

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

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

Par Aurore Bussalb

Thèse de doctorat de neurosciences

Dirigée par Richard Delorme

Présentée et soutenue publiquement le

Devant un jury composé de :

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



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



*A mon cher grand-père, René Marty.*



# REMERCIEMENTS

---



# RESUME DE THESE

---

**Mots-clés**





# ABSTRACT

---

## Keywords



## TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta-analyse</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au sein d'une population d'enfants TDAH</b>	<b>9</b>
4.1	Population étudiée . . . . .	9
4.1.1	Données NEWROFEED . . . . .	10
4.1.2	Données CMI-MIPDB . . . . .	11
4.1.3	Données CMI-HBN . . . . .	12
4.1.4	Pré-traitement et homogénéisation des bases de données	12
4.2	Theta-Beta ratio : un marqueur de l'attention . . . . .	14
4.2.1	Définition du Theta-Beta ratio . . . . .	14
4.2.2	Extraction du Theta-Beta ratio . . . . .	14
4.3	Méthodes de modélisation de la distribution des Theta-Beta ratios	14
4.3.1	Partitionnement basé sur les distributions : Bayesian Gaussian Mixture Model . . . . .	14
4.3.2	Partitionnement basé sur les distances : méthode de Ward	14
4.3.3	Partitionnement basé sur les densités : DBSCAN . . . . .	14
4.3.4	Identification du seuil optimal pour la personnalisation du protocole de Neurofeedback . . . . .	14
4.4	Partitionnement de la distribution des Theta-Beta ratios . . . . .	14
4.4.1	Partitionnements obtenus . . . . .	14

4.4.2	Seuils identifiés . . . . .	14
4.5	Discussion . . . . .	14
4.5.1	Groupes et seuils identifiés . . . . .	14
4.5.2	Analyse des facteurs de confusion . . . . .	14

# Chapitre 1

## Introduction

## Chapitre 2

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

## Chapitre 3

### Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback

# Chapitre 4

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

### Introduction

Diminuer le Theta-Beta Ratio (TBR) est un protocole d'entraînement de neurofeedback (NFB) couramment utilisé pour traiter le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) chez les enfants [????]. Cependant, ce protocole ne serait peut-être pas adapté à tous les enfants TDAH si on se base sur le phénotype de leur électroencéphalogramme (EEG). En effet, il a été avancé qu'il existerait un groupe d'enfants TDAH présentant un TBR élevé [??], 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 [??], mais trop peu pour en déterminer l'impact sur l'efficacité du NFB par la *Systematic Analysis of Biases* (SAOB). L'analyse présentée dans ce chapitre n'a pas pour but d'évaluer directement l'efficacité de la personnalisation des protocoles de NFB mais sa pertinence. Pour ce faire, la distribution des valeurs de TBR chez les enfants TDAH est étudiée à l'aide de différentes méthodes de partitionnement : si un groupe d'enfants avec un TBR élevé est mis en évidence, la personnalisation des protocoles est envisageable.

### 4.1 Population étudiée

Les données utilisées dans cette analyse proviennent de trois bases de données différentes :

- NEWROFEED (NCT02778360, Mensia Technologies, France, ClinicalTrials.gov, ?),



- *Child Mind Institute Multimodel Resource for Studying Information Processing in the Developing Brain* (CMI-MIPDB) [??],
- *Child Mind Institute Healthy Brain Network* (CMI-HBN) [??].

Pour chacune de ces bases de données, un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants ou de leurs responsables légaux. Tous les enregistrements ont été effectués dans un environnement contrôlé avec les yeux ouverts (*Eyes Open* (EO) en anglais) et au repos (c'est à dire que le sujet n'effectue aucune tâche) pendant une minute sous la supervision d'un 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. <b>Diagnostic TDAH</b> (122) 3. EEG d'une min EO au repos disponible et possible à analyser (122)	1. Age/diagnostic précisés (126) 2. <b>Diagnostic TDAH</b> (12) 3. EEG d'une min EO au repos disponible et possible à analyser (10)	1. Age/diagnostic précisés (447) 2. <b>Diagnostic TDAH</b> (237) 3. EEG d'une min EO au repos disponible et possible à analyser (231)
Nombre de sujets inclus	122	10	74

#### 4.1.1 Données NEWROFEED

Une partie des données utilisées dans cette analyse provient de l'étude NEWROFEED (NCT02778360, Mensia Technologies, France, ClinicalTrials.gov, ?) qui avait pour but d'évaluer l'efficacité du NFB à la maison versus celle du méthylphénidate sur une population d'enfants TDAH. Au moment où le travail décrit dans ce chapitre a été mené, NEWROFEED était en cours donc seulement une partie des données était disponible. Ainsi, 122 enregistrements EEG d'enfants diagnostiqués TDAH d'après les critères du DSM-IV [?] ont été analysés.

