

Développement d'outils de réalité virtuelle pour l'évaluation  
de l'atteinte motrice chez les patients ataxiques

par

Kevin CHÉNIER

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE À L'OBTENTION DE LA MAÎTRISE  
AVEC MÉMOIRE EN GÉNIE DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
M. SC. A.

MONTRÉAL, LE 29 JUILLET 2024

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE  
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC



Kevin Chénier, 2024



Cette licence [Creative Commons](#) signifie qu'il est permis de diffuser, d'imprimer ou de sauvegarder sur un autre support une partie ou la totalité de cette œuvre à condition de mentionner l'auteur, que ces utilisations soient faites à des fins non commerciales et que le contenu de l'œuvre n'ait pas été modifié.

**PRÉSENTATION DU JURY**

CE MÉMOIRE A ÉTÉ ÉVALUÉ

PAR UN JURY COMPOSÉ DE :

M. David Labbé, directeur de mémoire  
Département génie logiciel et des TI à l'École de technologie supérieure

M. Antoine Duquette, codirecteur de mémoire  
Département des neurosciences à l'Université de Montréal

Mme. Nicola Hagemeister, présidente du jury à l'École de technologie supérieure  
Département de génie des systèmes

M. Simon Drouin, membre du jury  
Département génie logiciel et des TI à l'École de technologie supérieure

IL A FAIT L'OBJET D'UNE SOUTENANCE DEVANT JURY ET PUBLIC

LE 23 JUILLET 2024

À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE



## **REMERCIEMENTS**

Je souhaite exprimer mes plus grands remerciements envers David Labbé pour son rôle exceptionnel en tant que directeur de recherche et pour toutes les responsabilités qu'il a assumées. Je tiens à le remercier chaleureusement pour l'opportunité unique qu'il m'a offerte de plonger dans le monde de la recherche au sein d'un environnement aussi stimulant que le LIO au CRCHUM. En tant que directeur, il s'est toujours montré disponible, patient et compréhensif, prêt à m'aider dès que je rencontrais des difficultés. Je ne saurais jamais exprimer suffisamment ma gratitude pour les multiples opportunités qu'il m'a accordées, que ce soit en me permettant d'assister à de nombreuses conférences enrichissantes ou en me confiant de nombreux projets passionnants à développer.

Je tiens également à exprimer ma sincère reconnaissance envers mon co-directeur de recherche, le Dr Antoine Duquette, qui m'a transmis de précieuses connaissances sur le domaine médical. Son expertise inégalée dans ce domaine m'a permis de naviguer avec aisance dans cet univers qui m'était alors nouveau. J'ai grandement bénéficié de ses commentaires et suggestions pertinents, qui ont toujours été d'une valeur inestimable pour moi. Je tiens aussi à remercier Lahoud Touma et Min Tri Le pour leurs contributions à ce projet.

Je saisirai cette occasion pour adresser un immense remerciement à Ataxie Canada et Mitacs, qui m'ont offert la chance de travailler sur un projet aussi captivant. Leur contribution généreuse et leur soutien m'ont permis de m'investir pleinement dans ce projet et de donner le meilleur de moi-même.

Je ne saurais oublier de remercier chaleureusement les infirmières et assistantes de recherche du CRCHUM, notamment Stéphanie Levert, Célia Parinot, Martine Comeau et Jessica Noseworthy, pour leur implication inébranlable dans la coordination de l'étude et le recrutement des patients. Leur dévouement et leur professionnalisme ont grandement contribué à la réussite de ce projet.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers Sara Saint-Pierre Côté pour son aide précieuse dans la réalisation de ce projet. Son accompagnement attentionné et sa patience infinie ont été d'un soutien inestimable pour moi.

## **Développement d'outils de réalité virtuelle pour l'évaluation de l'atteinte motrice chez les patients ataxiques**

Kevin CHÉNIER

### **RÉSUMÉ**

L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neurodégénérative héréditaire rare qui se manifeste sur le plan neurologique par un trouble de la coordination affectant l'équilibre et la dextérité, un trouble de l'élocution, une diminution de réflexes ostéotendineux, la réduction/la perte de la pallesthésie (sensation vibratoire) et de la proprioception et des anomalies des mouvements oculaires. Pour le moment, il n'existe aucun biomarqueur pour quantifier la sévérité de la maladie, les échelles cliniques sont donc les seules méthodes utilisées pour mesurer la sévérité de l'AF. Les échelles cliniques existantes pour évaluer la sévérité de l'AF atteignent rapidement un plateau lorsque les patients perdent la capacité de marcher, et ils dépendent de l'examineur pour quantifier l'ataxie. Par conséquent, des outils plus objectifs sont nécessaires pour compléter l'examen neurologique et distinguer les changements subtils dans l'ataxie au fil du temps. En utilisant la réalité virtuelle (RV), nous avons pour objectif de développer des outils précis pour mesurer la sévérité de l'AF, sans le besoin pour les patients AF d'être ambulants. Le but de cette étude était de développer une série de 5 tâches motrices et 3 tâches oculomotrices en RV et les évaluer avec des patients atteints d'AF pour déterminer si elles étaient tolérées, si elles permettaient de distinguer les patients atteints d'AF d'un groupe témoin et si elles étaient en corrélation avec des mesures cliniques. Douze patients atteints d'AF et neuf participants en bonne santé ont subi une évaluation traditionnelle de la fonction des membres supérieurs et de la sévérité de l'AF (pour les patients uniquement), ont réalisé la série de 5 tâches motrices et 3 tâches oculomotrices en RV, et ont rempli une évaluation subjective. Bien que tous les patients aient été en mesure de compléter les tâches oculomotrices, seuls 6 des 12 patients atteints d'AF ont réussi à accomplir avec succès toutes les tâches des membres supérieurs, principalement en raison des défis liés à la manipulation des contrôleurs pour les patients aux stades avancés de l'AF. Différentes mesures de performance des tâches étaient significativement différentes entre les groupes et présentaient des corrélations fortes avec une échelle d'évaluation clinique. Tous les participants ont signalé une très faible sensation de mal des transports dans le simulateur et un fort sentiment de présence virtuelle. Les résultats de cette étude démontrent l'utilisation de la RV avec les patients atteints d'AF, bien que des adaptations de la technologie puissent s'avérer nécessaires pour les patients présentant des atteintes plus graves.

**Mot-clés:** Réalité virtuelle, Ataxie de Friedreich, Évaluation clinique, Jeux sérieux, Oculométrie, Apprentissage automatique



# **Development of virtual reality tools for the assessment of motor impairment in ataxic patients**

Kevin CHÉNIER

## **ABSTRACT**

Friedreich's ataxia (FA) is a rare hereditary neurodegenerative disease which manifests neurologically by a coordination disorder affecting balance and dexterity, a speech disorder, a reduction in deep tendon reflexes, reduction /loss of pallesthesia (vibratory sensation) and proprioception and eye movement abnormalities. At the moment, there are no biomarkers to quantify the severity of the disease, so clinical scales are the only methods used to measure the severity of FA. Existing clinical scales for assessing FA severity quickly reach a plateau when patients lose the ability to walk, and they rely on the examiner to quantify ataxia. Therefore, more objective tools are needed to complement the neurological examination and distinguish subtle changes in ataxia over time. Using virtual reality (VR), we aim to develop accurate tools to measure the severity of FA, without the need for FA patients to be ambulant. The aim of this study was to develop a series of 5 motor tasks and 3 oculomotor tasks in VR and evaluate them with patients with FA to determine if they were tolerated, if they could distinguish patients with FA from a control group and whether they correlated with clinical measures. Twelve FA patients and nine healthy participants underwent traditional assessment of upper limb function and FA severity (for patients only), performed the series of 5 motor tasks and 3 oculomotor tasks in VR, and completed a subjective evaluation. Although all patients were able to complete the oculomotor tasks, only 6 of the 12 FA patients were able to successfully complete all upper limb tasks, primarily due to the challenges of manipulating the controllers for the patients in advanced stages of FA. Different measures of task performance were significantly different between groups and had strong correlations with a clinical rating scale. All participants reported a very low sensation of motion sickness in the simulator and a strong sense of virtual presence. The results of this study demonstrate the feasibility of the use of VR with patients with FA, although adaptations of the technology may be necessary for patients with more severe impairment.

**Keywords:** Virtual reality, Friedreich's ataxia, Clinical evaluation, Serious games, Eye-Tracking, Machine Learning



## TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION .....	1
<b>CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE.....</b>	<b>5</b>
1.1 Ataxie de Friedreich.....	5
1.1.1 Anomalies oculaires.....	11
1.1.1.1 Flutter oculaire .....	11
1.1.1.2 Nystagmus.....	12
1.1.1.3 Dysmétrie saccadique .....	13
1.1.1.4 Saccades.....	13
1.1.1.5 Square Wave Jerks .....	14
1.1.2 Échelles de l'AF.....	15
1.1.2.1 ICARS .....	16
1.1.2.2 FARS.....	17
1.1.2.3 SARA .....	19
1.2 Mesures quantitatives d'AF .....	20
1.2.1 AIM-S .....	20
1.2.2 AIM-C.....	22
1.2.3 Jeu sérieux.....	25
1.3 Réalité virtuelle .....	27
1.3.1 Oculométrie.....	29
<b>CHAPITRE 2 PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS .....</b>	<b>35</b>
2.1 Problématique .....	35
2.2 Objectifs .....	36
2.3 Hypothèses .....	37
<b>CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
3.1 Matériel/Logiciels .....	39
3.2 Tâches développées .....	39
3.2.1 Versement d'un liquide.....	41
3.2.2 Suivi du doigt.....	42
3.2.3 Doigt-nez.....	43
3.2.4 Rythme.....	45
3.2.5 Panneau perforé vertical .....	46
3.2.6 Fixation .....	47
3.2.7 Suivi de la cible.....	48
3.2.8 Multiple cibles .....	49
3.3 Expérimentations .....	50
3.3.1 Recrutement .....	50
3.3.2 Protocole expérimental .....	51
3.3.3 Évaluation hors-RV .....	51

3.3.3.1	Questionnaires préliminaires .....	51
3.3.3.2	Examen Neurologique FARS (seulement les patients atteints d'AF).....	52
3.3.3.3	Test 9HPT .....	53
3.3.3.4	Phase d'évaluation en RV.....	54
3.3.3.5	Questionnaires post-étude .....	57
3.4	Traitement des données.....	58
3.4.1	Métriques de performance des tâches motrices .....	58
3.4.1.1	Mouvements contrôleurs.....	60
3.4.2	Métriques des tâches oculaires.....	60
3.4.2.1	Données brute oculaires .....	61
3.4.2.2	Calcul de vitesse du regard .....	63
3.4.2.3	Calcul des SWJ .....	63
3.4.2.4	Calcul des saccades.....	64
3.4.3	Analyse de données.....	65
3.4.3.1	Coefficient de silhouette et K-means clustering .....	65
3.4.3.2	Régression linéaire.....	67
3.4.3.3	Statistiques .....	69
CHAPITRE 4 RÉSULTATS .....		
4.1	Caractéristiques des participants .....	71
4.2	Évaluation hors-RV .....	72
4.3	Mesures subjectives .....	73
4.4	Comparaison de performance entre les groupes .....	74
4.4.1	Tâches motrices .....	74
4.4.1.1	Temps de complétion .....	74
4.4.1.2	Tremblements .....	75
4.4.1.3	Métriques de performance spécifiques aux tâches.....	76
4.4.2	Données oculaires .....	77
4.4.3	Corrélations aux mesures cliniques .....	79
4.4.3.1	Suivi du doigt.....	79
4.4.3.2	Doigt-nez.....	80
4.4.3.3	Versement d'un liquide.....	80
4.4.3.4	Rythme .....	81
4.4.3.5	Panneau perforé vertical .....	81
4.4.3.6	Fixation .....	81
4.4.3.7	Multiples cibles.....	81
4.4.4	Apprentissage automatique .....	82
CHAPITRE 5 DISCUSSION .....		
5.1	Faisabilité des tâches.....	83
5.2	Differences entre les groupes .....	84
5.3	Corrélations aux mesures cliniques .....	87
5.4	Apprentissage automatique .....	90
5.5	Limitations .....	91

