

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	7
2	Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta-analyse	8
2.1	Principe d'une méta-analyse	9
2.1.1	Buts d'une méta-analyse	9
2.1.2	Choix du modèle	9
2.1.3	Calcul de la taille d'effet	10
2.1.4	Calcul de la précision de chaque taille d'effet	11
2.1.5	Calcul de l'effet total du traitement	12
2.1.6	Représentation graphique des résultats d'une méta-analyse	13
2.2	Replication et mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016	14
2.2.1	Evaluation des résultats obtenus avec le package Python	15
2.2.2	Réplication de la méta-analyse de Cortese et al., 2016 . .	17
2.2.3	Mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016 . .	18
2.3	Discussion	21
2.3.1	Discussion sur les résultats obtenus	22
2.3.2	Evolution des résultats avec la nouvelle recherche du 02/09/2019	23
2.3.3	Hétérogénéité des études	25
2.4	Conclusion	25
3	Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback	27
4	Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au	

Chapitre 1

Introduction

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 neurofeedback (NFB) appliqué aux enfants Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).

Les différentes étapes à suivre pour réaliser une méta-analyse sont détaillées dans ce chapitre et résumées en Figure 2.1. Ces étapes sont ensuite appliquées à la réplication et à la mise à jour d'une récente méta-analyse sur le NFB appliqué aux enfants TDAH : celle de Cortese et al. [2016], dont certains résultats ont été débattus par la communauté scientifique [Micoulaud-Franchi et al., 2016]. Ainsi, cette analyse a pour but de mettre en évidence l'éventuel impact de certains choix de Cortese et al. [2016] sur ses conclusions quant à l'efficacité du NFB et de mettre à jour ces résultats en incluant de nouvelles études.

A travers le travail présenté ici, la performance du NFB sur les enfants TDAH est alors évaluée et la revue de littérature qui a été menée a permis de s'imprégner des problématiques de cette technique.

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 par souci de transparence et de reproductibilité dont le code source est disponible sur un dépôt GitHub [Bussalbi et al., 2019] avec sa documentation associée générée par Sphinx (version 1.5.6.).

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), D :

$$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2, \quad (2.1)$$

avec \bar{X}_1 et \bar{X}_2 les moyennes de deux groupes indépendants, ou du même groupe à pré- et à post-test,

- la différence moyenne standardisée (*standardized mean difference* en anglais), d :

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}}}, \quad (2.2)$$

avec n_1 et n_2 le nombre de sujets dans les groupes 1 et 2, et S_1 et S_2 les écarts types des deux groupes. Le dénominateur correspond à l'écart

type intra-groupes calculé à travers les deux groupes.

- ES basés sur des *données binaires* :
 - le taux de risque (*risk ratio* en anglais), RR :

$$RR = \frac{A/n_1}{C/n_2}, \quad (2.3)$$

avec A et C est le nombre d'évènements observés (par exemple présence d'un effet secondaire) respectivement dans les groupes 1 et 2,

- le taux de chance (*odds ratio* en anglais), OR :

$$OR = \frac{AD}{BC}, \quad (2.4)$$

avec D et B le nombre de non évènements observés (par exemple absence d'un effet secondaire) respectivement dans les groupes 2 et 1,

- la différence de risque (*risk difference* en anglais), RD :

$$RD = \frac{A}{n_1} - \frac{C}{n_2}. \quad (2.5)$$

Etant donné que les données que nous allons utiliser pour la réplcation 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 d [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 par Morris [2008]. Cet ES est utilisé par Cortese et al. [2016]; Micoulaud-Franchi et al. [2014] et implémenté dans Bussalib et al. [2019] :

$$ES\text{-inter-groupes} = c_p \left(\frac{(M_{\text{post},T} - M_{\text{pre},T}) - (M_{\text{post},C} - M_{\text{pre},C})}{\sigma_{\text{pre}}} \right). \quad (2.6)$$

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}) :

$$\sigma_{\text{pre}} = \sqrt{\frac{(n_T - 1)\sigma_{\text{pre},T}^2 + (n_C - 1)\sigma_{\text{pre},C}^2}{n_T + n_C - 2}}, \quad (2.7)$$

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 biais d'ajustement utilisé pour les petites études (c'est à dire pour lesquelles $n_T + n_C - 2 < 10$) :

$$c_p = 1 - \frac{3}{4(n_T + n_C - 2) - 1}. \quad (2.8)$$

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] :

$$\sigma^2(\text{ES}) = c_p^2 \left(\frac{n_T + n_C - 2}{n_T + n_C - 4} \right) \left(\frac{2(1 - r)(n_T + n_C)}{n_T n_C} + \text{ES}^2 \right) - \text{ES}^2, \quad (2.9)$$

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

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (\text{pre}_i - \mu_{\text{pre}})(\text{post}_i - \mu_{\text{post}})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{pre}_i - \mu_{\text{pre}})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{post}_i - \mu_{\text{post}})^2}}, \quad (2.10)$$

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] :

$$\text{ET} = \sqrt{\sigma^2(\text{ES})}, \quad (2.11)$$

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] :

$$w_{\text{fixe}_k} = \frac{1}{\sigma^2(\text{ES}_k)}. \quad (2.12)$$

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

$$Q = \sum_{k=1}^K (w_{\text{fixe}_k} \text{ES}_k^2), \quad (2.13)$$

$$C = \sum_{k=1}^K w_{\text{fixe}_k} - \frac{\sum_{k=1}^K (w_{\text{fixe}_k})^2}{\sum_{k=1}^K w_{\text{fixe}_k}}, \quad (2.14)$$

avec K le nombre total d'études incluses.

$$\tau^2 = \frac{Q - \text{df}}{C}, \quad (2.15)$$

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] :

$$w_k = \frac{1}{\sigma^2(\text{ES}_k) + \tau^2}. \quad (2.16)$$

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] :

$$EST = \frac{\sum_{k=1}^K w_k ES_k}{\sum_{k=1}^K w_k}. \quad (2.17)$$

Une fois l'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.

Si la p-value calculée est inférieure à 0.05, alors il y a une différence statistiquement significative entre l'efficacité du traitement étudié et celle du groupe contrôle.

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 d'Egger et al. [1997]. Il s'agit de régresser les ES-inter-groupes divisés par leur ET sur l'inverse des ET. Si l'intercept diffère significativement de 0 (seuil de signifiante 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.

