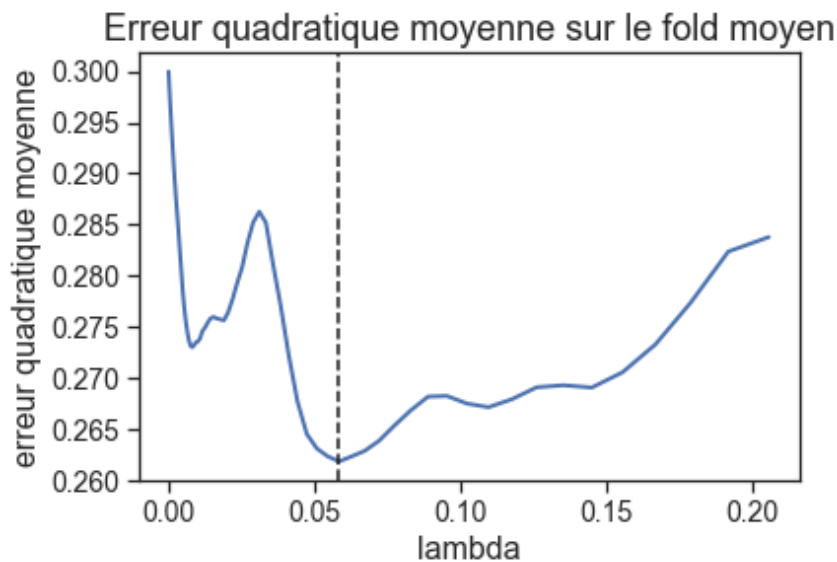


FIGURE 3.5 – Erreur quadratique moyenne (MSE) obtenue sur la moyenne de tous les *fold*s utilisés lors de la validation croisée *leave-one-out*. La courbe bleue représente la MSE moyennée sur tous les *fold*s ; la droite verticale en pointillé correspond au minimum de la MSE moyenne.

