

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
1.1	Définition du Neurofeedback	7
1.2	Les champs d'application du Neurofeedback	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	Répresentation graphique des résultats d'une méta-analyse	13
2.2	Replication et mise à jour de la méta-analyse de Cortese et al., 2016	15
3	Identification des facteurs influençant l'efficacité du Neurofeedback	16
3.1	Extraction et pré-traitement des facteurs	16
3.1.1	Choix des facteurs	17
3.1.2	Pré-traitement des facteurs	18
3.2	Explication de l'efficacité du Neurofeedback par des méthodes multivariées	19
3.2.1	Calcul de la taille d'effet intra-groupe	19
3.2.2	L'analyse systématique des biais	19
3.3	Analyse des facteurs influençant le Neurofeedback	22

3.3.1	Sélection des études	22
3.3.2	Facteurs identifiés	26
3.3.3	Discussion	31
3.3.4	Validation prospective sur les nouvelles études publiées depuis le 18/02/2018	31

Chapitre 1

Introduction

1.1 Définition du Neurofeedback

1.2 Les champs d'application du Neurofeedback

Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)

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 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 Bussalbi [2019] :

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

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] :

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

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 ($\sigma^2(ES)$, la variance intra-étude) [Borenstein et al., 2009] :

$$w_{fixe_k} = \frac{1}{\sigma^2(ES_k)}. \quad (2.7)$$

Dans notre cas nous employons le modèle à effets aléatoires [Bussalib, 2019], qui inclut également la variance inter-études τ^2 conduisant à des poids ($w_{aléatoires_k} = w_k$) 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] :

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

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

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.

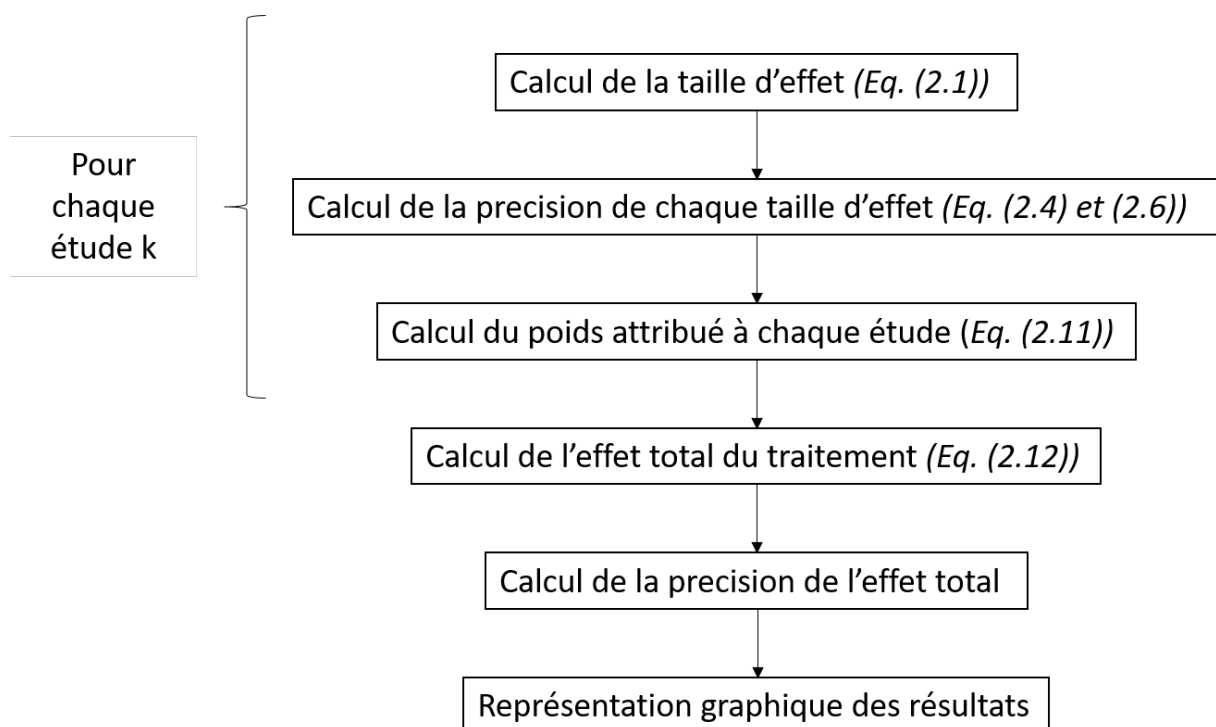


FIGURE 2.1 – Résumé des étapes à suivre pour effectuer une méta-analyse dans le cadre d'un modèle à effets aléatoires.

