

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	6
2	Evaluation de l'efficacité du Neurofeedback par la méta-analyse	7
2.1	Principe d'une méta-analyse	8
2.1.1	Buts d'une méta-analyse	8
2.1.2	Choix du modèle	8
2.1.3	Calcul de la taille d'effet	9
2.1.4	Calcul de la précision de chaque taille d'effet	10
2.1.5	Calcul de l'effet total du traitement	11
2.1.6	Représentation graphique des résultats d'une méta-analyse	12
2.2	Replication et mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016	14
2.2.1	Réplication de la méta-analyse de Cortese et al., 2016 . .	14
2.2.2	Mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016 . .	14
2.3	Discussion sur l'hétérogénéité des études	14
3	Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback	15
4	Analyse de la distribution d'un marqueur de l'attention au sein d'une population d'enfants TDAH	16

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'impact de certains choix de ? sur ses conclusions quant à l'efficacité du NFB

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 biais 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.

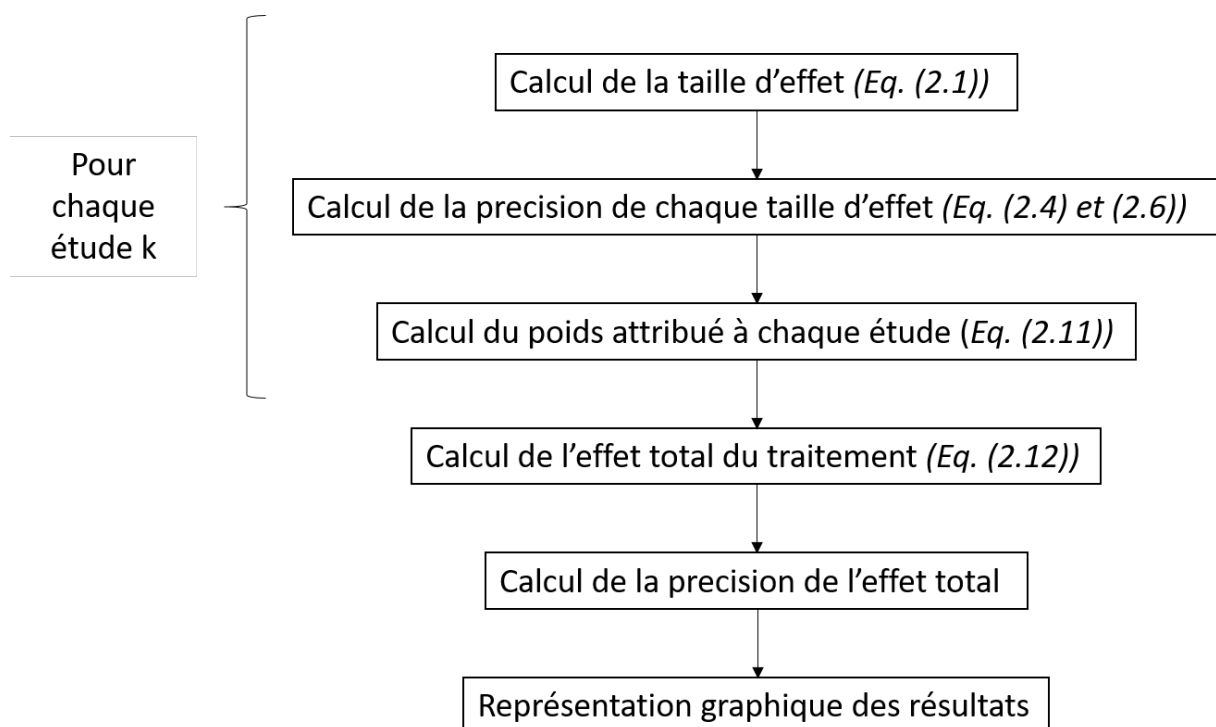


FIGURE 2.1 – Résumé des étapes à suivre pour effectuer une méta-analyse dans le cadre d'un modèle à effets aléatoires.

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

Chapitre 4

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

Bibliographie

- 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.
- 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.
- 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.
- G. James, D. Witten, T. Hastie, and R. Tibshirani. An introduction to statistical learning. volume 112, chapter 8, pages 303–332. Springer, 2013.
- 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.
- S. B. Morris. Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational Research Methods*, 11(2) :364–386, 2008. doi : 10.1177/1094428106291059.

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.