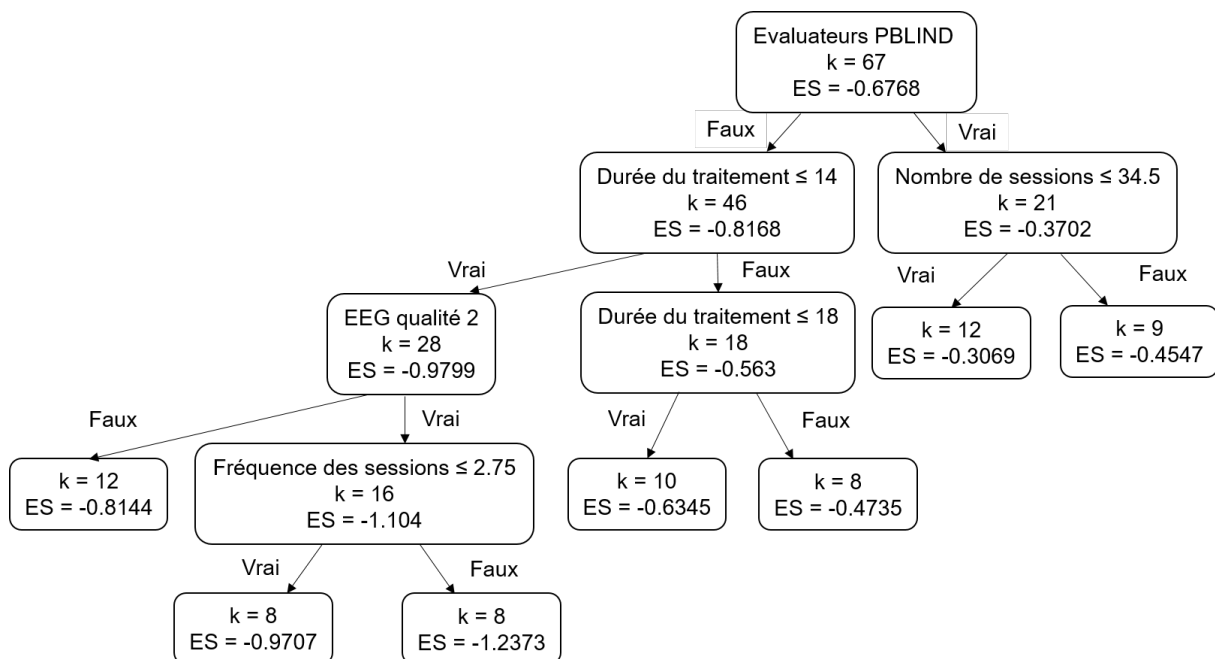


FIGURE 3.6 – Arbre de décision obtenu : ES correspond à l'ES-intra-groupe et k au nombre d'études. L'importance des variables indépendantes décroît depuis le *root node*. La durée de la session est mesurée en minutes, la durée du traitement en semaines et l'âge en années.