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

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, quantifiée par l'ES-intra-groupe, de chaque intervention est considérée comme 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 : au vu des résultats des précédentes méta-analyses [Micoulaud-Franchi et al., 2014; Cortese et al., 2016], on peut notamment s'attendre à ce que les évaluateurs aveugles soient associés à une plus faible efficacité du traitement.

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, les facteurs sont pré-traités en suivant les étapes décrites dans cette section.

3.1.1 Choix des facteurs

Les facteurs 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 centrales ou frontales 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 facteurs 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, ce facteur est exclu. Les facteurs qui sont des variables catégorielles et qui comportent quelques observations manquantes voient ces valeurs 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 exclu.

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, toutes 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.

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'ES-intra-groupe 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].

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_n associé à chaque observation n est défini comme suit :

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

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_n , 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 significatif, 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 par le coefficient de détermination ajusté (*adjusted R-Squared* en anglais) plutôt que par le coefficient de détermination (*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 seuil de comparaison dans le cas d'une variable quantitative)

pour subdiviser l'ensemble des données est déterminée de façon à minimiser la MSE définie comme suit :

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

avec \hat{y} les valeurs prédites.

La première variable utilisée pour diviser l'ensemble des données se situe dans le noeud racine (*root node* en anglais), les autres variables qui mènent à une nouvelle subdivision sont dans des noeuds, et les noeuds où la division s'arrête sont appelés feuilles (*leaf nodes*) de l'arbre. La profondeur de l'arbre peut être définie par le nombre d'observations minimal nécessaire pour diviser un sous ensemble. Un arbre exemple est schématisé à la Figure 3.1.

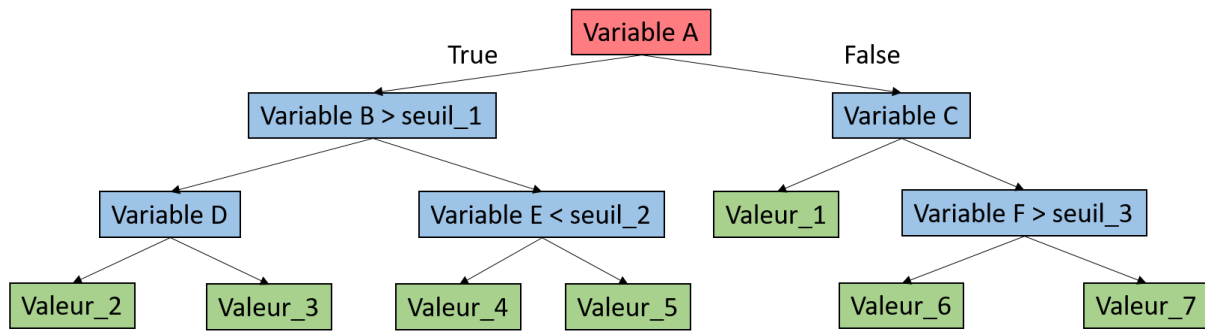


FIGURE 3.1 – Exemple schématique d'arbre de décision de régression. Le *root node* est en rouge, les noeuds sont en bleu et les feuilles en vert. Les variables A, C et D sont catégorielles ; les variables B, E et F sont numériques. Les valeurs dans les feuilles correspondent à la valeur prédite par l'arbre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

Cette méthode gère facilement les valeurs manquantes : ainsi aucune imputation n'a été effectuée avant le calcul du DT. Dans le cas de la SAOB, les facteurs se retrouvent dans les feuilles : 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 a plus de chance d'être avérée.

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 d’un pipeline représenté à la Figure 3.2. Au final $k = 33$ études ont été sélectionnées, qui correspondent par ailleurs au critère d’inclusion de Cortese et al. [2016] sans les exigences sur les groupes contrôles.