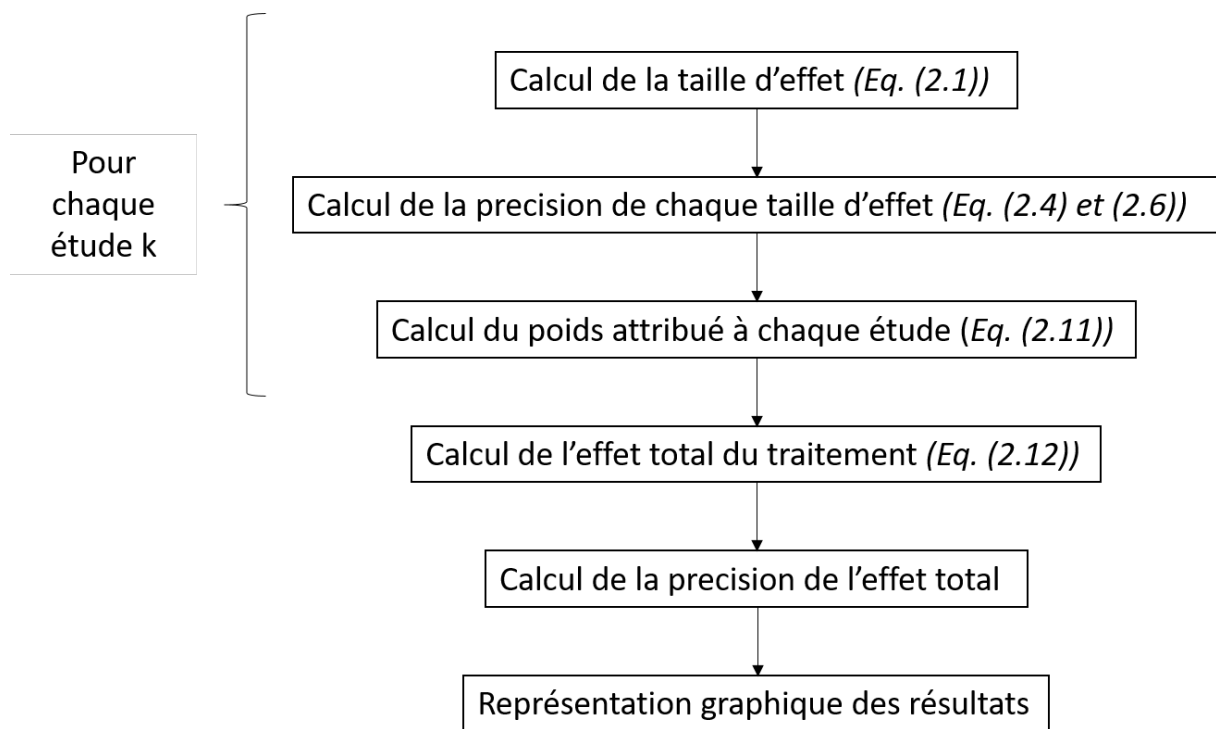


FIGURE 2.1 – Résumé des étapes à suivre pour effectuer une méta-analyse dans le cadre d'un modèle à effets aléatoires.

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

La méta-analyse de Cortese et al. [2016] a eu un fort impact dans la communauté du NFB, du fait du nombre d'études incluses (13) et du soin apporté à la sélection de ces études. Cependant, quelques choix faits par les auteurs, comme le souligne Micoulaud-Franchi et al. [2016], méritent d'être explorés. C'est pourquoi dans un premier temps, la méta-analyse de Cortese et al. [2016] est répliquée en modifiant les points débattus pour évaluer leur impact sur les résultats. Ensuite, étant donné que la recherche dans le domaine du NFB appliqué aux enfants TDAH est très active, de nouvelles études répondant au critère d'inclusion de Cortese et al. [2016] ont pu être publiées depuis cette méta-analyse. La mise à jour de ce genre d'analyse est importante car plus des études y seront incluses, plus les résultats vont se stabiliser, c'est pourquoi nous allons relancer l'analyse avec les nouvelles études satisfaisant les critères d'inclusion de Cortese et al. [2016].

Dans un souci de transparence et pour faciliter la réplication de ce travail, ces deux analyses sont effectuées en utilisant le package Python (version de Python 3.6.1) dont le contenu est décrit en 2.1 [Bussalbé, 2019]. Par conséquent, la première étape est d'évaluer la fiabilité des résultats obtenus avec ce package.

2.2.1 Evaluation des résultats obtenus avec le package Python

Pour effectuer une méta-analyse, les auteurs utilisent en général le logiciel RevMan [Cochrane Collaboration, 2011; Cortese et al., 2016; Micoulaud-Franchi et al., 2014]. Ici, les résultats obtenus avec le package Python vont être comparés à ceux donnés par la version 5.1 de RevMan, afin d'évaluer la précision du package.

La première étape a été d'entrer dans un fichier .csv, pour chaque étude incluse, les moyennes des scores cliniques à pré-test et post-test avec leur écart-type utilisés par Cortese et al. [2016] pour calculer les ES-inter-groupes. Lorsqu'ils sont disponibles les scores cliniques évaluant l'inattention, l'hyperactivité et la totalité des symptômes sont extraits afin d'obtenir une valeur d'efficacité pour chacune de ces composantes. Par ailleurs, les scores donnés par les parents (*Most Proximal* (MProx)) mais aussi par les enseignants (*Probably Blind* (PBlind)) sont utilisés.

Une fois cette étape remplie, le package Python lit ce fichier et retourne l'EST ainsi que sa p-value associée qui permet de conclure quant à l'efficacité du NFB sur chaque composante. En accord avec les résultats de précédentes méta-analyses [Sonuga-Barke et al., 2013; Micoulaud-Franchi et al., 2014], Cortese et al. [2016] met en évidence un effet significativement favorable du NFB lorsque son efficacité est calculée grâce aux évaluations des parents, mais aucune amélioration significative des symptômes n'est reportée par les enseignants. Ces résultats sont retrouvés lorsque l'analyse est effectuée par le programme Python, les valeurs d'EST et leur p-value obtenues sont très proches voire égales à celles de Cortese et al. [2016] comme présenté dans la Table 2.1.