5.6	Travaux futurs.....	92
	CONCLUSION.....	95
ANNEXE I	QUESTIONNAIRES PRÉLIMINAIRES.....	97
ANNEXE II	ÉCHELLE FARS.....	105
ANNEXE III	QUESTIONNAIRE 9HPT .....	115
ANNEXE IV	QUESTIONNAIRES POST-ÉTUDE.....	117
ANNEXE V	PERFORMANCE ENTRE LES PATIENTS AF ET LES CONTRÔLES .	127
ANNEXE VI	CORRÉLATIONS ENTRE MESURES CLINIQUES ET LES TÂCHES .	131
ANNEXE VII	PRE-VALIDATION OF A VIRTUAL REALITY TOOL TO QUANTIFY THE SEVERITY OF FRIEDREICH'S ATAXIA.....	137
	LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	155



## LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 3.1    Liste des tâches catégorisées selon le type (motrices ou oculaires) .....	41
Tableau 3.2    Nombre d'essai(s) d'acquisition et description pour chaque tâche.....	54
Tableau 3.3    Métriques de performance des tâches motrices .....	58
Tableau 3.4    Métriques des tâches oculaires.....	60
Tableau 3.5    Imputation des données utilisées pour l'apprentissage automatique .....	68
Tableau 4.1    Caractéristiques des contrôles et des patients AF inclus.....	71
Tableau 4.2    Caractéristiques des contrôles et de l'ensemble des patients.....	71



## LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1 La frataxine agit comme un dépôt de stockage pour le fer.....	6
Figure 1.2 L'expansion GAA cause une réduction de la production de frataxine.....	7
Figure 1.3 Différents symptômes de l'AF .....	9
Figure 1.4 Exemple d'hyperextension chez les patients atteints d'AF .....	10
Figure 1.5 Mouvement d'un flutter oculaire .....	12
Figure 1.6 Mouvement différents de nystagmus .....	13
Figure 1.7 Représentation d'un SWJ .....	15
Figure 1.8 Échelle de ICARS.....	17
Figure 1.9 Échelle de FARS .....	18
Figure 1.10 Échelle de SARA.....	19
Figure 1.11 Boîtes à moustaches des 6 paramètres bien distincts ( $p < 0.001$ ) avec la précision moyenne obtenue à l'aide d'une validation croisée à 10 volets .....	22
Figure 1.12 Patient qui effectue la tâche expérimentale de consommation simulée .....	23
Figure 1.13 Nuages de points et régression linéaire pour la relation entre temps et précision en fonction de l'âge .....	26
Figure 1.14 Version virtuelle immersive non commerciale du BBT .....	29
Figure 1.15 Tâches de l'expérience .....	31
Figure 1.16 Graphique représentant le pourcentage d'identifications réussies pour chaque catégorie d'anomalies .....	32
Figure 1.17 Protocole des tâches pro et anti-saccade par essai.....	34
Figure 3.1 Démonstration de la scène vide .....	40
Figure 3.2 Démonstration du versement du liquide dans le contenant .....	42
Figure 3.3 Démonstration du suivi du doigt de l'avatar .....	43

Figure 3.4 Démonstration du nez représenté par la sphère rouge et l'avatar.....	45
Figure 3.5 Démonstration des trois premières notes qui descendent verticalement .....	46
Figure 3.6 Démonstration du Panneau perforé vertical version RV .....	47
Figure 3.7 Cible à fixer .....	48
Figure 3.8 Point focal à suivre avec les yeux.....	49
Figure 3.9 Démonstration des cibles à regarder selon un patron .....	50
Figure 3.10 « 9-Hole Peg Test » .....	53
Figure 3.11 Exécution de l'expérience des tâches RV .....	57
Figure 3.12 Système de coordonnées extrait de la librairie SRanipal provenant du casque HTC VIVE Pro Eye .....	62
Figure 3.13 Représentation de l'identification des SWJ selon l'algorithme .....	64
Figure 3.14 Représentation de l'identification des saccades selon l'algorithme .....	65
Figure 3.15 Distribution de la position du regard lors de la tâche Multiple cibles.....	66
Figure 4.1 Comparaison des patients AF selon la complétion des tâches motrices .....	73
Figure 4.2 Temps de complétiion(s) de chaque tâche entre les groupes.....	75
Figure 4.3 Tremblements produits par tâche parmi les groupes .....	76
Figure 4.4 Variance du rythme entre les groupes .....	77
Figure 4.5 Écart-type de la vélocité oculaire de la tâche Suivi de la cible .....	78
Figure 4.6 Coefficient de silhouette par groupe dans la tâche Multiple cibles.....	79
Figure 4.7 Exemple de différence entre un contrôle et un patient AF selon la distribution du regard lors de la tâche Multiple Cibles .....	82

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES**

AF	Ataxie de Friedreich
FARS	Échelle d'Évaluation de l'Ataxie de Friedreich
mFARS	Échelle modifiée d'Évaluation de l'Ataxie de Friedreich
ICARS	Échelle Internationale Coopérative d'Ataxie
SARA	Échelle d'Évaluation et de Notation de l'Ataxie
RV	Réalité Virtuelle
9HPT	Test des neuf trous
JTHFT	Test de fonction manuelle Jebsen Taylor
BBT	Test de la boîte et des blocs
BBT-RV	Version réalité virtuelle du test de la boîte et des blocs
EV	Environnement virtuel
AVC	Accident vasculaire cérébral
RMSE	Erreur “root mean squared”
HSV	Hue, Saturation, Value
3D	Trois dimensions
LOOCV	Leave-One-Out Cross-Validation
ULC	Sous-score de coordination des membres supérieurs
SWJ	Square wave jerks
RM	Réalité mixte



## **LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE**

BPM	Beats per minute
U/S	Distance unité Unity par seconde
M/S	Mètre par seconde
M/S <sup>3</sup>	Mètre par seconde cubique
MSEC	Milliseconde
CM	Centimètre
N	Nombre d'instance
S	Seconde
%	Pourcentage
°	Degré
°/s	Degré par seconde
MIN	Minute
N/MIN	Nombre d'instance par minute
RAD	Radian
Π	Pi
SWJ/MIN	Square wave jerks par minute



## INTRODUCTION

Les maladies neurodégénératives représentent un groupe de troubles caractérisés par la dégénérescence progressive des cellules nerveuses, entraînant souvent des déficits fonctionnels sévères. Parmi ces affections, les ataxies occupent une place importante, se distinguant par des troubles de la coordination motrice et de l'équilibre. L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neurodégénérative rare qui se manifeste généralement chez les enfants et les jeunes adultes. L'AF est la forme la plus répandue d'ataxie, avec une incidence estimée à 1 personne sur 50 000 et une fréquence de porteurs calculée à 1 individu sur 120 dans la population caucasienne (Caussée et al., 1997). L'AF est essentiellement le résultat d'un excès de fer dans les mitochondries, ce qui entraîne une production excessive de radicaux libres, conduisant à un stress oxydatif et à des lésions cellulaires qui contribuent aux symptômes neurologiques progressifs de l'AF. Les principales caractéristiques observables chez un patient sont la détérioration des compétences motrices fines, la détérioration progressive de la marche, une diminution de réflexes des membres inférieurs, la dysarthrie (difficulté à parler), la réduction/la perte de la pallesthésie (sensation vibratoire) et de la proprioception et les anomalies oculaires. La perte de la marche nécessite que tous les patients utilisent un dispositif de marche lorsqu'ils atteignent un stade avancé de l'AF. Pour évaluer le niveau de charge de la maladie chez les personnes atteintes d'AF, différentes mesures évaluent l'ampleur de l'implication neurologique générale et des déficiences neurologiques spécifiques, telles qu'un déclin des capacités oculomotrices (Hockling et al., 2010; Fahey et al., 2008), de la parole (Shirinzi et al., 2020) et de l'ouïe (Rance et al., 2008).

L'Échelle Internationale Coopérative d'Ataxie (ICARS) (Trouillas et al., 1997), l'Échelle d'Évaluation et de Notation de l'Ataxie (SARA) (Yabe et al., 2008) et l'Échelle Modifiée d'Évaluation de l'Ataxie de Friedreich (mFARS) (Dürr et al., 1996; Delatycki et al. 2019) sont les échelles de notation les plus répandues et utilisées cliniquement pour évaluer la sévérité de l'ataxie et suivre l'évolution de la maladie au fil du temps. Cependant, ces échelles sont limitées dans leur capacité à évaluer correctement les patients non ambulatoires. Des tests tels que le test des neuf trous (9HPT), le test de fonction manuelle Jebsen Taylor (JTHFT) et le test de la

boîte et des blocs (BBT) sont généralement associés à l'une des principales échelles de notation pour mieux évaluer les fonctions des membres supérieurs chez les patients atteints d'AF (Corben et al., 2010). De plus, des outils physiques (Krishna et al., 2021; Nguyen et al., 2020) et des environnements en 3D (Bonnechère et al., 2018) ont été développés pour quantifier de manière plus objective et précise la mobilité des membres supérieurs afin de différencier les changements subtils de l'AF au fil du temps. Actuellement, aucun biomarqueur ne permet de quantifier la sévérité d'AF. Les échelles cliniques restent donc les seules méthodes disponibles pour évaluer la gravité de cette maladie. Cependant, ces échelles atteignent rapidement leurs limites lorsque les patients perdent la capacité de marcher et dépendent de l'évaluateur pour mesurer l'ataxie. Il est donc crucial de développer des outils plus objectifs pour compléter l'examen neurologique et détecter les changements subtils de l'ataxie au fil du temps.

La réalité virtuelle (RV) est devenue plus accessible et abordable, ce qui en fait une alternative moins coûteuse mais tout aussi efficace pour la capture des données de mouvement grâce à la fiabilité des contrôleurs (Carnevale et al., 2022) et du suivi de l'appareil de RV. La RV a également montré des résultats prometteurs pour l'évaluation des fonctions des membres supérieurs (Everard et al., 2022). Cette technologie offre un environnement immersif et interactif qui peut simuler à la fois des scénarios réels et des scénarios impossibles à reproduire dans le monde physique. La capacité à simuler des scénarios réalistes et irréalistes fait de la RV un outil polyvalent pour l'évaluation médicale de l'AF, car elle peut offrir un environnement contrôlé, objectif et reproductible pour évaluer les performances des patients et leur réponse aux stimuli au fil du temps.

L'objectif de cette étude était de développer une application de réalité virtuelle (RV) comprenant plusieurs tâches motrices et oculomotrices. Cette application visait à fournir une évaluation plus objective de la progression de la maladie de l'AF. Nous avons également cherché à valider avec des patients atteints d'AF s'ils étaient capables d'accomplir ces tâches de RV avec un bon niveau d'immersion et sans souffrir de mal des sirtumulateurs. De plus, notre objectif était d'établir si ces tâches de RV présentaient des corrélations avec des tests cliniques existants tels que le test des neuf trous et l'échelle de notation mFARS. Enfin, nous

avons cherché à déterminer si ces tâches de RV pouvaient effectivement distinguer de manière significative les personnes témoins des patients atteints de la maladie. Ce travail exploratoire vise éventuellement à proposer une méthode prédictive du niveau de progression, basée sur ces métriques.