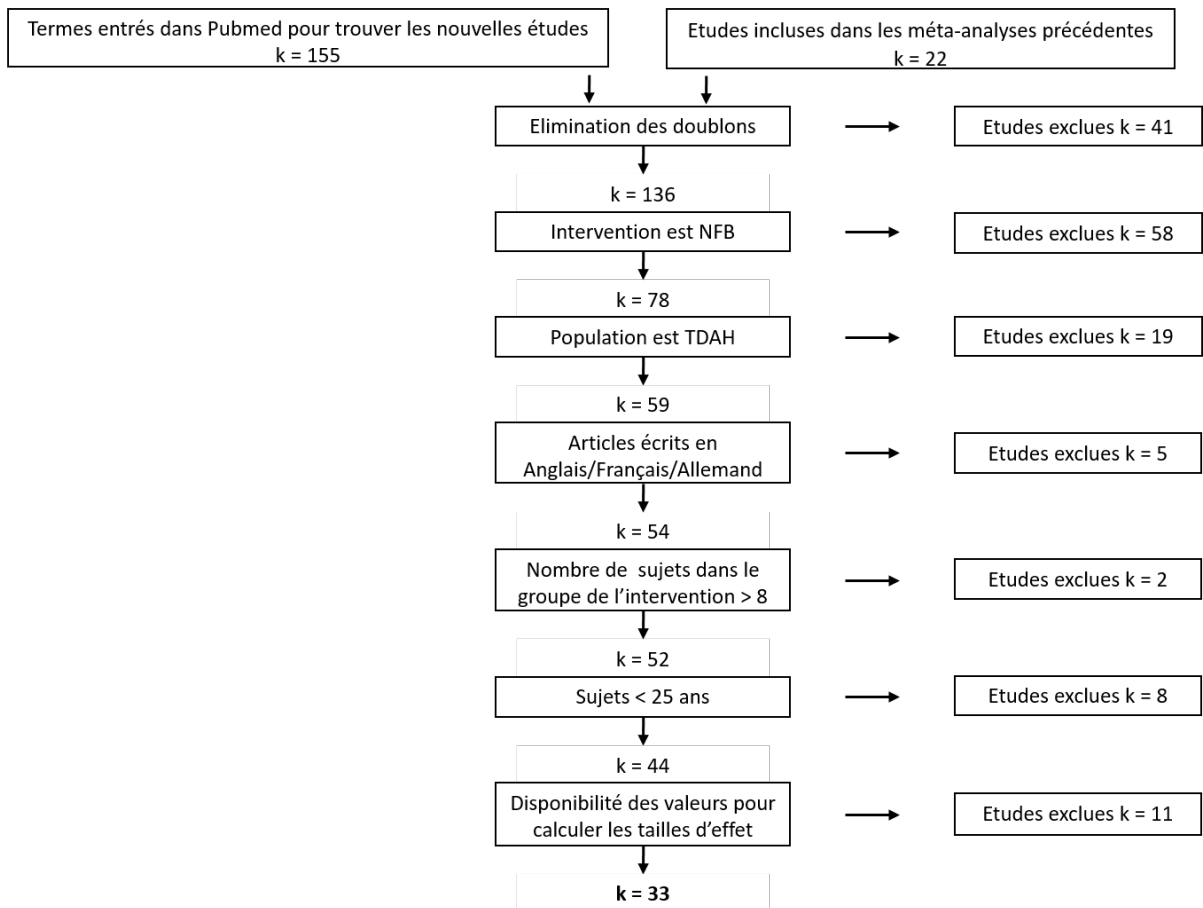


FIGURE 3.2 – Diagramme de sélection des études pour l'analyse systématique des biais (dernière recherche le 12 février 2018).

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 représentés 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 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 reportés 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) listées dans la Table 3.1 évaluant l'efficacité du NFB sur les enfants TDAH, incluant un nombre total de 846 sujets dans les groupes Neurofeedback des 33 études sélectionnées.