L'EEG a été enregistré avec l'appareil Mensia Koala équipé de 8 électrodes Chlorure d'Argent (AgCl) individuellement blindées, positionnées sur le scalp suivant le système international 10-20 : Fpz, F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, Pz. La fréquence d'échantillonnage était de 512Hz. Les impédances devaient être inférieures à 40k $\Omega$  et le niveau de contamination électromagnétique devait rester inférieur à 1/3 de l'énergie totale du signal.

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

- être des enfants ou adolescents (filles ou garçons) entre 7 et 13 ans,
- avoir un diagnostic TDAH positif avec Kiddie-SADS [?],
- avoir un score sur l'ADHD RS IV supérieur à 6 pour l'inattention, avec ou sans hyperactivité [?].

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

- être TDAH avec le sous-type hyperactif/impulsif mais sans la composante inattention,
- avoir un trouble psychiatrique sévère et/ou incontrôlable autre que le TDAH diagnostiqué avec Kiddie-SADS tel que par exemple l'autisme ou la schizophrénie,
- avoir un trouble comorbide nécessitant des médicaments psychoactifs autres que ceux prescrits pour le TDAH,
- avoir un QI < 80 d'après les trois sous-tests du WASI ou du WISC [?].

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

#### 4.1.2 Données CMI-MIPDB

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

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

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

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

chapitre :

1. être diagnostiqué TDAH,
2. posséder un EEG au repos disponible au format ".raw",
3. avoir son âge précisé.

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

#### 4.1.3 Données CMI-HBN

La base de données CMI-HBN est composée de 881 sujets, avec ou sans diagnostic [??]. Les familles reçoivent 150\$ pour leur participation et les sujets se voient de plus offrir les rapports de consultation et les avis sur les sessions d'EEG.

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

1. être diagnostiqué TDAH selon le KSADS-COMP [?],
2. posséder un EEG au repos disponible au format matlab ".mat",
3. avoir son âge précisé.

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

La base de données CMI-HBN contient également des sujets sains qui vont être utilisés en tant qu'a priori (*priors* en anglais) pour le modèle bayésien décrit en 4.3.1. Pour être inclus dans cette analyse en tant que *priors*, les sujets ne doivent avoir aucun diagnostic et doivent remplir les critères 2. et 3. cités précédemment. Au final, 74 sujets entre 5 et 21 ans sont sélectionnés.

#### 4.1.4 Pré-traitement et homogénéisation des bases de données

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

## Base de données NEWROFEED

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

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

## Bases de données CMI

Le pré-traitement des bases de données CMI-MIPDB et CMI-HBN demande plus d'étapes : filtrage temporel, suppression et interpolation des canaux bruités et/ou déconnectés, et une interpolation spatiale afin de passer d'un espace à 128 électrodes *Electrical Geodesics, Inc.* (EGI), à l'espace de 8 électrodes placées selon le système 10-20 utilisé dans la base de données NEWROFEED.

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

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

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

Si le z-score temporel n'est pas compris entre -5 et 5, le signal est détecté comme étant un artefact et est interpolé à partir des canaux voisins. Si le z-score spatial n'est pas compris entre -2 et 2, soit le signal a une trop grande variance (autrement dit il est bruité), soit une trop faible variance (autrement dit l'électrode doit être déconnectée et n'enregistre rien) : dans les deux cas il est interpolé.