Le CHAPITRE 1 examine la littérature existante sur l'AF, y compris l'explication sur la maladie, sur les différentes échelles existantes pour quantifier sa sévérité, sur les anomalies oculaires présentes chez les patients en souffrant, sur les différentes technologies existantes pour la quantifier, y compris le suivi des yeux. Le CHAPITRE 2 présente la problématique, les objectifs et les hypothèses de la recherche. Le CHAPITRE 3 détaille la méthodologie utilisée dans l'étude. Le CHAPITRE 4 présente les résultats quantitatifs et qualitatifs et ceux-ci sont discutés dans le CHAPITRE 5 pour finalement se terminer avec la CONCLUSION.



## CHAPITRE 1

### REVUE DE LITTÉRATURE

#### 1.1 Ataxie de Friedreich

L'AF a été pour la première fois analysée et découverte par Nicholaus Friedreich. Ces premières découvertes ont été effectuées durant la période s'étalant de 1863 à 1877. Parmi les nombreuses formes d'ataxie, l'AF est la forme la plus commune des ataxies hérétées. Il est estimé que l'AF affecte environ une personne sur 50'000 et la prévalence du gène porteur est estimée à 1:110 (Delatycki, 2000). Caussée et al. (1997) a estimé que le taux de porteurs était de 1:85 avec une chance de développer la maladie de 1:29'000. La prévalence de l'AF chez les Asiatiques et les Africains est très faible (Delatycki, 2000), tandis qu'au Québec cette prévalence est probablement plus élevée.

Une maladie récessive est une condition génétique qui se manifeste lorsque deux copies mutées du même gène sont héritées, une de chaque parent, nécessitant ainsi la présence des deux allèles mutés pour que les symptômes apparaissent. Approximativement 96% des individus affectés sont homozygotes (deux gènes identiques sur chaque chromosome de la même paire) pour une répétition d'expansion trinucléotide GAA dans l'intron 1 du gène *FXN* et pour le 4% restant des individus affectés, ceux-ci sont hétérozygotes (deux gènes différents sur chaque chromosome de la même paire) pour une expansion GAA dans un allèle et une mutation différente dans l'autre allèle. Normalement, il y a moins de 36 répétitions GAA, tandis que ceux atteints de la maladie ont entre 56 et 1300 répétitions (Delatycki et al., 2019). Ces répétitions élevées dans l'intron 1 du gène mènent à une réduction du nombre de frataxine disponibles dans la mitochondrie. Peu de temps après la découverte de la cause génétique de l'AF en 1996, il a été déterminé que les répétitions anormales GAA dans l'intron 1 causent une réduction de la quantité de transcript de *FXN*. Plus précisément, les niveaux de transcription du lymphoblaste *FXN* et de protéine frataxine chez les personnes affectées étaient de 5% à 30% moins présents que chez les personnes qui ne sont pas atteintes d'AF (Delatycki et al., 2019).

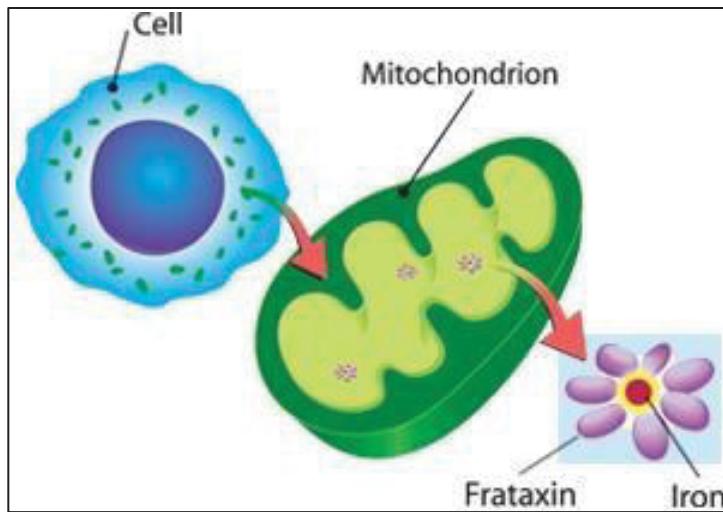


Figure 1.1 La frataxine agit comme un dépôt de stockage pour le fer  
Adaptée de <https://www.mda.org/disease/friedreichs-ataxia/causes-inheritance>

La frataxine est une protéine essentielle pour le bon fonctionnement de plusieurs organes. Cette protéine a cinq rôles principaux :

- Un chaperon de fer lors de l'hème cellulaire et lors de la production de sulfure de fer (Fe-S)
- Un dépôt de stockage de fer lors d'une surcharge de fer
- Pour réparer les amas d'aconitase Fe-S endommagées
- Pour contrôler le stress cellulaire oxydatif
- Participer à la conversion d'énergie et l'oxydation phosphorylation

Dans l'ensemble, l'AF est le résultat d'un surplus de fer dans la mitochondrie qui mène à un excès de production de radicaux libres, ce qui entraîne des dommages cellulaires et éventuellement la mort des cellules.

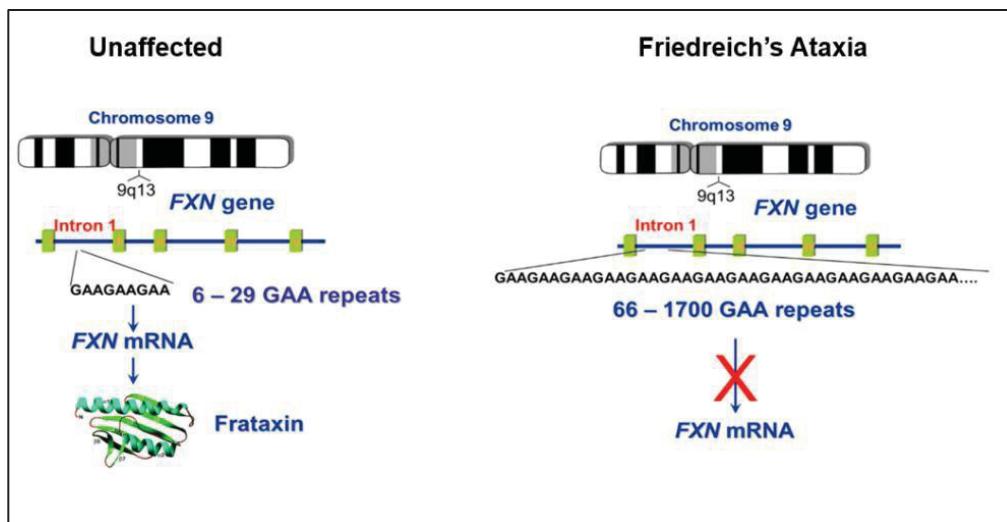


Figure 1.2 L'expansion GAA cause une réduction de la production de frataxine  
Adaptée de <https://sites.uab.edu/thenapieralalab/>

Avec l'identification du gène muté dans l'AF, un nombre d'études ont examiné s'il y avait une corrélation entre le nombre de répétitions GAA et la présence/temps d'apparition des nombreuses caractéristiques de la maladie. Environ 50% de la variation de l'âge d'apparition et la sévérité est attribué à la taille du plus petit allèle (GAA1) (Delatycki, 2000). Pean et al. (2008) a trouvé une corrélation négative entre la taille de l'allèle GAA1 et l'âge de diagnostic ( $R = -0,671$ ,  $p < 0,001$ ). Cette corrélation négative indique que les patients qui ont une taille GAA1 plus petite sont généralement diagnostiqués plus tard que les patients avec une taille GAA1 plus grande. L'allèle le plus long (GAA2) n'a pas de contribution directe pour déterminer l'âge du diagnostic de l'AF.

Delatycki (2000) a déterminé que l'âge moyen d'apparition de l'AF est de  $15,5 \pm 8$  ans (2 à 51 ans). La perte de la capacité à marcher survient en moyenne  $15,5 \pm 7,4$  années à la suite de l'apparition de la maladie. Le fauteuil roulant est nécessaire en moyenne 15 ans après l'apparition des premiers symptômes et le décès survient après un temps variable, pouvant s'étaler jusqu'à 36 ans du début de la maladie (Delatycki et al., 2019), avec une moyenne d'âge de  $37,5 \pm 14,4$  ans (21 à 69 ans) (Delatycki, 2000). La cause principale de décès est la cardiomyopathie. La lésion cardiaque la plus fréquente est la cardiomyopathie hypertrophique, ce qui peut être expliqué par des dépôts de fer anormaux dans le myocarde.

L'AF touche plusieurs sites neuropathologiques:

- Les ganglions de la racine dorsale
- Les noyaux dentés du cervelet
- Les colonnes postérieures
- Les voies spinocérébelleuses
- Les voies corticospinales de la moelle épinière et des nerfs périphériques

Le cœur, le pancréas, le foie et les muscles squelettiques sont des sites majeurs touchés par l'AF. Les caractéristiques principales que l'on peut observer chez un patient sont une dégradation progressive de la marche et des membres supérieurs, une réduction de réflexes des membres inférieurs, des réflexes Babinski positifs, la dysarthrie, la réduction/perte du sens des vibrations et de la proprioception et la déformation des pieds. L'AF mène aussi à d'autres complications médicales, telles que la scoliose et la cardiomyopathie.

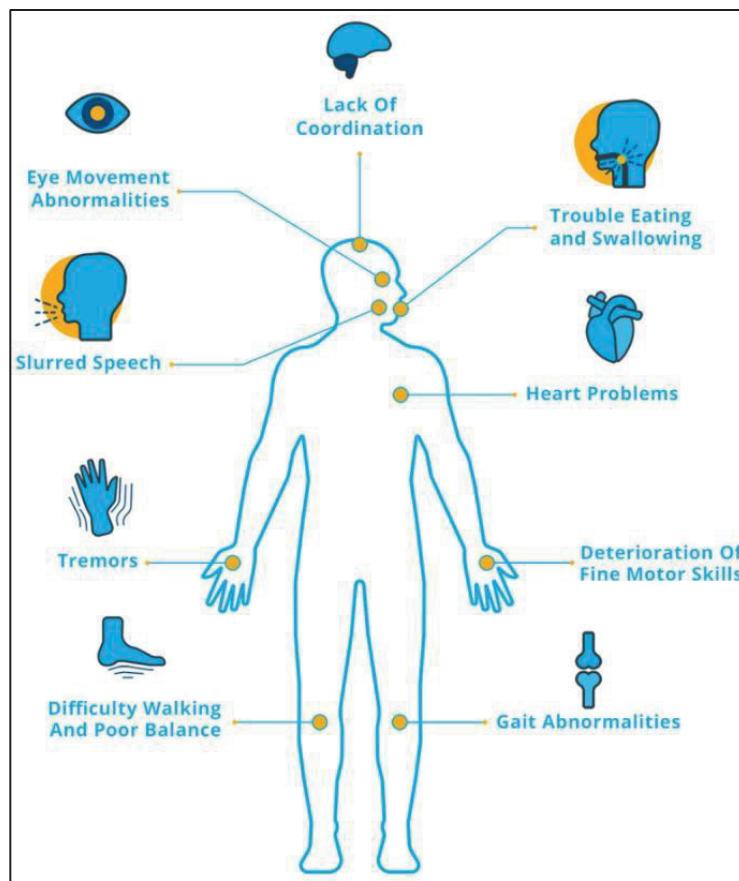


Figure 1.3 Différents symptômes de l'AF  
Adaptée de <https://www.ataxia.org/what-is-ataxia/>

La spasticité est définie comme un contrôle sensorimoteur désordonné, résultant d'une lésion des motoneurones supérieurs et se traduisant par une activation involontaire intermittente ou soutenue des muscles, ce qui se manifeste chez les patients atteints de l'AF par des contractions musculaires involontaires, des spasmes, une faiblesse et des contractures, impactant significativement la fonction des mains. En conséquence, les activités de tous les jours sont difficiles à effectuer chez un patient ataxique. Corben et al. (2019) a abordé le sujet, ayant comme objectif de documenter la prévalence et la distribution de la spasticité, la faiblesse et la contracture des mains chez un patient avec l'AF et les corrélérer avec les marqueurs cliniques de la sévérité de la maladie et les limitations des activités de tous les jours, tous mesurés par la mesure de l'indépendance fonctionnelle.