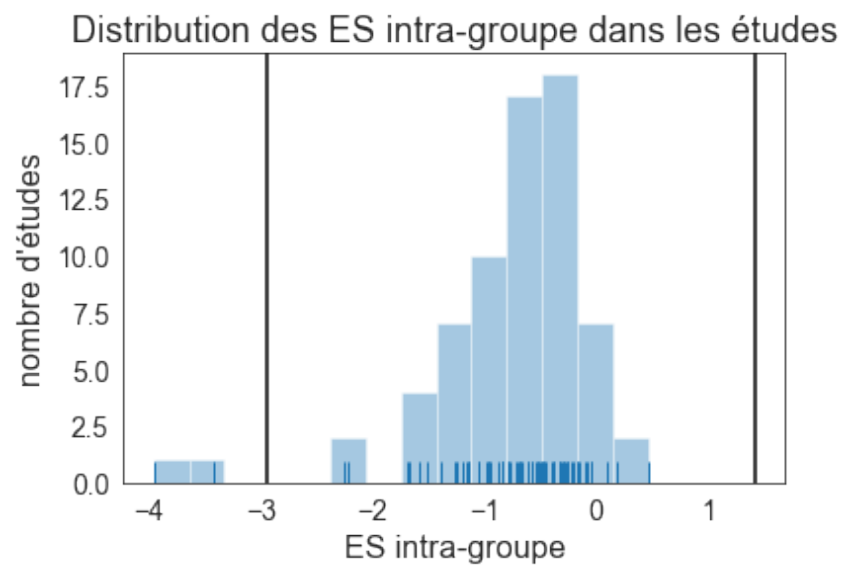


FIGURE 3.3 – Distribution des tailles d'effet (ES) intra-groupe, une valeur négative est en faveur du Neurofeedback. Les lignes verticales noires correspondent aux bornes supérieure et inférieure de l'intervalle dans lequel les observations sont acceptées.

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
	Bazanov et al.	2018	17
	Strehl et al.	2017	72
	16 études		394
c = Analyse Systématique des biais	Bluschke et al.	2016	19
	Deilami et al.	2016	12
	Drechsler et al.	2007	17
	Duric et al.	2012	23
	Escolano et al.	2014	20
	Fuchs et al.	2003	22
	Geladé et al.	2016	39
	Kropotov et al.	2005	86
	Lee and Jung	2017	18
	Leins et al.	2007	19
	Li et al.	2013	32
	Meisel et al.	2014	12
	Mohagheghi et al.	2017	30
	Mohammadi et al.	2015	16
	Monastera et al.	2002	51
	Ogrim and Hestad	2013	13
	Strehl et al.	2006	23
33 études			846

3.3.2 Facteurs identifiés

Vingt-huit facteurs ont été initialement identifiés afin d'analyser leur influence sur l'efficacité du NFB. Parmi ces facteurs, 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.

Les trois méthodes décrites précédemment sont donc appliquées tour à tour sur les 19 facteurs restants. Tous les résultats sont résumés dans la Table 3.2.

TABLE 3.2 – 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 rejection or correction	-0.35 (0.001)	0.00	/
	Rejet des artefacts basé sur l'amplitude	0.052 (0.52)	0.00	/

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 Table 3.2) 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 qualité de l'EEG égal à 2 et la présence de plus d'une électrode active) mais avec un *adjusted R Squared* plus faible (0.35). Un facteur dont le coefficient est négatif serait en faveur de l'efficacité du NFB.

La régression linéaire régularisée

La validation croisée *leave-one-out* illustrée à la Figure 3.4 a permis de déterminer un λ optimal égal à 0.059.

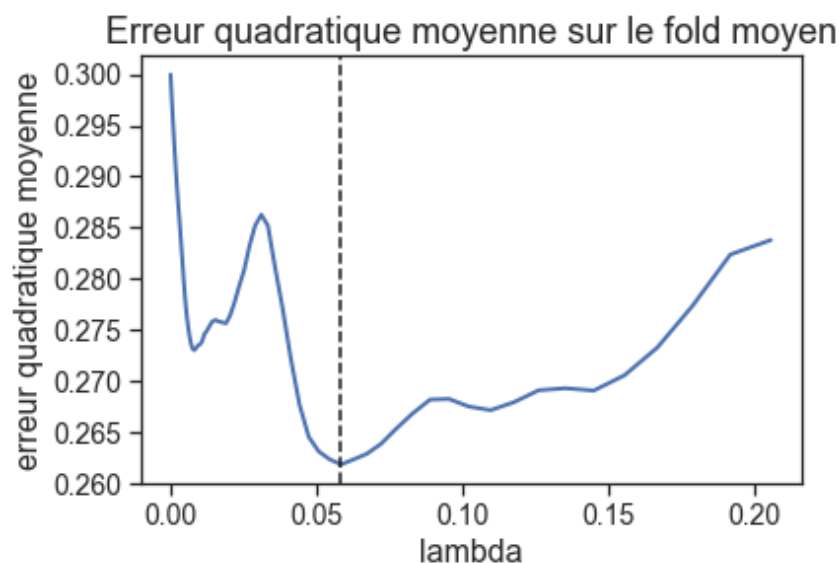


FIGURE 3.4 – Erreur quadratique moyenne obtenue sur la moyenne de tous les *folds* utilisés lors de la validation croisée *leave-one-out*.