TABLE 2.1 – Comparaison entre les résultats de Cortese et al. [2016] obtenus avec RevMan [Cochrane Collaboration, 2011] et ceux obtenus avec le package Python [Bussalbé et al., 2019]. Avec le package Python, un ES négatif est en faveur du NFB. Le seuil de significativité est fixé à 0.05.

Données		Résultats de Cortese et al. [2016]	Résultats de Bussalbé et al. [2019]
Implémentation		RevMan	Package meta-analysis
<i>Parents</i>	Total	0.35 (0.004)	−0.34 (0.004)
	Inattention	0.36 (0.009)	−0.35 (0.011)
	Hyperactivité	0.26 (0.004)	−0.24 (0.02)
<i>Enseignants</i>	Total	0.15 (0.20)	−0.13 (0.25)
	Inattention	0.06 (0.70)	−0.09 (0.50)
	Hyperactivité	0.17 (0.13)	−0.15 (0.21)

Les différences de signe entre les EST de Cortese et al. [2016] et ceux de Bussalbé et al. [2019] s'expliquent par le choix qu'il a été fait de ne pas multiplier

par -1 les ES-inter-groupes calculés avec l'équation Eq. (2.1), cette décision a également été prise par Micoulaud-Franchi et al. [2014].

Les petites différences observées notamment au niveau des p-values sont dues à notre choix d'utiliser systématiquement une *pooled* corrélation de Pearson intra-groupes toujours égale à 0.5 [Balk et al., 2012] lors du calcul de la variance de chaque ES-inter-groupes à l'équation Eq. (2.4). Une analyse de sensibilité a été menée pour s'assurer de l'impact mineur de la valeur de la *pooled* corrélation de Pearson intra-groupes : lorsqu'elle varie entre 0.2 et 0.8, la significativité de l'EST ne change pas.

Au vu de la faible différence entre ce qui est retourné par RevMan et par le package Python, on peut être confiants quant aux résultats obtenus pour les deux analyses suivantes utilisant ce package.

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

Certains choix de la méta-analyse de Cortese et al. [2016] ont été discutés par la communauté scientifique [Micoulaud-Franchi et al., 2016]. Afin d'examiner leur impact sur les conclusions de cette méta-analyse, les changements suivants ont été étudiés :

- l'ES-inter-groupes de Arnold et al. [2014] est calculé en utilisant les valeurs cliniques à post-test, c'est à dire obtenues lorsque la totalité des 40 sessions est effectuée, à la différence de Cortese et al. [2016] qui a utilisé les scores cliniques donnés après 12 sessions de NFB car les valeurs finales n'étaient pas encore disponibles,
- Cortese et al. [2016] a calculé les ES-inter-groupes de Steiner et al. [2014] pour les enseignants à partir de leurs évaluations reportées sur la BOSS Classroom Observation [Shapiro, 2010]. Ce choix interpelle car il s'agit d'une échelle peu commune pour quantifier les symptômes du TDAH, d'autant qu'une échelle clinique plus connue et bien définie [Collett et al., 2003; Epstein and Weiss, 2012; Bluschke et al., 2016], la Conners-3 Teachers [Conners et al., 1998; Conners, 2008], est disponible dans cette étude. Ainsi, nous avons utilisé les scores cliniques donnés par les enseignants sur la Conners-3, échelle qui a d'ailleurs été utilisée pour calculer l'ES-inter-groupes basé sur l'évaluation des parents.

Les résultats obtenus avec ces changements sont résumés dans la Table Table 2.2. La significativité des EST est inchangée aussi bien pour les parents que pour les enseignants.

L'influence de ces changements est examinée plus précisément en s'intéressant à leur impact individuel :

TABLE 2.2 – Comparaison entre les résultats de Cortese et al. [2016] obtenus avec RevMan [Cochrane Collaboration, 2011] et ceux obtenus avec le package Python [Bussalib et al., 2019] avec nos choix de modifications (^a valeurs à post-test de Arnold et al. [2014] sont prises après 40 sessions de NFB et l'efficacité du NFB évaluée par les enseignants dans Steiner et al. [2014] se base sur la Conners-3 Teachers). Avec le package Python, un ES négatif est en faveur du NFB. Le seuil de significativité est fixé à 0.05.

Hypothèses de travail		Celles de Cortese et al. [2016]	Celles de Bussalib et al. [2019] ^a
<i>Parents</i>	Total	0.35 (0.004)	−0.32 (0.013)
	Inattention	0.36 (0.009)	−0.31 (0.036)
	Hyperactivité	0.26 (0.004)	−0.24 (0.02)
<i>Enseignants</i>	Total	0.15 (0.20)	−0.11 (0.37)
	Inattention	0.06 (0.70)	−0.17 (0.16)
	Hyperactivité	0.17 (0.13)	−0.022 (0.85)

- les ES-inter-groupes obtenus pour l'étude de Arnold et al. [2014] après 40 sessions de NFB sont plus faibles que ceux obtenus par Cortese et al. [2016], ce qui est étonnant car on pourrait s'attendre à ce que l'efficacité clinique du NFB augmente avec le nombre de sessions de NFB. Ces ES-inter-groupes plus faibles vont légèrement diminuer l'EST mais sans impacter sa significativité (cf. les trois premières lignes de la Table 2.2),
- le calcul des ES-inter-groupes basé sur les évaluations des enseignants dans Steiner et al. [2014] avec la Conners-3 Teachers conduit à un ES-inter-groupes plus élevé pour la composante inattention, mais plus faible pour les composantes hyperactivité et totale. Toutefois, ces différences n'influencent pas la significativité des EST (cf. les trois dernières lignes de la Table 2.2).

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

L'étape suivante consiste à mettre à jour la méta-analyse de [Cortese et al., 2016] avec les choix faits lors de la réplication décrite en 2.2.2. Pour ce faire, une recherche sur PubMed a été effectuée puis la performance du NFB a été évaluée d'abord sur l'ensemble des études et ensuite sur des sous-groupes comme ce qui a été réalisé dans Cortese et al. [2016].