Figure 1.4 Exemple d'hyperextension chez les patients atteints d'AF  
Adaptée de Corben et al. (2019)

Parmi les patients dans l'étude, 94,7% avait de l'hyperextension (30 degrés) dans au moins une articulation métacarpo-phalangienne se retrouvant sur la main dominante. Tous les patients avaient de l'hyperextension (30 degrés) dans au moins une articulation métacarpo-phalangienne (habituellement le cinquième) se retrouvant sur la main non dominante. Parmi les mêmes patients, 68% ont démontré de la spasticité en flexion du poignet de la main dominante et 89% ont aussi démontré de la spasticité en flexion du poignet de la main non dominante. Finalement, 38,1% des individus avaient une contracture de flexion des articulations interphalangiennes proximales (habituellement le petit doigt) dans les deux mains.

Corben et al. (2019) confirme l'importance cruciale des membres supérieurs dans le maintien de l'autonomie des patients atteints d'AF. La quantification précise de la sévérité de la maladie est essentielle pour déterminer les interventions thérapeutiques les plus appropriées afin de minimiser les effets débilitants de l'AF, tels que la spasticité, la faiblesse et la contracture.

La mesure précise de la sévérité de l'AF est d'une grande importance pour plusieurs raisons. Par exemple, elle permet d'évaluer l'efficacité d'une intervention ou d'un traitement (tel que l'Omaveloxolone), ce qui est crucial pour confirmer l'efficacité à long terme de cette intervention. Aussi, elle est nécessaire pour obtenir un remboursement par les assurances ou le système public du Québec. Étant donné l'évolution lente de l'AF, avec peu de changements

observables sur une ou deux années (la durée habituelle des essais cliniques), des mesures précises sont d'autant plus importantes. En l'absence de marqueurs biologiques de la maladie, ces mesures sont d'autant plus cruciales.

### 1.1.1 Anomalies oculaires

Dans l'AF, les anomalies oculaires sont fréquemment observées et résultent souvent d'une instabilité de fixation ou d'un défaut de poursuite d'une cible lente. Avant d'aborder ces anomalies, il est essentiel de comprendre les mécanismes normaux de la vision. La fixation est le maintien du regard sur un objet statique, permettant une perception visuelle claire et stable. C'est un processus actif qui implique des ajustements constants pour contrer les mouvements involontaires de l'œil. La poursuite est la capacité de suivre une cible en mouvement avec les yeux, ce qui permet de maintenir l'image de l'objet en mouvement sur la fovéa, la zone de la rétine où la vision est la plus précise. Les saccades sont des mouvements oculaires rapides et soudains qui changent le point de fixation d'un objet à un autre. Ces mouvements sont cruciaux pour explorer l'environnement visuel et lire.

Les problèmes les plus courants observés dans l'AF incluent les square wave jerks (SWJ), qui sont de petites saccades involontaires qui perturbent la fixation. Le flutter oculaire se réfère à des oscillations rapides des yeux lorsqu'ils tentent de fixer une cible. La dysmétrie saccadique fait référence à des saccades qui dépassent ou ne parviennent pas à atteindre la cible, nécessitant des corrections fréquentes. Enfin, le nystagmus est un mouvement rythmique involontaire des yeux, souvent horizontal, qui peut survenir lors de la fixation ou de la poursuite d'une cible (Hocking et al., 2010).

#### 1.1.1.1 Flutter oculaire

Le flutter oculaire est défini comme des saccades uniquement horizontales et rapides, entre 10 et 15 Hz, sans intervalle intersaccadique. Le flutter oculaire peut être déclenché en position neutre ou après une saccade de refixation. Ce problème provient de troubles causés par le tronc cérébral et le cervelet. Un autre problème qui est similaire au flutter oculaire est l'opsoclonie,

qui se définit comme des saccades horizontales et aussi verticales, plus chaotique et autant rapide que le flutter oculaire. La littérature spécifie uniquement que le flutter oculaire a été détecté pour les patients atteints d'AF.

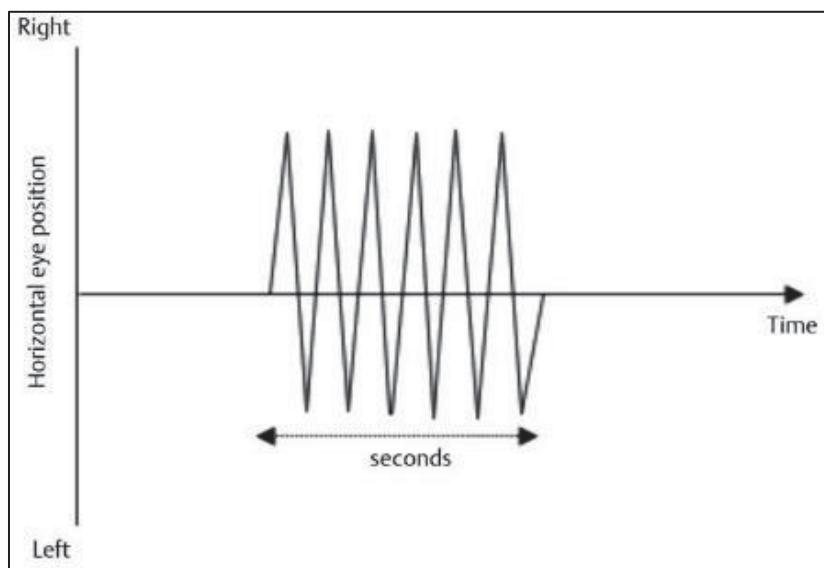


Figure 1.5 Mouvement d'un flutter oculaire

Adaptée de <https://neuro-ophthalmology.stanford.edu/2020/04/neuro-ophthalmology-illustrated-16-nystagmus-and-other-ocular-oscillations-3/>

### 1.1.1.2 Nystagmus

Le nystagmus est défini comme une oscillation rythmique involontaire des yeux. La fréquence à laquelle les images passent dans la rétine rapidement mène à une détérioration de l'acuité et de la sensibilité des yeux à cause de la détérioration de la vision fovéale. L'amplitude et la fréquence du nystagmus est à son maximum lorsque le patient regarde aux extrémités gauche/droite ou vers le haut et le bas. Les mouvements de nystagmus sont très variables.

Différentes caractéristiques les définissent :

- Nystagmus de secousse : Secousse rapide suivie d'une phase lente. La direction du nystagmus est définie par la phase rapide de la secousse. La phase lente peut avoir des vitesses d'accélération ou de décélération.
- Nystagmus pendulaire : Oscillation sinusoïdale sans phase rapide

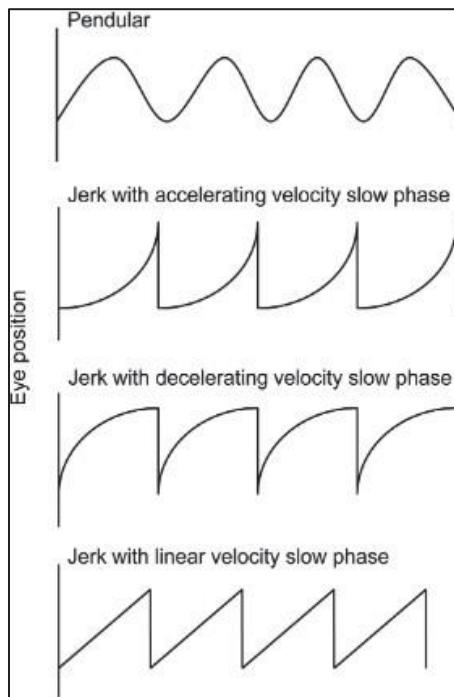


Figure 1.6 Mouvement différents de nystagmus  
Adaptée de Papageorgiou et al. (2014)

#### 1.1.1.3 Dysmétrie saccadique

La dysmétrie saccadique se traduit comme un échec répétable de mouvements oculaires saccadés pour atterrir sur une cible. L'erreur peut être un dépassement, un sous-dépassement ou une erreur de direction de saccade. Lors de l'erreur, les yeux ne sont pas symétriques, c'est-à-dire qu'un œil peut atteindre la cible tandis que l'autre œil effectue un dépassement ou un sous-dépassement de la cible.

#### 1.1.1.4 Saccades

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides qui déplacent le regard d'une cible à une autre. Les saccades en soi ne sont pas des mouvements anormaux oculaires, cependant

leurs caractéristiques selon une tâche donnée peuvent discriminer des patients atteints d'AF de personnes saines. Maudoux et al. (2020) a démontré que les saccades dysmétriques étaient fréquentes dans leur étude comprenant 42 patients atteints d'AF. L'évaluation clinique des saccades retrouvait des saccades hypermétriques (dépasser une cible à atteindre) chez 76 % des patients. Cinq de ceux qui avaient des saccades hypermétriques avaient également des saccades hypométriques (sous-dépassement de la cible).

Les valeurs qui définissent les saccades varient selon les études, bien qu'elles restent assez semblables. Larsson et al. (2013) quantifie une saccade comme déplacement des yeux très élevée avec des vitesses typiques allant de 30 à 500 °/s et des durées variant de 30 à 80 millisecondes. Termsarasab et al. (2015) caractérise une saccade comme un mouvement oculaire atteignant jusqu'à environ 500 °/s et sont de très courte durée, généralement inférieure à 100 millisecondes. Finalement, Salvucci et al. (2000) spécifie que l'algorithme « Velocity-Threshold Identification » quantifie la saccade comme un mouvement d'au moins 300 °/s, bien que cette valeur peut être changé selon la nature de l'étude.

#### **1.1.1.5 Square Wave Jerks**

Les SWJ sont les anomalies oculaires les plus courantes chez les patients AF. Les mouvements sont initiés par un mouvement rapide de l'œil loin de la position désirée du regard. Plusieurs définitions existent pour définir ce que sont des SWJ.

Abel et al., (1984) qualifie les SWJ comme deux répétitions d'un même mouvement, défini par les yeux qui effectuent une saccade hors cible vers la gauche, retournent vers la cible après une latence d'environ 250 millisecondes et l'amplitude mesurée allait de 2 à 5 degrés. La fréquence des SWJ dépassaient parfois 100 par minute. Salman et al. (2008) quantifie l'amplitude des SWJ en tant qu'une moyenne située entre 0.5 et 3 degrés, pouvant atteindre les 10 degrés. Dans le domaine de l'ophtalmologie, lorsque les SWJ dépassent 5 degrés, ceux-ci sont qualifiés comme étant des oscillations macro-saccadiques. Les SWJ peuvent être identifiés en demandant aux patients de maintenir leur regard sur un objet statique pour une

durée de 10 à 30 secondes (Phokaewvarangku et al., 2019). La vitesse à laquelle les yeux peuvent effectuer leur saccade pouvait dépasser les 10 degrés par seconde (Anagnostou et al., 2020). Bien que l'occurrence de SWJ soit normale chez les personnes saines, des larges (plus que 5 degrés) et fréquents (plus que 16 par minute durant une fixation ou plus que 20 par minute dans la noirceur) SWJ est indicatif d'un dérèglement neurologique (Phokaewvarangku et al., 2019).