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

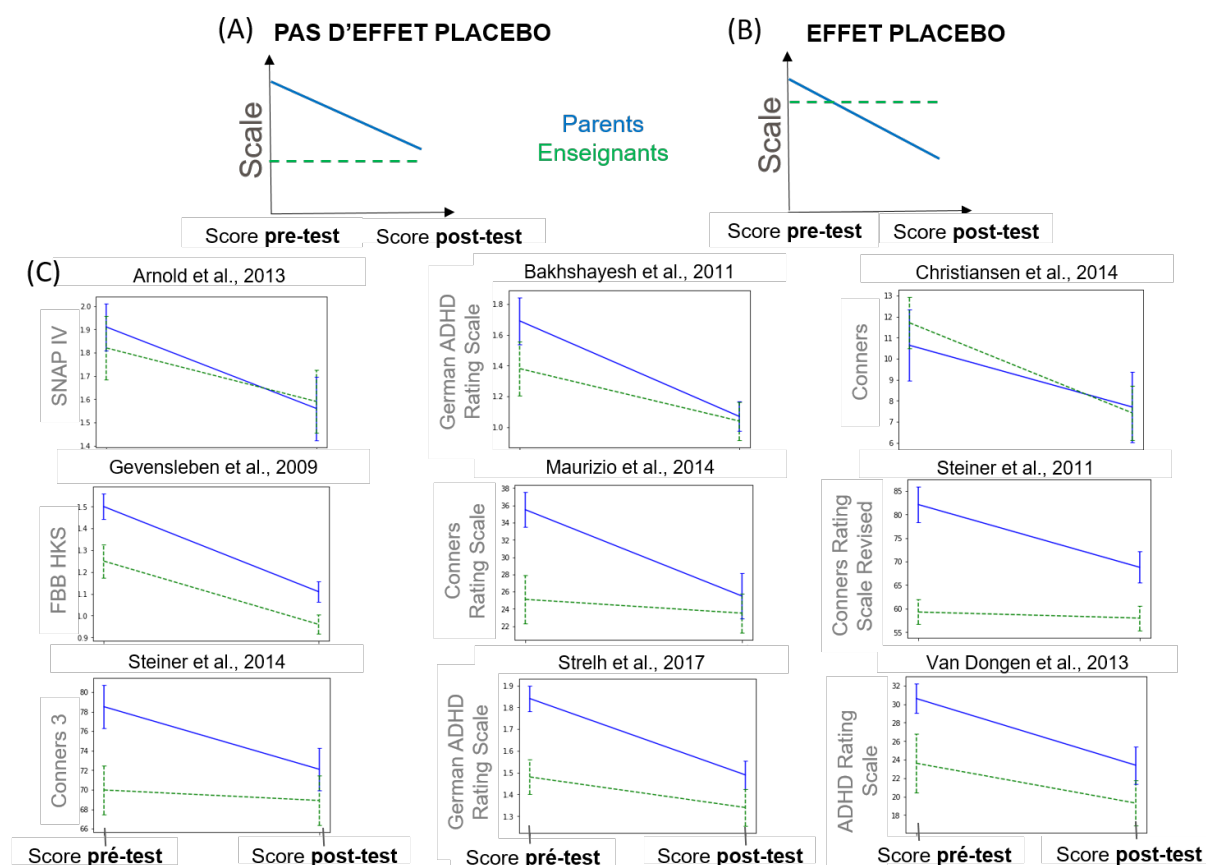


FIGURE 3.7 – Scores à pré-test et post-test (\pm erreur type) donnés par les parents (MProx) en bleu et les enseignants (PBlind) en pointillés verts. Deux hypothèses sur des données hypothétiques : **(A)** pas d'effet placebo, les enseignants notent moins de symptômes du TDAH donc la différence entre 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 [Bussalib 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 2.2)	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	0.16 (0.023)	0.045	<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 ^{eme} noeud
	durée du traitement	0.17 (0.054)	0.00	2 ^{eme} et 3 ^{eme} noeuds
	fréquence des sessions	-0.081 (0.20)	0.00	2 ^{eme} 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	0.22 (0.036)	0.00	1 ^{er} noeud
<i>Qualité de l'acquisition</i>	plus d'une électrode active	-0.17 (0.018)	0.00	/
	EEG qualité 2	-0.26 (0.002)	0.00	/
<i>Qualité du signal</i>	EOG rejet ou correction	-0.12 (0.12)	0.00	1 ^{er} 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 exclu de l'analyse.

Bien que la significativité avait été atteinte pour la qualité de l'EEG égale à 2 et pour la durée du traitement par les trois méthodes, les résultats ne sont pas figés : ils vont fluctuer jusqu'à se stabiliser quand un grand nombre d'observations sera disponible. Afin de mettre en évidence cette fluctuation, l'évolution des p-values obtenues par la WLS en fonction des études incluses au fur et à mesure selon leur année de publication est représentée à la Figure 3.8 pour la qualité de l'EEG égale à 2 et pour la fréquence des sessions.

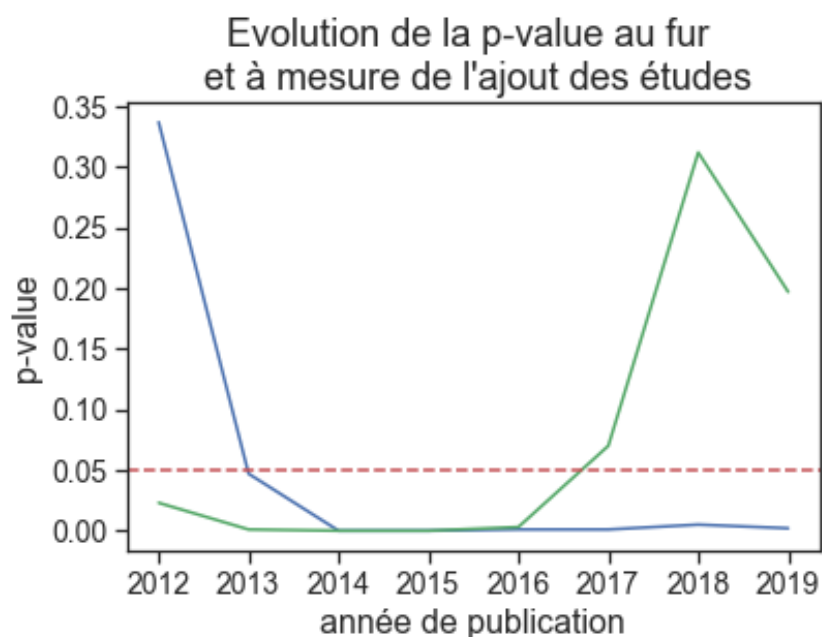


FIGURE 3.8 – Evolution des p-values obtenues par la régression linéaire pondérée WLS pour les coefficients associés à la fréquence des sessions (en vert) et à la qualité de l'EEG égale à 2 (en bleu). Le seuil de significativité à 0.05 est représenté en pointillés rouges.