Sélection des études

Un soin particulier a été mis en oeuvre par Cortese et al. [2016] pour sélectionner les études bien conduites. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion sont [Cortese et al., 2016] :

- seules les études randomisées et contrôlées sont retenues,
- les participants doivent avoir entre 3 et 18 ans et être diagnostiqués TDAH,
- les participants présentant une comorbidité rare sont exclus,
- les contrôles acceptés sont : le traitement habituel, la liste d'attente, un traitement actif ou un placebo/*sham*-NFB,
- les études comparant le NFB au traitement médicamenteux dont la dose est optimisée ou bien où le NFB est couplé au traitement médicamenteux dont la dose est optimisée sont exclues,
- la prise de médicaments en tant que traitement en arrière-plan dans le groupe NFB ou contrôle est acceptée.

Afin de trouver les études à inclure, Cortese et al. [2016] ont cherché sur plusieurs bases de données (dont la dernière vérification date du 30 août 2015), dans notre cas seule PubMed a été questionnée en entrant les mêmes termes de recherche que Cortese et al. [2016] (accessibles dans le matériel supplémentaire de leur méta-analyse).

Finalement, 3 études ont été identifiées lors de la dernière recherche menée le 12 février 2018 :

- [Bazanov et al., 2018] qui donne les évaluations des parents pour les composantes inattention, hyperactivité et totale (pour être cohérent avec la *Systematic Analysis of Biases* (SAOB) présentée dans le chapitre ??, seul le groupe NFB est retenu),
- [Baumeister et al., 2016] dont seuls les résultats pour les symptômes totaux évalués par les parents sont disponibles,
- [Strehl et al., 2017] pour qui les évaluations des parents et des enseignants sont données pour toutes les composantes.

Résultats sur toutes les études

Malgré les résultats favorables de ces études, notamment pour les évaluations des parents, leur ajout dans la méta-analyse ne modifie ni la magnitude ni la significativité des EST quels que soient la composante et l'évaluateur comme l'illustrent les *forest plots* à la Figure 2.2.

Afin de détecter un biais de publication parmi les études incluses, 2 *funnel plot* basés sur les ES-inter-groupes calculés sur les évaluations des symptômes totaux par les parents et les enseignants sont tracés à la Figure 2.3.

Visuellement, alors que le *funnel plot* correspondant aux EST des enseignants semble symétrique, celui des parents paraît asymétrique, toutefois pour plus de précision le test d'Egger a également été utilisé pour déterminer statistiquement si un biais s'est glissé dans l'analyse :

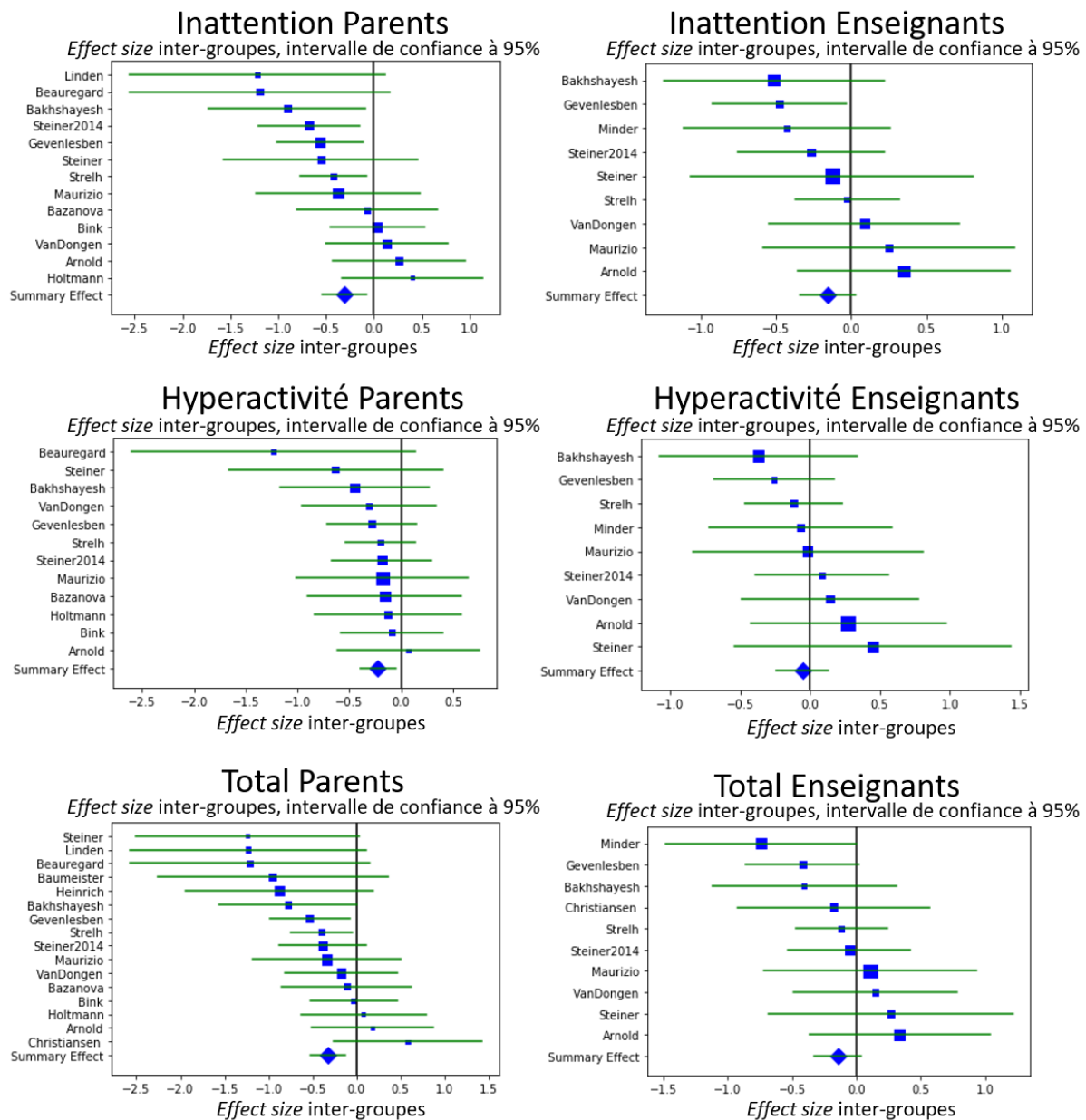


FIGURE 2.2 – Forest plots des ES-inter-groupes (les carrés bleus) avec leur intervalle de confiance à 95% (en vert) obtenus après la mise à jour de Cortese et al. [2016]. Le losange bleu correspond à l'EST. Un ES négatif est en faveur du NFB.

pour les parents : contrairement à ce qui est observé, le *funnel plot* n'est pas asymétrique selon le test d'Egger, l'intercept ne diffère pas significativement de 0 ($p\text{-value} = 0.281$). Cortese et al. [2016] avait également trouvé ce résultat ($p\text{-value} = 0.133$),

pour les enseignants : le *funnel plot* n'est pas non plus asymétrique ($p\text{-value} = 0.235$) alors que Cortese et al. [2016] avait trouvé un biais ($p\text{-value} = 0.042$).