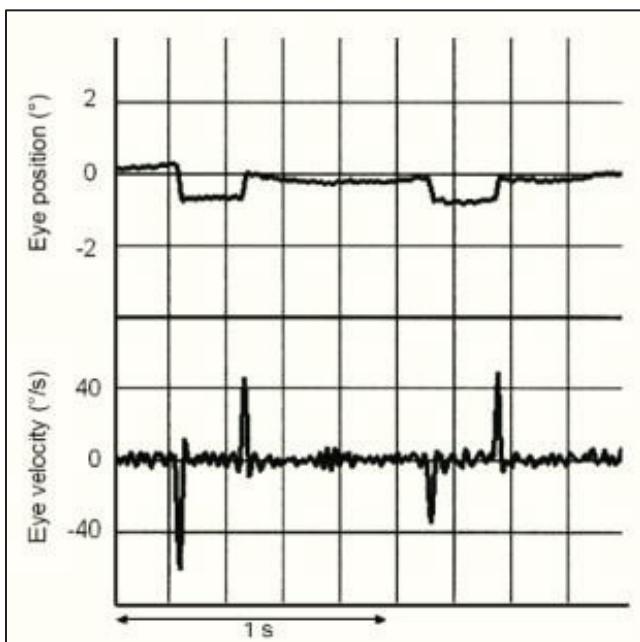


Figure 1.7 Représentation d'un SWJ  
Adaptée de Salman et al. (2008)

### 1.1.2 Échelles de l'AF

Différentes échelles existent pour quantifier l'évolution de la maladie chez un patient. Étant donné que l'AF est une maladie rare et que les coûts reliés aux essais cliniques sont élevés, des outils pour mesurer la sévérité de la maladie ont été développés pour qu'ils soient efficaces avec le moins de patients possibles. Les symptômes pouvant être testés dans l'AF inclus l'évaluation d'atteintes neurologiques générales et les atteintes neurologiques plus spécifiques, telles que la dégradation oculomotrice, le trouble de la parole et les problèmes auditaires (Delatycki, 2009). Le patient est noté sur différents aspects, le tout est ensuite additionné pour

donner une note globale. Les échelles d'évaluation de la maladie demandent la présence d'un expert dans le domaine pour évaluer le patient. Ce qui est mesuré peut parfois amener des erreurs de type I et type II. Le FARS et le ICARS sont les deux principaux outils d'évaluation pour les patients atteints de l'AF. Une autre échelle couramment utilisée est le SARA. Chaque outil mentionné a un système de pointage différent et un pointage plus élevé signifie que la maladie est avancée.

### 1.1.2.1 ICARS

Le ICARS a été développé par un comité de la Fédération Mondiale de Neurologie en tant qu'outil à utiliser pour les essais cliniques pour l'ataxie cérébelleuse (Trouillas et al., 1997). L'outil a un total de 100 points, contenant 19 objets d'évaluation divers et est séparé en 4 sous-parties :

- Posture et perturbations de démarche (34 points)
- Fonctions cinétiques (52 points)
- Troubles de la parole (8 points)
- Troubles oculomoteurs (6 points)

ICARS total score		/100
ICARS subscores	Individual scores	
Oculomotor	nystagmus	/3
	pursuit	/2
	dysmetria	/1
Speech	fluency	/4
	clarity	/4
Kinetic	knee-tibia	/8
	tremor heel-to-knee	/4
	finger-to-nose	/16
	finger-finger	/8
	pro-supination	/8
	Spiral	/8
Postural	walking capacities	/8
	gait speed	/4
	standing capacities	/6
	spread of feet	/4
	body sway – feet together	/8
	sitting position	/4

Figure 1.8 Échelle de ICARS  
Adaptée de Bier et al. (2003)

Le ICARS a été la première échelle développée pour quantifier le niveau de déficience chez les patients atteints d'ataxie cérébelleuse. Avec le temps, certains problèmes ont été identifiés, tels que des redondances dans les éléments d'évaluation et une structuration discutable des sous-échelles (Rummey et al., 2022). Ces problèmes ont conduit à une diminution de son utilisation dans les grandes études. Malgré sa diminution d'utilisation, le ICARS conserve une importance historique car il a été la première échelle de ce type.

### 1.1.2.2 FARS

Le FARS a été développé par le Groupe d'Ataxie Coopératif. L'outil a un pointage maximal 125 points. Sa variation, le mFARS, a un pointage maximal de 93. Le mFARS exclue la partie du système nerveux périphérique du FARS. L'échelle de base (FARS) contient 6 sous-score :

- Bulbaire (11 points)
- Coordination des membres supérieurs (36 points)

- Coordination des membres inférieurs (16 points)
- Système nerveux périphérique (26 points)
- Stabilité verticale (36 points)

FARSn (N = 125)	mFARS (N = 93)
A1** (3) Facial atrophy A2** (3) Tongue atrophy	A3 (2) Cough A4 (3) Speech
B1 (3+3) Finger-finger B2 (4+4) Nose-finger B3 (4+4) Dysmetria	B4 (3+3) Rapid movements B5 (4+4) Finger taps
C1 (4+4) Heel-shin slide C2 (4+4) Heel-shin tap	Upper limb coordination (36)
D1 (2+2) Muscle atrophy D2 (5+5) Musc. weakness D3 (2+2) Vibratory sense	Lower limb coordination (16)
D4 (2+2) Position sense D5 (2+2) Deep tendon reflexes	Peripheral nervous system (26)
E1 (4) Sitting position E2A (4) Stance feet apart E2B (4) With eyes closed E3A (4) Stance, feet together. E3B (4) With eyes closed	E4 (4) Tandem stance E5 (4) Stance, dom. foot E6 (3) Tandem walk E7 (5) Gait
	Upright stability (36)
	Upright stability (36)

Figure 1.9 Échelle de FARS  
Adaptée de Rummey et al. (2019)

Le FARS, et sa version modifiée mFARS, sont des échelles plus détaillées avec 18 éléments d'évaluation (7 bilatéraux) regroupés en 4 sous-composants. Ils sont utilisés comme mesure de résultat principal dans la plupart des études cliniques contemporaines sur L'AF. Le mFARS, en particulier, a été reconnu pour ses fonctionnalités améliorées par rapport au FARS complet (Rummey et al., 2019). Certains problèmes ont été mis en évidence avec l'utilisation du mFARS chez les populations pédiatriques, en particulier avec le sous-score des membres inférieurs (FARS E) (Rummey et al., 2019). Une variabilité accrue, une homogénéité limitée entre les sous-groupes d'étude et des effets potentiels d'apprentissage peuvent limiter

l'application du mFARS dans les essais cliniques pédiatriques. Un effet plafond peut aussi apparaître lorsque le patient AF n'est plus ambulant. Le mFARS est maintenant plus largement utilisé que le FARS original.

### 1.1.2.3 SARA

Le SARA a été développé spécifiquement pour mesurer la sévérité de la maladie. Cette échelle fut premièrement utilisée et validée par des personnes avec l'ataxie cérébelleuse autosomique dominante et des individus avec l'ataxie qui n'est pas attribuable à une cause génétique. L'échelle comprend 4 aspects qui évaluent précisément la démarche, la posture, la position assise et la parole. Les 4 autres aspects se concentrent sur la fonction cinétique des membres. L'échelle a un pointage maximal de 40 points.

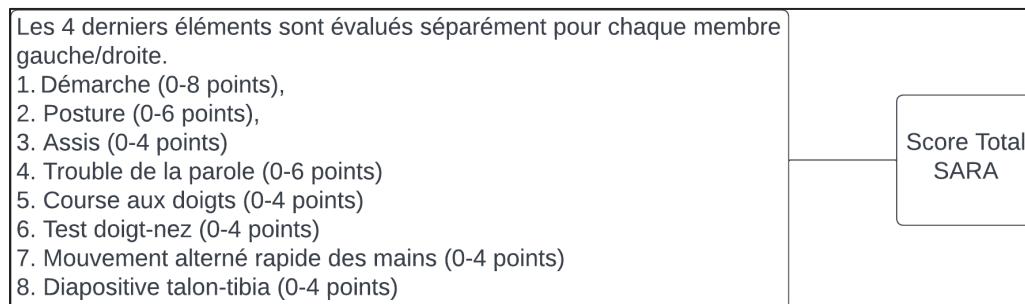


Figure 1.10 Échelle de SARA

Le SARA est une échelle compacte et gérable qui met l'accent sur une évaluation rapide. Elle est souvent préférée dans les études observationnelles et thérapeutiques. Elle peut être utilisée avec succès pour évaluer l'ataxie afférente, qui est la forme prédominante dans l'AF. Une limitation du SARA est qu'il n'inclut pas d'évaluation oculomotrice. Le SARA est favorisé par les Européens pour l'évaluation et la notation des patients atteints d'ataxie.

En résumé, même si l'ICARS a été le premier à être développé et couvre un large éventail de symptômes, son utilisation a diminué en raison de certains problèmes. FARS et sa version modifiée, mFARS, sont désormais plus couramment utilisés, notamment dans les études AF.

SARA, malgré sa limitation de ne pas inclure d'évaluation oculomotrice, est privilégié pour sa compacité et sa rapidité d'évaluation, notamment en Europe.

## **1.2 Mesures quantitatives d'AF**

Il vient un moment où les patients ataxiques ne peuvent plus faire usage de leurs jambes pour marcher et l'utilisation d'une chaise roulante est inévitable. Les échelles AF atteignent une limite lorsque les patients ne sont plus ambulants, car le sous-score pour les membres inférieurs aura un poids trop significatif sur le pointage final. Mesurer les effets de l'ataxie sur les membres supérieurs tout au long de la maladie est une proposition attrayante pour le domaine médical et les essais cliniques. Il existe plusieurs tests courants pour évaluer la fonction des membres supérieurs. Le 9HPT mesure la rapidité avec laquelle une personne peut placer et retirer des chevilles d'un plateau avec des trous. Le BBT évalue la dextérité en demandant à la personne de déplacer des blocs d'une boîte à une autre le plus rapidement possible. Ces tests sont fréquemment utilisés pour évaluer une myriade de maladies neurodégénératives, mais n'ont pas été développés pour l'AF spécifiquement.

### **1.2.1 AIM-S**

Corben et al. (2021) utilise l'outil « Ataxia Instrumented Measure-Spoon » (AIM-S) » qui mesure les mouvements des membres supérieurs chez les patients AF pendant l'alimentation. Ils ont mené une étude pour déterminer si le système AIM-S peut mesurer la détérioration des membres supérieurs causée par la progression de l'AF et pour effectuer une comparaison avec des mesures existantes qui évaluent la fonction des membres supérieurs.

Cette étude a évalué la fonction des membres supérieurs chez des patients AF à la première visite et en moyenne 48 semaines plus tard pour la deuxième visite. Les données sur les mesures des membres supérieurs des participants témoins ont été collectées à la première visite. Quarante participants (31 adultes, 9 enfants) atteints d'AF ont été recrutés. Dix patients sont revenus une semaine après les tests effectués à la première visite pour des tests répétés afin d'évaluer la fiabilité test-retest. De plus, 20 participants témoins (19 adultes, 1 enfant) ont

été inclus. La combinaison de caractéristiques (accélération et vitesse angulaire sur trois axes) qui mesurait le mieux la progression de la maladie a été présentée sous forme de score AIM-S. Ce score représentait les caractéristiques du mouvement généré par les individus atteints d'AF qui étaient les plus sensibles à la dégradation au fil du temps.