## **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, marqueur de l'attention, parler de NebaHealth

### **4.2.2 Extraction du Theta-Beta ratio**

## **4.3 Méthodes de 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 Partitionnement de la distribution des Theta-Beta ratios**

### **4.4.1 Partitionnements obtenus**

### **4.4.2 Seuils identifiés**

## **4.5 Discussion**

### **4.5.1 Groupes et seuils identifiés**

### **4.5.2 Analyse des facteurs de confusion**

Correction des artefacts oculaires

Influence de l'âge

# Bibliographie

- Alexander. Functional connectomes project international neuroimaging data-sharing initiative. [http://dx.doi.org/10.15387/CMI\\_HBN](http://dx.doi.org/10.15387/CMI_HBN), 2017.
- L. M. Alexander, J. Escalera, L. Ai, C. Andreotti, K. Febre, A. Mangone, N. Vega-Potler, N. Langer, A. Alexander, M. Kovacs, et al. An open resource for transdiagnostic research in pediatric mental health and learning disorders. *Scientific data*, 4 :170181, 2017.
- L. E. Arnold, N. Lofthouse, S. Hersch, X. Pan, E. Hurt, B. Bates, K. Kasouf, S. Moone, and C. Grantier. Eeg neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : Double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. *Journal of Attention Disorder*, 2014. doi : 10.1177/1087054712446173.
- O. M. Bazanova, T. Auer, and E. A. Sapina. On the efficiency of individualized theta/beta ratio neurofeedback combined with forehead emg training in adhd children. *Frontiers in human neuroscience*, 12 :3, 2018.
- S. Bioulac, D. Purper-Ouakil, T. Ros, H. Blasco-Fontecilla, M. Prats, L. Mayaud, and D. Brandeis. Personalized at-home neurofeedback compared with long-acting methylphenidate in an european non-inferiority randomized trial in children with adhd. *BMC psychiatry*, 19(1) :237, 2019.
- A. R. Clarke, R. J. Barry, F. E. Dupuy, L. D. Heckel, R. McCarthy, M. Selikowitz, and S. J. Johnstone. Behavioural differences between eeg-defined subgroups of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 122(7) :1333–1341, 2011.
- M. Deilami, A. Jahandideh, Y. Kazemnejad, Y. Fakour, S. Alipoor, F. Rabiee, G. S. Pournesaie, R. N. Heidari, and S. A. Mosavi. The effect of neurofeedback therapy on reducing symptoms associated with attention deficit hyperactivity disorder : A case series study. *Basic and clinical neuroscience*, 7(2) :167, 2016. doi : 10.15412/J.BCN.03070211.
- C. Escolano, M. Navarro-Gil, J. Garcia-Campayo, M. Congedo, and J. Minguez. The effects of individual upper alpha neurofeedback in adhd : an open-label

- pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 39(3-4) :193–202, 2014. doi : 10.1007/s10484-014-9257-6.
- H. Gevensleben, B. Holl, B. Albrecht, C. Vogel, D. Schlamp, O. Kratz, P. Studer, A. Rothenberger, G. H. Moll, and H. Heinrich. Is neurofeedback an efficacious treatment for adhd? a randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7) :780–789, 2009. doi : 10.1111/j.1469-7610.2008.02033.x.
- J. Kaufman, B. Birmaher, D. Brent, U. Rao, C. Flynn, P. Moreci, D. Williamson, and N. Ryan. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (k-sads-pl) : initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36 (7) :980–988, 1997.
- Langer. 1000 functional connectomes project international neuroimaging data-sharing initiative (fcp/indi). [http://dx.doi.org/10.15387/FCP\\_IND1.MIPDB.eeg](http://dx.doi.org/10.15387/FCP_IND1.MIPDB.eeg), 2017.
- N. Langer, E. J. Ho, L. M. Alexander, H. Y. Xu, R. K. Jozanovic, S. Henin, A. Petroni, S. Cohen, E. T. Marcelle, L. C. Parra, et al. A resource for assessing information processing in the developing brain using eeg and eye tracking. *Scientific data*, 4 :170040, 2017.
- D. Pappas. Adhd rating scale-iv : Checklists, norms, and clinical interpretation. *Journal of psychoeducational assessment*, 24(2) :172–178, 2006.
- The American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, 4 edition, 2000.
- 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. Wechsler. Manual for the wechsler abbreviated intelligence scale (wasi). *San Antonio, TX : The Psychological Corporation*, 1999.
- 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.