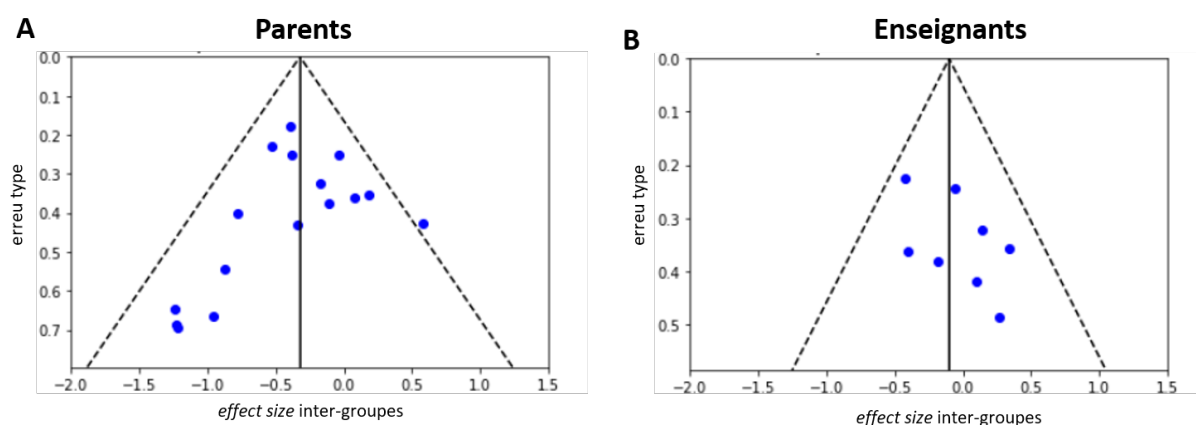


FIGURE 2.3 – Funnel plots obtenus pour les ES-inter-groupes calculés sur les évaluations des symptômes totaux par les parents (en **A**)) et les enseignants (en **B**)) avec un intervalle de confiance à 95%.

Résultats sur les sous-groupes

L'efficacité du NFB a également été évaluée au sein de sous populations [Cortese et al., 2016] avec les choix définis en 2.2.2 et en ajoutant les nouvelles études.

La première sous population étudiée correspond aux sujets ayant suivi un entraînement par NFB *standard*, c'est à dire répondant aux critères établis par Arns et al. [2014] :

- le protocole de NFB utilisé a fait l'objet de plusieurs études cliniques (diminution du Theta-Beta Ratio (TBR), augmentation du Rythme Sensorimoteur (SMR) et *Slow Cortical Potentials* (SCP)),
- une phase de transfert doit être proposée durant l'entraînement pour aider la transposition dans la vie de tous les jours,
- le lieu où sont effectuées les sessions doit être précisé,
- le traitement par NFB doit satisfaire les critères de la théorie de l'apprentissage, c'est à dire ne pas utiliser de seuil de récompense automatique.

Parmi les 13 études initialement incluses, Cortese et al. [2016] en a identifié 7 mettant en place un protocole de NFB standard [Bakhshayesh et al., 2011; Christiansen et al., 2014; Gevensleben et al., 2009; Beauregard and Levesque, 2006; Holtmann et al., 2009; Heinrich et al., 2004; Linden et al., 1996]. Les EST calculés sont tous significativement en faveur du NFB, sauf pour la composante hyperactivité évaluée par les enseignants (p -value = 0.11). L'ajout des 2 études correspondant à cette définition [Strehl et al., 2017; Baumeister et al., 2016] conduit aux mêmes résultats.

La deuxième sous population étudiée comprend les sujets ne prenant aucun traitement médicamenteux durant le traitement par NFB. A l'origine, 7 études sont incluses dans cette analyse [Beauregard and Levesque, 2006; Gevensleben

et al., 2009; Bakhshayesh et al., 2011; Arnold et al., 2014; Linden et al., 1996; Christiansen et al., 2014; Maurizio et al., 2014] et la mise à jour conduit à l'ajout de [Bazanov et al., 2018]. Pour ce sous-groupe, seul l'EST de la composante inattention évaluée par les parents est significatif ($p\text{-value} = 0.017$). En effet, les différences dans les valeurs à post-test de Arnold et al. [2014] et l'inclusion de Bazanov et al. [2018] a conduit à la perte de significativité de l'EST de la composante hyperactivité évaluée par les parents ($p\text{-value} = 0.062$) par rapport au résultat de Cortese et al. [2016] ($p\text{-value} = 0.016$).

2.3 Discussion

Les méta-analyses doivent être menées rigoureusement, ainsi pour guider les auteurs des recommandations existent comme celles de PRISMA [Moher et al., 2009]. La réplication et la mise à jour présentées ici remplissent la majorité des points de la checklist, sauf notamment l'évaluation du risque de biais dans chaque étude.

Le travail décrit précédemment a pour but d'explorer l'impact de certains choix de Cortese et al. [2016] qui ont été débattus dans la communauté scientifique [Micoulaud-Franchi et al., 2016]. Nous résumons ici la liste des changements, leur justification et leurs conséquences sur les résultats. Par ailleurs, l'importance de mettre à jour ces analyses est soulignée.

2.3.1 Discussion sur les résultats obtenus

Les résultats obtenus suite à la réplication et à la mise à jour de Cortese et al. [2016] sont analysés et mis en perspective avec la littérature existante ici.