Corben et al. (2021) a démontré que le système AIM-S était capable de différencier les mouvements des personnes saines et des personnes ataxiques de manière statistiquement significative (Fig. 1.11). Plus important, le système AIM-S permet aussi d'évaluer la détérioration des membres supérieurs et donc la progression de la maladie de l'AF, et ce plus précisément que le 9HPT. Les caractéristiques spatiotemporelles du mouvement, telles que la fluidité, la longueur de la trajectoire, la durée et l'amplitude des mouvements, se sont révélées être les plus efficaces pour capturer les altérations du mouvement qui distinguent les patients AF des contrôles. Il y avait une forte corrélation entre le score AIM-S et le score mFARS ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,01$ ). De plus, le score AIM-S était modestement corrélé avec la durée de la maladie ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Le système AIM-S a des propriétés attrayantes pour les essais cliniques, est facile à administrer et peut être utilisé chez soi.

Une limitation importante à mentionner est la nature même de la tâche motrice, étant limité par l'outil en soi. Les caractéristiques capturées sont limitées par les mouvements produits d'un membre supérieur pour effectuer qu'une tâche quotidienne seulement. Il peut ne pas être en mesure d'évaluer précisément la fonction du membre supérieur dans d'autres contextes ou tâches. Bien que l'AIM-S ait pu capturer les changements de fonction des membres supérieurs à différents stades de gravité clinique, la taille de l'échantillon de cette étude n'a pas permis d'effectuer une sous-analyse liée à la performance à des moments critiques du parcours de la maladie. Une autre limitation était que l'effet de la fatigue sur les mouvements optimaux n'a pas été déterminé au moment de la collecte des données.

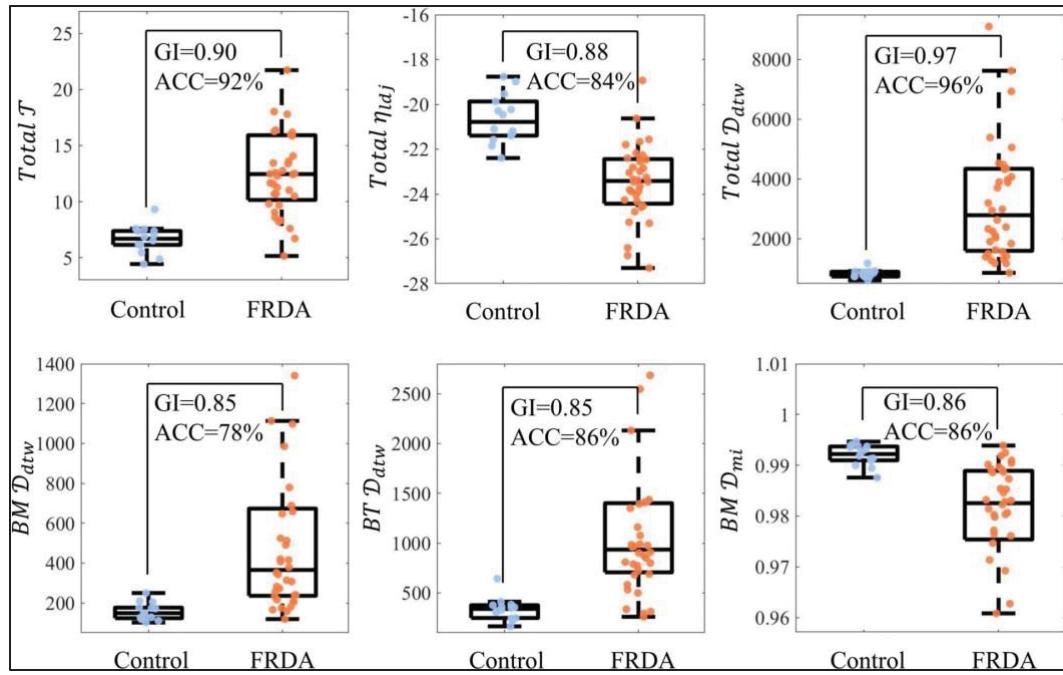


Figure 1.11 Boîtes à moustaches des 6 paramètres bien distincts ( $p < 0.001$ ) avec la précision moyenne obtenue à l'aide d'une validation croisée à 10 volets  
Adaptée de Nguyen et al (2020)

### 1.2.2 AIM-C

Krishna et al. (2021) aborde une méthode d'évaluation pour pouvoir évaluer un patient dont la marche est rendue impossible. L'étude demande aux patients d'effectuer une tâche très simple : prendre un verre, boire un contenu simulé et le déposer ensuite sur la table. Boire dans un verre implique l'utilisation de plusieurs fonctions motrices des membres supérieurs qui déterminent la qualité de la vie quotidienne d'un patient. Le but de cette étude était de développer une mesure objective des effets de l'ataxie sur les membres supérieurs.

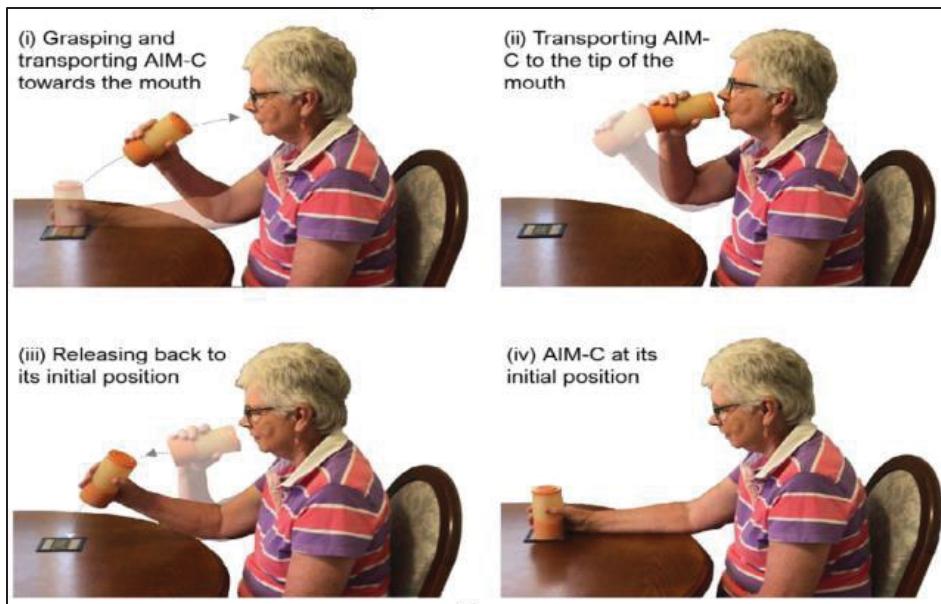


Figure 1.12 Patient qui effectue la tâche expérimentale de consommation simulée  
Adaptée de Krishna et al. (2021)

L'exécution d'atteindre, de saisir, de transporter et de relâcher le verre dans un mouvement continu englobe plusieurs autres tâches quotidiennes que les patients ont à effectuer. Les patients ataxiques ont de la difficulté à maintenir une force constante de saisie. Il est plausible de conclure qu'au fur et à mesure que l'ataxie s'aggrave, l'effort requis du patient pour exécuter la tâche augmente, donc ceci serait indicatif d'une détérioration des facultés du patient.

Le système est référencé comme le « Ataxia Instrumented Measurement Cup » (AIM-C) et est muni d'un enregistreur de données, d'un algorithme pour mesurer le tremblement et d'un pointage final de progression de la maladie. Le verre du AIM-C contient un Invensense MPU9250 (IMU), un capteur de pression et des capacités Wi-Fi sont intégrés à l'IMU qui permet la capture et la communication en temps réel des données cinétiques.

Les caractéristiques les plus importantes contribuant à la progression de la maladie ont été identifiées en se basant sur deux critères :

1. Le changement dans la valeur de la caractéristique à la deuxième visite par rapport à la première visite.

2. La signification statistique du changement de la première visite à la deuxième visite, évaluée par le test des rangs signés de Wilcoxon pour les paires appariées, car tous les ensembles de données n'étaient pas distribués normalement.

Les caractéristiques répondant à ces deux critères ont été sélectionnées comme étant les meilleures. La combinaison de ces caractéristiques a été utilisée pour générer un score représentant la progression globale de la maladie. Ceci a été réalisé à travers une analyse en composantes principales suivie d'une régression linéaire, désignée collectivement sous le terme de Régression sur les Composantes Principales.

Dix patients AF (âge moyen de  $37.05 \pm 12.23$ , comprenant 4 hommes et 6 femmes) ont participé à cette étude. Ils ont été évalués à deux moments distincts, séparés en moyenne par 24 semaines. Les mesures cinétiques et cinématiques ont montré une corrélation de 85% avec les évaluations cliniques établies chez les patients atteints de l'AF. Les données d'accélération ont des fortes corrélations significatives avec la plupart des échelles cliniques. Krishna et al., (2021) conclut donc qu'il y a de l'information pertinente dans les données cinétiques extraites par le AIM-C, en particulier dans l'évaluation de la progression de la maladie. Une limitation évidente de l'étude est que celle-ci a été effectuée avec peu de participants. Ceci est un problème auquel la plupart des méthodes devront faire face, étant donné de la rareté de la maladie.

Les gyroscopes et accéléromètres utilisés dans les mesures cliniques doivent être extrêmement précis et sensibles. Leur précision dépend d'une calibration régulière, qui peut être affectée par l'environnement. Avec le temps, leur performance peut diminuer à cause de l'usure (Passaro et al., 2017). Les données recueillies nécessitent une interprétation complexe pour refléter fidèlement les capacités du patient. Les actions mesurées doivent imiter la vie quotidienne pour que les résultats soient pertinents pour la qualité de vie du patient.

Cependant, ces outils se concentrent souvent sur les déficiences physiques et peuvent négliger d'autres aspects importants mesurés dans les divers échelles AF, tels que la dysarthrie ou les

anomalies oculaires, des éléments présents dans les échelles mFARS (sous-score bulbaire) et ICARS (sous-score oculomoteur) respectivement. Ces éléments, qui évoluent avec la maladie, sont essentiels à la qualité de vie mais ne sont pas toujours quantifiés par les tests qui évaluent principalement la fonction motrice. Les jeux sérieux ont un horizon plus large quant aux différents aspects qui peuvent être étudiés pour quantifier la progression de l'AF (Tao et al., 2021).

### 1.2.3 Jeu sérieux

Bonnechère et al. (2018) a effectué des tests avec un jeu sérieux pour l'évaluation des membres supérieurs, spécifiquement pour les patients atteints d'AF. Le jeu sérieux est référencé comme le « Wipe Out » game. Le joueur a comme tâche de nettoyer virtuellement un écran rempli de brume avec un linge. Les déplacements étaient captés par le senseur de la Kinect. Ce produit a été développé par Microsoft et utilise une série de capteurs pour capturer des mouvements en trois dimensions. Elle est équipée de trois types de capteurs principaux :

1. Caméra infrarouge (IR) : Elle examine les points de lumière pour créer une carte de profondeur, permettant de cartographier une zone et les personnes qui s'y trouvent en trois dimensions.
2. La caméra RVB traditionnelle produit une vidéo en couleur à une résolution de 640 × 480 pixels à 30 Hz, qui peut être combinée avec la carte de profondeur pour estimer la structure squelettique d'un joueur.
3. Quatre microphones qui permettent de déterminer la source des sons dans une pièce et peut être utilisé pour la commande vocale ou la communication.

Les patients AF (27) et les contrôles (43) étaient invités à rester debout devant l'écran et à jouer le jeu trois fois de suite. En moyenne, la durée nécessaire pour réaliser un essai était de 44 secondes. Le nombre de pixels nettoyés, c'est-à-dire les positions enregistrées par le senseur du linge virtuel sur l'écran, ont été comptabilisés dans le pointage final exprimé en

pourcentage. Plus le pointage de précision est élevé, meilleurs sont les résultats de performance.