La p-value du coefficient associé à la qualité de l'EEG égale à 2 se stabilise dès l'année 2014, alors que celle du coefficient associé à la fréquence des sessions n'est plus stable à partir de l'année 2017. En effet, en plus de n'être plus significative, la p-value augmente énormément pour atteindre un pic à 0.30 et redescendre à environ 0.20 avec l'ajout à la SAOB des études publiées en 2019. Cette évolution montre bien que les résultats ne sont pas figés et donc pour que la SAOB puisse apporter des indications fiables pour aider au design d'une étude évaluant l'efficacité du NFB appliqué aux enfants TDAH, elle doit être régulièrement mise à jour.

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 indicateur 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

Introduction

Diminuer le TBR est un protocole d'entraînement de NFB couramment utilisé 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 on se base sur le phénotype de leur EEG. 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 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.

4.1 Population étudiée

Les données utilisées 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 Pro-

cessing 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 pendant une minute sous la supervision d'un clinicien ou d'un chercheur.

La description de l'ensemble des données est disponible dans la Table 4.1.

TABLE 4.1 – Informations sur les données utilisées. Le critère d'inclusion pour chaque base de données est précisé, ainsi que le nombre de sujets satisfaisant chaque critère entre parenthèses. Le nombre total de sujets inclus par base de données est donné 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

4.1.1 Données NEWROFEED

Au moment où cette étude a été menée, l'étude NEWROFEED était en cours donc seulement une partie des données étaient disponibles : 122 enregistrements EEG d'enfants diagnostiqués TDAH en se basant sur le critère du DSM-IV [?]

4.1.2 Données CMI-HBN

4.1.3 Données CMI-MIPDB

4.1.4 Pré-traitement et homogénéisation des bases de données

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

4.2.1 Définition du Theta-Beta ratio

Articles scientifiques sur le TBR chez les enfants TDAH

4.2.2 Extraction du Theta-Beta ratio

4.3 Modélisation de la distribution des Theta-Beta ratios

4.3.1 Partitionnement basé sur les distributions : Bayesian Gaussian Mixture Model

4.3.2 Partitionnement basé sur les distances : méthode de Ward

4.3.3 Partitionnement basé sur les densités : DBSCAN

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

4.4 Analyse des facteurs de confusion

4.4.1 Correction des artefacts oculaires

4.4.2 Influence de l'âge

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.
- 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 trans-diagnostic research in pediatric mental health and learning disorders. *Scientific data*, 4 :170181, 2017.
- O. Alkoby, A. Abu-Rmleh, 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. 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, 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.

- E. M. Balk, A. Earley, K. Patel, T. A. Trikalinos, and I. J. Dahabreh. Empirical assessment of within-arm correlation imputation in trials of continuous outcomes. 2012.
- 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 neural mechanisms underlying improvement of impulsivity in adhd by theta/beta neurofeedback. *Scientific reports*, 6 :31178, 2016. doi : 10.1038/srep31178.
- M. Borenstein, L. V. Hedges, J. Higgins, and H. R. Rothstein. *Introduction to meta-analysis*. Wiley, 2009.
- A. Bussalb. Meta-analysis statistical tools. <https://github.com/AuroreBussalb/meta-analysis-statistical-tools>, 2019.
- A. Bussalb, 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.
- 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.
- 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.
- M. Egger, G. D. Smith, M. Schneider, and C. Minder. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*, 315(7109) :629–634, 1997.
- 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.
- Langer. 1000 functional connectomes project international neuroimaging data-sharing initiative (fcp/indi). http://dx.doi.org/10.15387/FCP_INDI.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.
- 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.
- S. B. Morris. Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational Research Methods*, 11(2) :364–386, 2008. doi : 10.1177/1094428106291059.
- 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.
- J. A. Sterne, A. J. Sutton, J. P. Ioannidis, N. Terrin, D. R. Jones, J. Lau, J. Carpenter, G. Rücker, R. M. Harbord, C. H. Schmid, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj*, 343 :d4002, 2011.
- 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.
- The American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, 4 edition, 2000.
- 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.
- 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.