Réplication

Un des choix qui a été fait ici est d'utiliser la Conners-3 Teachers [Conners, 2008] plutôt que la BOSS Classroom [Shapiro, 2010] pour calculer les ES-inter-groupes obtenus par les évaluations des enseignants du fait de son utilisation plus commune [Christiansen et al., 2014; Bluschke et al., 2016]. Toutefois, l'utilisation de l'une ou l'autre de ces échelles ne change pas la significativité des EST calculés pour les enseignants.

La seconde différence entre [Cortese et al., 2016] et la réplication effectuée ici est que le calcul des ES-inter-groupes de Arnold et al. [2014] se base sur les valeurs à post-test obtenues après 40 sessions de NFB au lieu de valeurs temporaires obtenues après 12 sessions. Des études montrent que le nombre de sessions est

corrélé positivement avec les changements observés sur l'électroencéphalogramme (EEG) [Vernon et al., 2004], ainsi un faible nombre de sessions mènerait à des ES-inter-groupes plus petits. Or, ici les ES-inter-groupes calculés après la réalisation de toutes les sessions sont plus faibles que ceux obtenus après 12 sessions. Toutefois, ces différences ne changent pas la significativité des EST.

Par conséquent, bien que ces points aient été débattus, leur impact sur les conclusions de la méta-analyse sont minimales et ne changent la significativité d'aucun EST.

Mise à jour

L'ajout des trois nouvelles études [Baumeister et al., 2016; Strehl et al., 2017; Bazanova et al., 2018] confirment les résultats obtenus par [Cortese et al., 2016]. En effet, la significativité des EST n'est pas modifiée : ils restent significatifs pour les parents mais non significatifs pour les enseignants.

Ces trois nouvelles études apportent plus de puissance statistique aux résultats, notamment pour l'analyse des sous-groupes menée par Cortese et al. [2016]. En effet, pour la sous population suivant un protocole NFB standard [Arns et al., 2014], Cortese et al. [2016] avait noté que les PBlind observaient une différence statistiquement significative entre le NFB et les groupes contrôles en faveur du NFB. Cette tendance a été confirmée avec l'ajout de Baumeister et al. [2016] et Strehl et al. [2017] qui apportent 73 sujets supplémentaires, ce qui suggère une relation positive entre les caractéristiques des protocoles standards et la performance du NFB.

2.3.2 Hétérogénéité des études

Même si les méta-analyses regroupent les études répondant toutes aux critères d'inclusion comme, par exemple, ceux énoncés à 2.2.3, elles diffèrent tout de même sur de nombreux points, limitant la fiabilité de leurs résultats comme le souligne [Alkoby et al., 2017]. Afin de pallier cette hétérogénéité, l'analyse peut cibler une population plus précise, comme ce qui a été effectué lors de l'analyse des sous populations. Cependant, ce genre de restriction souffre d'une puissance statistique plus faible et regroupe encore des études fortement hétérogènes. En effet, même si seuls les protocoles SCP, TBR et SMR sont utilisés, ils restent intrinsèquement différents et il est probable que leur efficacité ne soit pas la même.

Par ailleurs, le matériel d'acquisition utilisé, ainsi que le traitement du signal varient d'une étude à l'autre, or ces points sont sans doute centraux dans la

performance du traitement.

De plus, aucun consensus n'existe quant au nombre de sessions ou à la durée du traitement, ainsi ces choix sont très variables d'une étude à l'autre et peu souvent questionnés, bien qu'ils soient centraux dans la théorie de l'apprentissage.

2.3.3 Importance de la mise à jour des méta-analyses

Afin d'éviter de tomber dans le *p-hacking*, il est important de ne pas arrêter la collecte de données et donc de figer les résultats une fois que la p-value de l'EST passe sous le seuil de signficativité de 0.05 [??]. En effet, l'arrêt prématuré des résultats peut générer un biais : par exemple la p-value peut être significative à un instant t avec un certain nombre de sujets inclus, puis perdre sa significativité à $t + 1$ et ne plus la retrouver. Mettre à jour les résultats même dans le cas où la p-value est significative est donc préférable, les résultats étant davantage fiables une fois que la p-value converge. Ces deux configurations sont représentées à la Figure ??

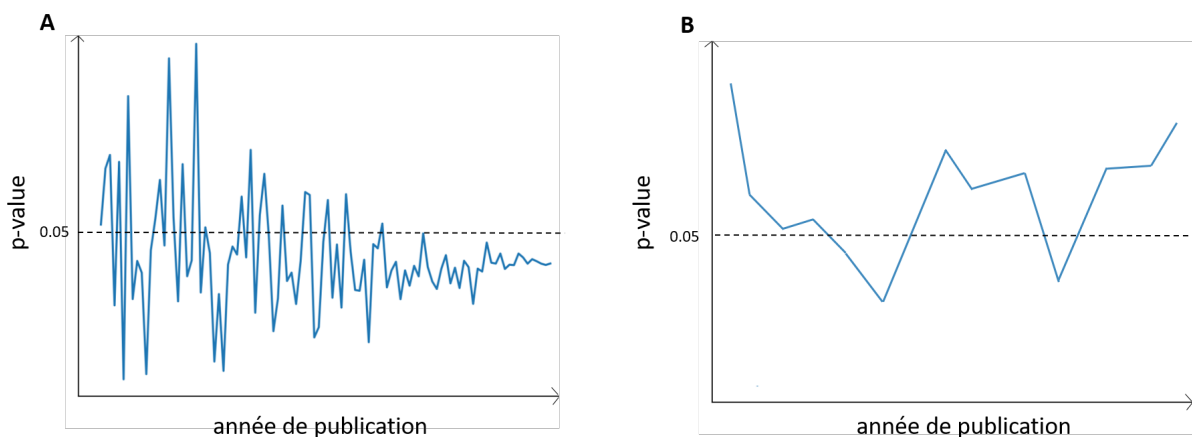


FIGURE 2.4 – Exemples d'évolution de la p-value des EST au fur et à mesure de l'ajout des études sur des fausses données. En **A**, la p-value converge suite à l'ajout de nouvelles études ; en **B** l'évolution de la p-value n'est pas stable. Le seuil de signficativité à 0.05 est représenté en pointillés noirs.