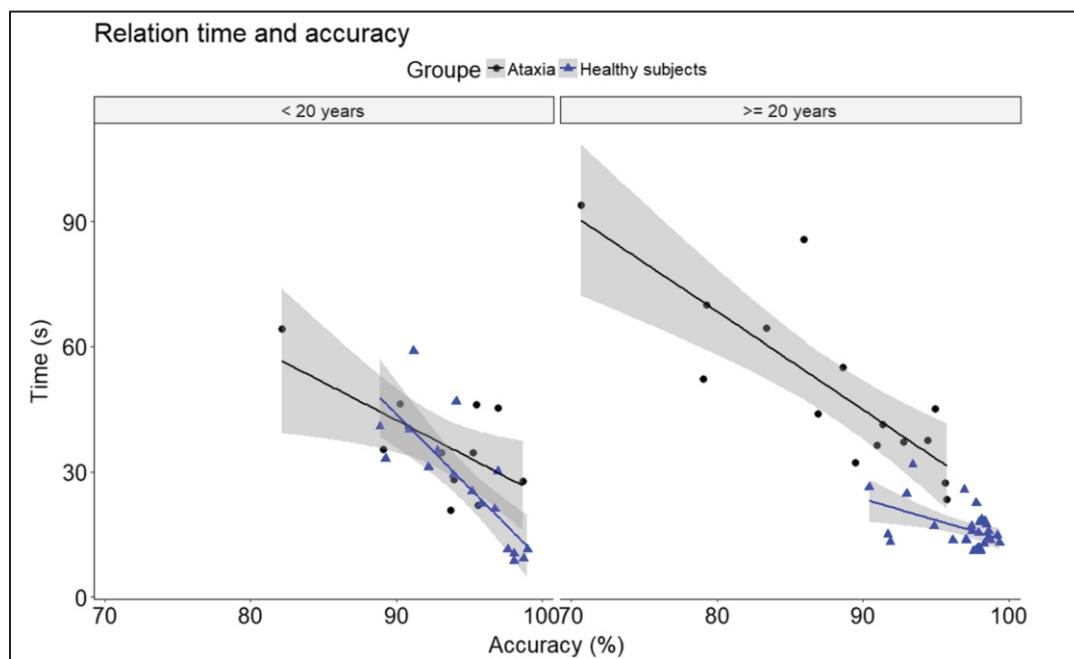


Figure 1.13 Nuages de points et régression linéaire pour la relation entre temps et précision en fonction de l'âge  
Adaptée de Bonnechère et al. (2018)

Des différences statistiquement significatives ont été obtenues pour la plupart des paramètres étudiés :

- Temps (s)
- Précision (%)
- Déplacement du poignet par rapport au tronc (cm)
- Dispersion de la trajectoire par rapport à la position moyenne (cm/s)

Bonnechère et al. (2018) a trouvé une corrélation Pearson significative entre la durée de la maladie et la diminution de vitesse pour effectuer la tâche ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,002$ ). De plus, la vitesse d'exécution avait une corrélation significative avec la précision ( $r = -0,67$ ,  $p = 0,001$ ). Pour les patients atteints d'AF spécifiquement, il y avait une corrélation plus forte ( $r = -0,87$ ,

$p < 0,001$ ) que pour les contrôles. Les résultats indiquent que le jeu sérieux capture relativement bien les déficiences motrices que les patients atteints d'AF présentent. Les résultats montrent aussi qu'il est possible d'évaluer la progression de la maladie lors de réhabilitation thérapeutique utilisant un jeu ou la RV. Une des limitations de cette étude est que les patients ont seulement effectué une session de jeu, étant donné que ceux-ci venaient à l'hôpital une fois par année.

La technologie Kinect, bien qu'innovante, présente certaines limitations qui peuvent affecter son utilisation dans l'évaluation précise de l'AF. Parmi ces limitations, on note une précision qui varie de modérée à excellente selon la dimension du mouvement, la région du corps et la tâche motrice spécifique (Bertram et al., 2023). De plus, la Kinect souffre de bruit élevé, d'une portée limitée et d'un champ de vision restreint (Jalobeanu et al., 2015), ce qui peut limiter son application dans des environnements plus vastes ou pour des mouvements complexes.

D'autre part, les outils AIM-S et AIM-C, bien qu'utiles, ne fournissent pas une évaluation aussi complète et immersive que pourrait offrir la RV. Ces outils ne captent pas l'ensemble des défis moteurs et cognitifs auxquels sont confrontés les patients atteints d'AF au quotidien.

La RV permet de créer des environnements virtuels contrôlés qui peuvent simuler avec précision une variété de scénarios de la vie réelle, offrant ainsi une mesure plus objective et sensible de la sévérité de l'AF. La RV est également portable, peu coûteuse et de plus en plus accessible, ce qui la rend idéale pour une utilisation en clinique et à domicile. De plus, la RV engage les patients de manière plus significative, ce qui peut conduire à une meilleure conformité et à des données de meilleure qualité lors des évaluations.

### 1.3 Réalité virtuelle

Grâce aux récentes améliorations dans les systèmes commerciaux de RV, tels que les casques autonomes et les données de mouvement fiables provenant de leurs contrôleurs (Carnevale et al., 2022), de nombreux dispositifs sont peu coûteux, précis et portables. L'utilisation de la RV

a fait l'objet d'études approfondies pour l'évaluation et/ou la rééducation du contrôle moteur des membres supérieurs dans des troubles neuromusculaires tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC) (Domínguez-Téllez et al., 2020), la sclérose en plaques (Webster et al., 2021) et les lésions de la moelle épinière (De Miguel-Rubio et al., 2020).

Everard et al. (2022) aborde l'utilisation de la RV pour évaluer un patient à la suite d'un AVC. Environ 80% des patients présentent des déficiences des membres supérieurs telles que l'hémiparésie et des déficits sensoriels.

Comme mentionné plus tôt, le test de la boîte et des blocs (BBT) est l'un des outils les plus utilisés pour évaluer les personnes atteintes de neurodégénération. Le patient ayant souffert d'un AVC a de grandes chances de subir davantage de conséquences neurodégénératives. Le BBT est utile pour évaluer la dextérité manuelle unilatérale. Cet outil est composé d'une boîte divisée en deux par un séparateur en bois et de 150 petits cubes en bois d'un pouce. La tâche consiste à déplacer les cubes un par un d'un compartiment à l'autre avec la même main. Le pointage final est comptabilisé avec le nombre de cubes déplacés correctement vers le bon compartiment en moins de 60 secondes.

Pour répondre aux besoins de l'étude Everard et al. (2022) et de la demande grandissante de la télémédecine, le BBT a été adapté pour être fonctionnel dans la RV (BBT-RV). Le BBT-VR a été développé avec l'Oculus Quest et combine l'utilisation des contrôleurs pour capturer la dextérité des patients. Le calcul du pointage est objectif et automatiquement calculé à l'aide du système RV. Les participants ont été invités à effectuer la tâche en RV de la même manière que la tâche se ferait dans un environnement réel. Les positions tridimensionnelles et les rotations des contrôleurs ont été enregistrées (taux d'acquisition de 72 Hz) pour analyse.

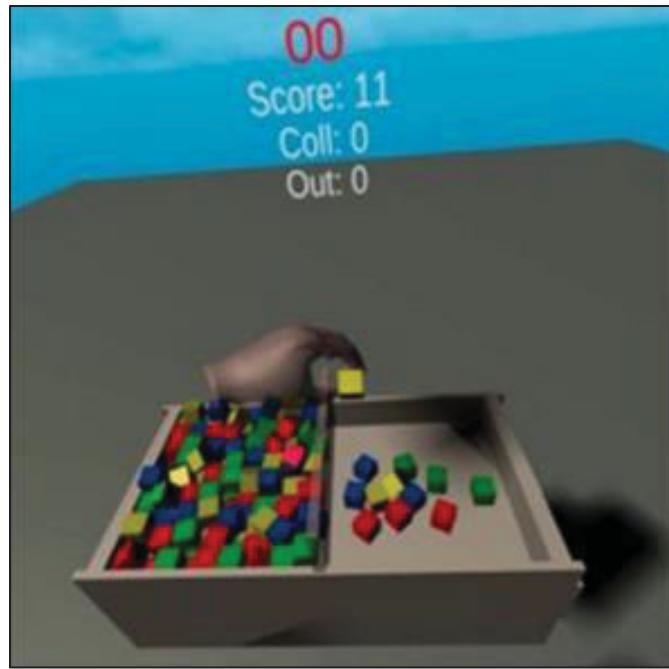


Figure 1.14 Version virtuelle immersive non commerciale du BBT  
Adaptée de Everard et al. (2022)

Les participants témoins et patients de l'étude ont trouvé que BBT-RV était très bien côté utilisabilité. Les résultats ont montré de fortes corrélations positives entre le BBT-RV et le BBT traditionnel chez les patients victimes AVC ( $R = 0,89$ ,  $p < 0,001$  pour la main affectée ;  $R = 0,76$ ,  $p < 0,001$  pour la main moins affectée) et chez les participants en bonne santé ( $R = 0,58$ ,  $p < 0,01$  pour la main dominante,  $R = 0,68$ ,  $p < 0,001$  pour la main non dominante), indiquant une bonne validité concurrente. De plus, le BBT-RV s'est révélé fiable sur la base de corrélations test-retest (coefficient de corrélation intraclasse  $> 0,8$ ,  $p < 0,001$ ). Ces résultats suggèrent que la RV est un outil valide et fiable pour évaluer la récupération motrice chez les patients victimes d'un AVC et pour évaluer la fonction des membres supérieurs.

### 1.3.1 Oculométrie

La capture de données concernant les mouvements des yeux est très précieuse pour le domaine médical et les essais cliniques, car l'oculométrie fournit un accès direct aux capacités motrices des yeux d'un patient AF d'une manière simple. Les coûts associés à l'étude des mouvements des yeux sont généralement élevés, dû à la complexité du matériel pour atteindre un haut taux

d'échantillonnage et une haute définition (Khorrami-Nejad et al., 2023). Les casques RV qui intègrent un oculomètre permettraient de réduire très considérablement ces coûts.

Avant d'utiliser l'oculométrie provenant de la RV, il est important de bien déterminer si la capture de mouvements des yeux est précise. Pastel et al. (2020) a répondu à la question concernant la précision de ces casques. Le but de cette étude était d'investiguer la précision du regard lorsque celle-ci est affectée par différents types de stimuli visuels et de scénarios (réalité vs. RV). Étant donné que la résolution en RV est beaucoup plus petite que celle de l'œil humain et qu'il y existe une latence considérable dans la RV, il serait normal de constater qu'il y a des différences considérables entre la réalité et la RV.

Pour les tests dans la réalité, le dispositif « Eye Tracking Glasses 2.0 » avec une résolution des senseurs de 1280x960 pixels par œil et la fréquence d'échantillonnage était de 60 Hz. Pour les tests en RV, un HTC VIVE muni d'un système intégré pour l'oculométrie a été utilisé. Le taux de rafraîchissement de l'image était de 90 Hz, avec un champ de vision de 110 degrés, muni d'une résolution de lentille de 1080×1200 pixels par œil.

Trois tâches ont été conçus pour comparer la précision entre la réalité et la RV :

- Stimulus statique apparaissant à 4 endroits différents : Aucune différence entre la réalité et la RV. La RV présente une meilleure précision de  $0.04^\circ$ , qui n'est pas assez significatif.
- Stimulus se déplaçant sur l'écran sous forme de boucle infinie : Une différence significative a été trouvée entre la réalité et la RV. La précision est nettement inférieure pour la RV, de l'ordre de  $2.72^\circ$ , comparé à la réalité de l'ordre de  $0.72^\circ$ .
- Stimulus statique présenté à différentes distances au centre de l'écran : Aucune différence a été trouvé entre les deux conditions à 1 mètre de distance. À partir de 2 mètres, une différence significative a été trouvé, la précision est moindre pour la réalité comparativement à la RV.