Le LASSO a gardé six facteurs différents de 0 (troisième colonne de Table 3.2). Pour cette méthode également, un facteur dont le coefficient est négatif aurait un bon impact sur l'efficacité du NFB.

L'arbre de décision de régression

L'arbre de décision obtenu est présenté à la Figure 3.5 : PBlind est le meilleur prédicteur (dernière colonne de Table 3.2). 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.

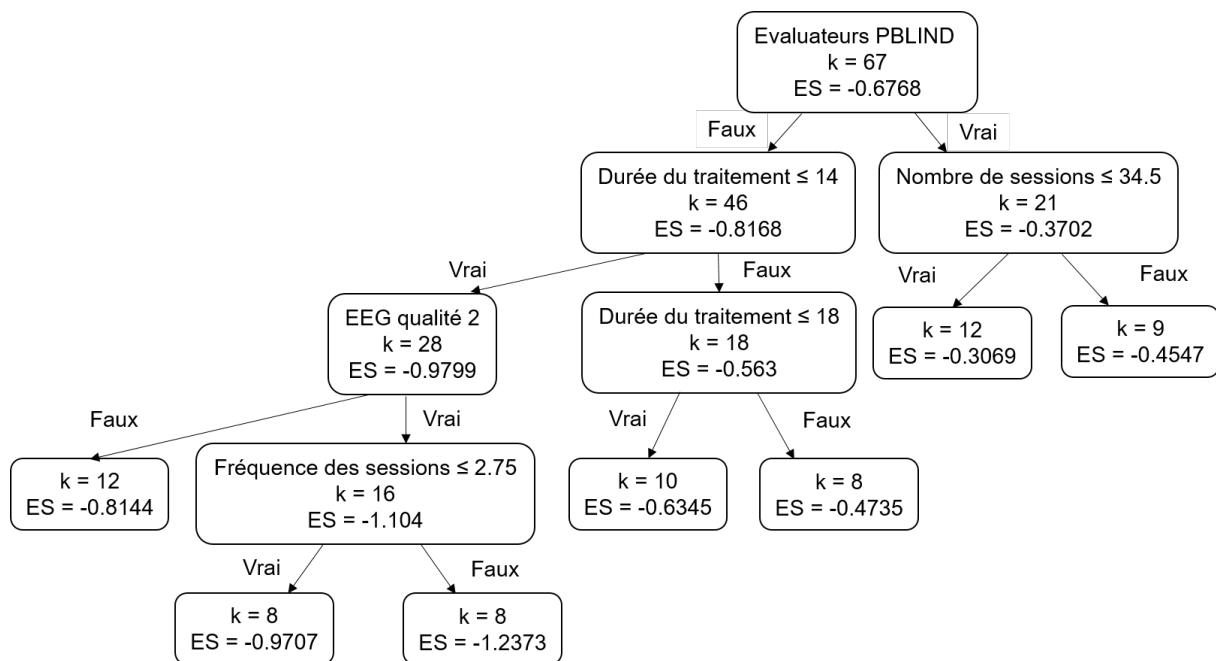


FIGURE 3.5 – Arbre de décision obtenu : ES correspond à l'ES-intra-groupe et k au nombre d'études. L'importance des variables indépendantes décroît depuis le *root node*. La durée de la session est mesurée en minutes, la durée du traitement en semaines et l'âge en années.

Résumé des résultats

Plusieurs facteurs ont été trouvés significatifs par plusieurs méthodes, 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. Par la suite, seuls les facteurs sélectionnés par au moins deux méthodes seront discutés.