Les résultats d'une méta-analyse peuvent donc souffrir de l'arrêt prématuré des résultats lorsque la p-value de l'EST n'est pas stable, comme illustré à la Figure 2.4 où l'évolution des p-values des EST de la composante totale en fonction des études incluses au fur et à mesure selon leur année de publication est tracée. Les écarts types mobiles des p-values sont calculés en prenant les trois plus plus récentes p-values (dont celle pour laquelle on calcule cet écart type). Une approche mobile est préférée ici à une approche fixe qui prend en compte l'ensemble des p-values passées qui sont obtenues sur un plus petit nombre d'études.

A première vue, la plus forte fluctuation correspond à la p-value des EST

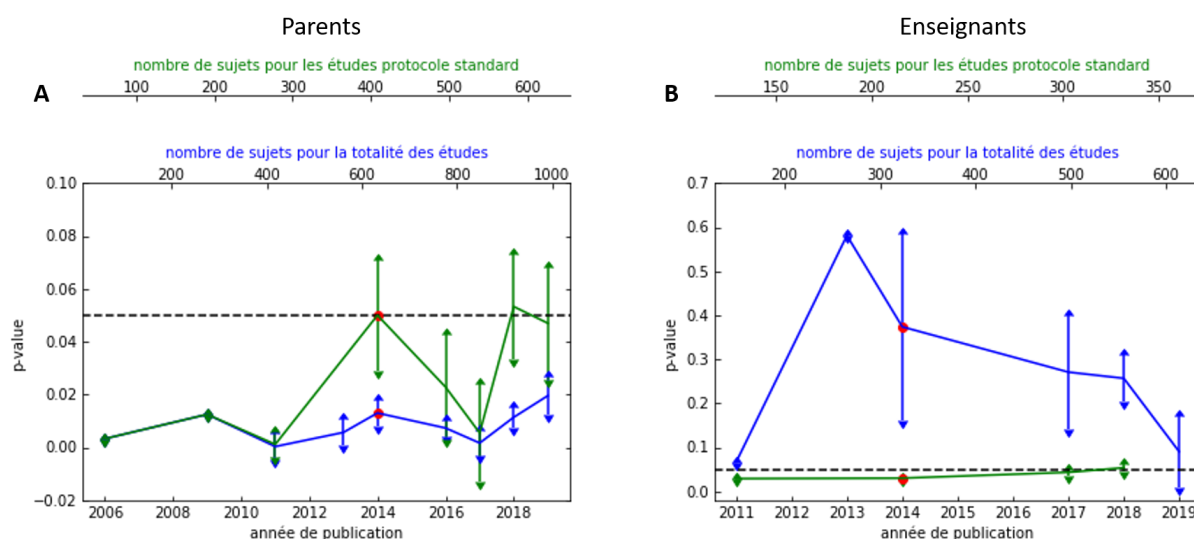


FIGURE 2.5 – Evolution de la p-value des EST au fur et à mesure de l'ajout des études pour les évaluations des parents en **A** et des enseignants en **B** sur la composante totale. La courbe verte correspond aux études incluses dans la sous population du protocole NFB standard et la courbe bleue à la totalité des études. Le nombre de sujets inclus dans ces deux groupes en fonction des années de publications est donné. Le point rouge correspond aux résultats de Cortese et al. [2016]. Les écarts types mobiles (calculés sur les trois dernières p-values) sont représentés. Le seuil de significativité à 0.05 est représenté en pointillés noirs.

obtenues sur la totalité des études pour les évaluations des enseignants (en bleu sur le graphique **B** de la Figure 2.4). En effet, en 2013 la p-value atteint un pic à 0.6, cependant depuis 2014 elle diminue de façon stable (sauf entre 2018 et 2019) et tend de plus en plus vers la significativité, sans converger pour le moment, ce qui laisse penser que plus d'études sont nécessaires afin de vraiment pouvoir conclure quant à l'efficacité du NFB selon les enseignants. L'évolution de la p-value dans le sous groupe des protocoles standards (en vert sur le graphique **B**) est stable, comme le montrent notamment les écarts types mobiles.

En ce qui concerne les p-values des EST obtenus grâce aux évaluations des parents représentées sur le graphique **A** de la Figure 2.4, elles varient mais ne dépassent pas le seuil de significativité (sauf légèrement en 2018). L'évolution des p-values pour le groupe du protocole NFB standard (en vert sur le graphique **A**) fluctue depuis 2011, ce qui cause une augmentation de l'écart type mobile : un plus grand nombre d'études à inclure dans ce groupe serait bienvenu afin de stabiliser la p-value. A l'inverse, l'évolution de la p-value calculée pour la totalité des études (en bleu sur le graphique **A**) est assez stable et présente des déviations standards mobiles plus faibles. Cette évolution est la plus stable du fait du nombre d'études incluses (et donc de sujets inclus) qui le est le plus important entre les quatre groupes étudiés ici.

Ainsi, depuis la méta-analyse de Cortese et al. [2016], dont les résultats sont représentés par un point rouge sur chaque courbe de la Figure 2.4, les p-values

ont fluctué même si aucun changement de significativité n'est observé. Cette absence de stabilité appelle à de nouvelles mises à jour : une a été effectuée et a été décrite en 2.2.3 [Bussalbi et al., 2019], cependant depuis de nouvelles études ont été publiées.

Ainsi, une nouvelle recherche sur PubMed a été lancée le 2 septembre 2019 en suivant les mêmes étapes que présentées en 2.2.3, le détail des études identifiées est donné à la Table 2.3.

TABLE 2.3 – Détails des études satisfaisant les critères d'inclusion de [Cortese et al., 2016] après la recherche PubMed du 2 septembre 2019.

Articles	Nombre de sujets	Résultats disponibles
Aggensteiner et al. [2019]	75 NFB 69 contrôles	parents : total et inattention enseignants : /
Minder et al. [2018]	19 NFB 19 contrôles	parents : total, inattention, hyperactivité enseignants : total, inattention, hyperactivité
Moreno-García et al. [2019]	19 NFB 19 contrôles	parents : total enseignants : total
Shereena et al. [2019]	15 NFB 19 contrôles	parents : total, inattention, hyperactivité enseignants : total, inattention, hyperactivité

Avec cette mise à jour, la méta-analyse comprend désormais 20 articles : les résultats sont globalement les mêmes qu'après la première mise à jour, la seule différence importante est la perte de la significativité de l'EST pour la composante hyperactivité évaluée par les parents ($p\text{-value} = 0.069$). Les EST évalués par les enseignants sont, quant à eux, toujours non significatifs ($p\text{-value}$ pour la composante totale = 0.09).

En ce qui concerne les résultats dans les sous-groupes :

protocole standard : 2 études ont été ajoutées [Aggensteiner et al., 2019; Minder et al., 2018] et rendent tous les EST initialement significatifs non significatifs ; désormais seul l'EST de la composante totale évaluée par les parents est encore significatif ($p\text{-value} = 0.047$). L'EST calculé pour la composante totale évaluée par les enseignants est limite significatif ($p\text{-value} = 0.053$),

pas de traitement médicamenteux en simultané : seule une étude a été ajoutée [Moreno-García et al., 2019] et aucune modification de significativité n'est observée.

Ainsi, ces résultats démontrent que les résultats varient encore avec l'inclusion de nouvelles études, ce qui valide ce qui a été dit précédemment sur l'importance de mettre à jour les méta-analyses tant que les résultats fluctuent encore.

Cette approche qui consiste à affiner les résultats à l'aide de nouvelles observations est l'une des bases de l'inférence bayésienne.

2.4 Conclusion

Le but de ce travail était d'explorer les choix effectués par Cortese et al. [2016] dans leur méta-analyse et de rendre cette méthode plus transparente grâce à l'élaboration d'un package Python. Il se trouve que les choix effectués par Cortese et al. [2016] n'influencent pas les conclusions finales. Ces conclusions restent par ailleurs inchangées après la mise à jour de cette méta-analyse. Mettre à jour ce type d'analyse est nécessaire pour obtenir des résultats de plus en plus fiables du fait du nombre toujours croissant d'études sur le NFB appliqué au TDAH.

Les méta-analyses étudiant l'effet du NFB appliqué aux enfants TDAH utilisent des évaluations cliniques données par les parents et les enseignants. Ces évaluations sont donc subjectives et, de plus, ne rendent peut-être pas compte de l'effet spécifique du NFB. Pour capturer cet effet, il faut s'intéresser aux neuromarqueurs et examiner la corrélation entre les changements dans le profil EEG des sujets et les évaluations comportementales.

Toutefois, les résultats des méta-analyses donnent une idée de l'efficacité du traitement étudié, même s'il faut garder à l'esprit que les études incluses diffèrent sur différents points, ce qui est notamment vrai pour le NFB. Ces points ont sans doute une influence sur l'efficacité du NFB, ainsi nous proposons dans le chapitre suivant de tirer avantage de cette hétérogénéité pour tenter de mettre en évidence les facteurs techniques et/ou cliniques qui pourraient avoir une influence sur la performance du NFB.

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

Bibliographie

- P.-M. Aggensteiner, D. Brandeis, S. Millenet, S. Hohmann, C. Ruckes, S. Beuth, B. Albrecht, G. Schmitt, S. Schermuly, S. Wörz, et al. Slow cortical potentials neurofeedback in children with adhd : comorbidity, self-regulation and clinical outcomes 6 months after treatment in a multicenter randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, 28(8) :1087–1095, 2019.
- O. Alkoby, A. Abu-Rmileh, O. Shriki, and D. Todder. Can we predict who will respond to neurofeedback? a review of the inefficacy problem and existing predictors for successful eeg neurofeedback learning. *Neuroscience*, 2017. doi : 10.1016/j.neuroscience.2016.12.050.
- L. E. Arnold, N. Lofthouse, S. Hersch, X. Pan, E. Hurt, B. Bates, K. Kas-souf, S. Moone, and C. Grantier. Eeg neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : Double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. *Journal of Attention Disorder*, 2014. doi : 10.1177/1087054712446173.
- M. Arns, H. Heinrich, and U. Strehl. Evaluation of neurofeedback in adhd : the long and winding road. *Biological psychology*, 95 :108–115, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.11.013.
- A. R. Bakhshayesh, S. Hänsch, A. Wyschkon, M. J. Rezai, and G. Esser. Neuro-feedback in adhd : a single-blind randomized controlled trial. *European child & adolescent psychiatry*, 20(9) :481, 2011. doi : 10.1007/s00787-011-0208-y.
- 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.
- A. Bluschke, F. Broschwitz, S. Kohl, V. Roessner, and C. Beste. The neuronal mechanisms underlying improvement of impulsivity in adhd by theta/beta neurofeedback. *Scientific reports*, 6 :31178, 2016. doi : 10.1038/srep31178.
- M. Borenstein, L. V. Hedges, J. Higgins, and H. R. Rothstein. *Introduction to meta-analysis*. Wiley, 2009.
- 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.
- 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.
- Cochrane Collaboration. Revman 5.1. <https://community.cochrane.org/help/tools-a> 2011.
- B. R. Collett, J. L. Ohan, and K. M. Myers. Ten-year review of rating scales. v : scales assessing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(9) :1015–1037, 2003. doi : 10.1097/01.CHI.0000070245.24125.B6.
- C. Conners. Conners 3rd edition : Manual : Multi-health systems. *North Tona-wanda, NY, MHS Assessments*, 2008.
- C. K. Conners, G. Sitarenios, J. D. Parker, and J. N. Epstein. The revised conners' parent rating scale (cprs-r) : factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of abnormal child psychology*, 26(4) :257–268, 1998.
- 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. 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.
- J. N. Epstein and M. D. Weiss. Assessing treatment outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder : a narrative review. *The primary care companion for CNS disorders*, 14(6), 2012. doi : 10.4088/PCC.11r01336.
- 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.
- 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.
- G. James, D. Witten, T. Hastie, and R. Tibshirani. An introduction to statistical learning. volume 112, chapter 8, pages 303–332. Springer, 2013.
- 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.
- 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.
- 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.

- J.-A. Micoulaud-Franchi, F. Salvo, S. Bioulac, and T. Fovet. Neurofeedback in attention-deficit/hyperactivity disorder : Efficacy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2016. doi : 10.1016/j.jaac.2016.09.493.
- 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.
- D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the prisma statement. *Annals of internal medicine*, 151(4) :264–269, 2009.
- 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.
- E. S. Shapiro. Academic skills problems fourth edition workbook. Guilford Press, 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.
- 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, 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, 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.
- 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.