3.3.3 Discussion

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

Bibliographie

- L. E. Arnold, N. Lofthouse, S. Hersch, X. Pan, E. Hurt, B. Bates, K. Kassouf, S. Moone, and C. Grantier. Eeg neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : Double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. *Journal of Attention Disorder*, 2014. doi : 10.1177/1087054712446173.
- M. Arns, S. de Ridder, U. Strehl, M. Breteler, and A. Coenen. Efficacy of neurofeedback treatment in adhd : the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity : a meta-analysis. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(3) :180–189, 2009. doi : 10.1177/155005940904000311.
- 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 ran-

- domized controlled trial. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 2014. doi : 10.1007/s00787-014-0655-3.
- 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. Bussal. Meta-analysis statistical tools. <https://github.com/AuroreBussal/meta-analysis-statistical-tools>, 2019.
- F. Catala-Lopez, B. Hutton, A. Núñez-Beltrán, M. J. Page, M. Ridao, D. M. Saint-Gerons, M. A. Catalá, R. Tabarés-Seisdedos, and D. Moher. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents : a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS one*, 12(7) :e0180355, 2017.
- H. Christiansen, V. Reh, M. H. Schmidt, and W. Rief. Slow cortical potential neurofeedback and self-management training in outpatient care for children with adhd : study protocol and first preliminary results of a randomized controlled trial. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014. doi : 10.3389/fn-hum.2014.00943.
- J. Cohen. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* 2nd edn. Erlbaum Associates, Hillsdale, 1988.
- S. Cortese, M. Ferrin, D. Brandeis, M. Holtmann, P. Aggensteiner, D. Daley, P. Santosh, E. Simonoff, J. Stevenson, A. Stringaris, et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder : meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(6) :444–455, 2016. doi : 10.1016/j.jaac.2016.03.007.
- M. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- J. D. Kropotov, V. A. Grin-Yatsenko, V. A. Ponomarev, L. S. Chutko, E. A. Yakovenko, and I. S. Nikishena. Erps correlates of eeg relative beta training in adhd children. *International journal of psychophysiology*, 55(1) :23–34, 2005. doi : 10.1016/j.ijpsycho.2004.05.011.
- E.-J. Lee and C.-H. Jung. Additive effects of neurofeedback on the treatment of adhd : A randomized controlled study. *Asian Journal of Psychiatry*, 25 :16–21, 2017. doi : 10.1016/j.ajp.2016.09.002.
- U. Leins, G. Goth, T. Hinterberger, C. Klinger, N. Rumpf, and U. Strehl. Neurofeedback for children with adhd : a comparison of scp and theta/beta protocols. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 32(2) :73–88, 2007. doi : 10.1007/s10484-007-9031-0.
- L. Li, L. Yang, C. Zhuo, and Y.-F. Wang. A randomised controlled trial of combined eeg feedback and methylphenidate therapy for the treatment of adhd. *Swiss Med. Wkly*, 143 :w13838, 2013. doi : 10.4414/smw.2013.13838.
- M. Linden, T. Habib, and V. Radojevic. A controlled study of the effects of eeg biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 21(1) :35–49, 1996.
- R. Luan, Z. Mu, F. Yue, and S. He. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers in psychiatry*, 8 :229, 2017.
- S. Maurizio, M. D. Liechti, H. Heinrich, L. Jäncke, H.-C. Steinhausen, S. Walitza, D. Brandeis, and R. Drechsler. Comparing tomographic eeg neurofeedback and emg biofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychology*, 95 :31–44, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.10.008.
- V. Meisel, M. Servera, G. Garcia-Banda, E. Cardo, and I. Moreno. Reprint of “neurofeedback and standard pharmacological intervention in adhd : a randomized controlled trial with six-month follow-up”. *Biological psychology*, 95 : 116–125, 2014. doi : 10.1016/j.biopsycho.2013.09.009.
- J.-A. Micoulaud-Franchi, P. A. Geoffroy, G. Fond, R. Lopez, S. Bioulac, and P. Philip. Eeg neurofeedback treatments in children with adhd : an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 2014. doi : 10.3389/fnhum.2014.00906.
- 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.
- S. B. Morris. Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational Research Methods*, 11(2) :364–386, 2008. doi : 10.1177/1094428106291059.
- 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. 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.
- W. A. Shewhart. *Economic control of quality of manufactured product*. ASQ Quality Press, 1931.
- 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.
- 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.