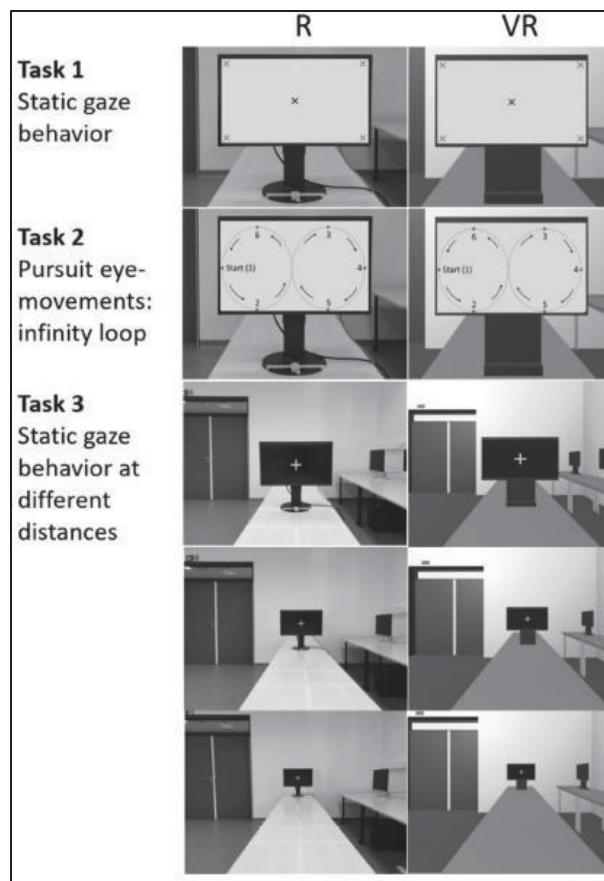


Figure 1.15 Tâches de l'expérience  
Adaptée de Pastel et al. (2020)

L'étude conclut que les résultats qui ressortent de la RV reflètent les valeurs réalistes pour l'utilisation dans la recherche fondamentale. Une limitation de cette étude est l'utilisation de lunettes pour tester la condition de réalité. Les lunettes peuvent être mal calibrées et faire en sorte que les résultats positifs de la RV soient exagérés.

Une partie de l'ensemble des compétences des neurologues est l'identification des anomalies des mouvements oculaires qui sont courants dans l'AF et peuvent être mises à l'évidence dans les tests cliniques (Rojas et al. 2020). Cependant, les cliniciens sont toujours sujets à l'erreur lorsqu'ils font des tests sans se baser sur des technologies pour les aider à identifier les anomalies. Le mouvement que le physicien peut effectuer pour déclencher une anomalie chez un patient peut être inadéquat et ces anomalies peuvent aussi être invisibles à l'œil nu. Pour contrer ces erreurs de diagnostic, l'étude de Orlosky et al. (2017) sur le Parkinson a implémenté

un système de RV portable pour assister les physiciens et les patients à diagnostiquer à distance les anomalies oculaires. Un ensemble de tâches a été développé en RV pour évoquer les anomalies oculaires évaluées normalement par les cliniciens. Le casque utilisé est le Oculus Rift DK2 et pour l'oculométrie, le Pupil Labs « Pupil development kit eye tracker » a été utilisé.

Habituellement, les cliniciens utilisent leur doigt, un crayon ou un objet avec un point sur lequel les patients peuvent se concentrer. Dans ce cas-ci, les tâches virtuelles s'occupent d'éliciter ces anomalies oculaires à distance, donc les médecins n'ont pas besoin d'être présents pour effectuer les tâches. Les mouvements oculaires sont enregistrés dans une vidéo que les cliniciens peuvent par la suite regarder et détecter par eux-mêmes les anomalies oculaires telles que les SWJ, les saccades anormales, etc. Pour assister le clinicien dans l'identification d'anomalies, les vidéos ont été mises en évidence de différentes manières afin de pouvoir identifier les anomalies les plus minimes.

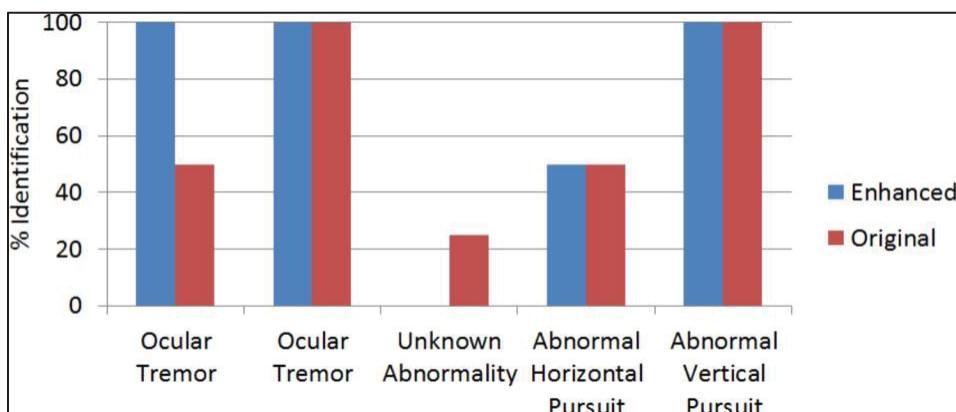


Figure 1.16 Graphique représentant le pourcentage d'identifications réussies pour chaque catégorie d'anomalies  
Adaptée de Orlosky et al. (2017)

Parmi toutes les vidéos de patients atteints de la maladie de Parkinson présentant des anomalies de probabilité élevée ou moyenne, au moins l'un des deux cliniciens participant à l'étude a pu identifier correctement chaque anomalie. Le tremblement oculaire et la poursuite verticale anormale ont été correctement identifiés par les deux médecins, tandis que la poursuite horizontale et d'autres anomalies ont été identifiées par au moins l'un d'entre eux.

La combinaison de visualisations vidéo avec la RV offre une meilleure méthode aux physiciens et aux chercheurs d'effectuer des observations par rapport aux yeux. Le placement de la caméra dans le casque RV et la lumière constante sont deux aspects à améliorer pour le système. Certains patients n'ont pas proprement porté le casque et les caméras, rendant les images complètement inutilisables par les cliniciens. Les résultats de Orlosky et al. (2017) démontrent qu'il est possible de développer des tâches virtuelles en RV pour évoquer les anomalies oculaires associées aux maladies neurodégénératives.

Aujourd'hui, les casques RV sont munis d'un système d'oculométrie assez développé pour analyser de manière fiable des données oculaires retirées du système. Le HTC VIVE Pro Eye est un des casques les plus populaires pour son système d'oculométrie. Imaoka et al., (2020) a analysé son utilisation et a démontré les possibilités de la RV et de l'oculométrie en analysant les mouvements oculaires saccadiques. Plusieurs environnements virtuels ont été développés et l'algorithme d'oculométrie a été implémenté directement dans l'engin de jeu vidéo Unity. L'outil de développement logiciel utilisé est le SRanipal, fournit par HTC Corporation.

Un des tests est le déclenchement de pro-saccade ainsi qu'anti-saccade, comportant deux phases :

1. Un cercle blanc apparaît au centre du champ visuel pendant 1 à 3.5 secondes avec une moyenne de temps de 1.5 secondes.
2. Un cercle rouge apparaît soit à gauche, soit à droite du cercle blanc pendant 1 seconde.

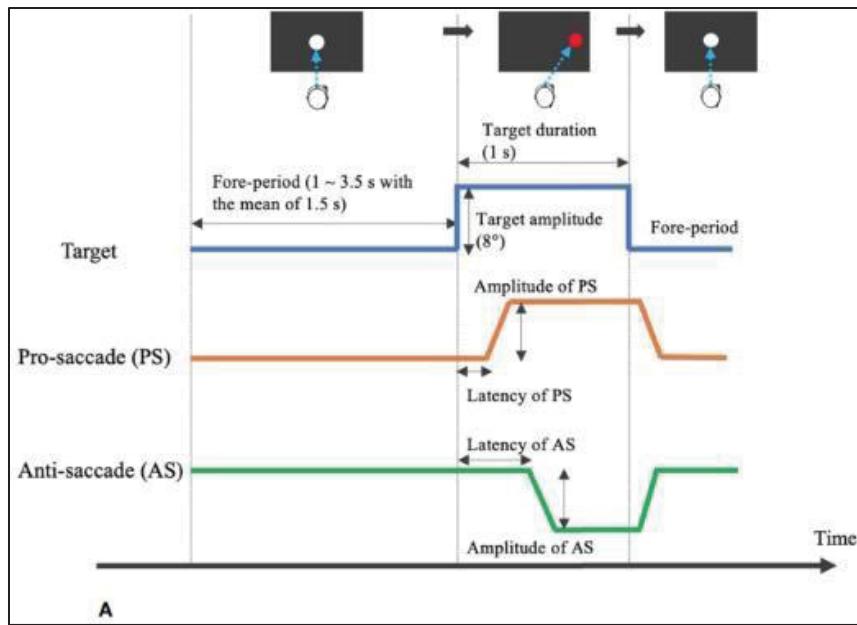


Figure 1.17 Protocole des tâches pro et anti-saccade par essai  
Adaptée de Imaoka et al. (2020)

Imaoka et al. (2020) a comparé ses résultats avec des études précédentes (Hopf et al., 2018 ; Seferlis et al., 2015 ; Bargary et al., 2017) qui ont investigué les mouvements oculaires saccadiques de populations saines à différents âges à l'aide d'un système d'évaluation basé sur différents dispositifs de captures de mouvements oculaires, allant de 220 Hz (Hopf et al., 2018) à 1000 Hz (Bargary et al., 2017). Même si les études à priori ont utilisé des protocoles de mesures différents, les statistiques descriptives ont démontré que les résultats de latence, de vitesse et de fréquence d'erreur étaient proches des résultats de Imaoka et al. (2020). Ceci semble donc indiquer que le HTC VIVE Pro Eye est un dispositif utile pour l'acquisition de données oculaires pour pouvoir identifier les mouvements oculaires saccadiques.

## CHAPITRE 2

### PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS

#### 2.1 Problématique

L'AF engendre une détérioration graduelle de la coordination des mouvements, de l'équilibre et de la posture. Bien que plusieurs échelles cliniques existent pour évaluer la sévérité de l'AF, celles-ci présentent rapidement des limites lorsque les patients perdent leur capacité de marche, nécessitant ainsi une évaluation semi-quantitative des déficiences par le jugement du clinicien, et dont certaines déficiences peuvent passer inaperçues. En effet, certaines échelles tel que le SARA présentent un inconvénient majeur en raison de leur effet plafond puisque la capacité de marcher a un poids prépondérant sur leur score final. Ainsi, les scores obtenus deviennent très élevés dès que les patients deviennent dépendants d'un fauteuil roulant pour leurs déplacements. Cette limitation à discriminer la progression de la maladie lorsqu'elle est avancée a pour conséquence de restreindre considérablement la participation aux essais cliniques des individus plus gravement affectés, même s'ils pourraient bénéficier d'un traitement.

De plus, l'évaluation des membres supérieurs nécessite souvent l'ajout de tests supplémentaires tels que le 9HPT et le BBT (Corben et al., 2009). Cependant, ces tests, ainsi que d'autres tâches motrices utilisées en clinique pour évaluer l'ataxie, ne sont quantifiés qu'en fonction du résultat obtenu (par exemple, le nombre de tentatives réussies ou la durée de la tâche). Pourtant, les caractéristiques du mouvement, telles que la fluidité, les tremblements et la trajectoire, pourraient permettre une meilleure discrimination de la capacité fonctionnelle. Comme mentionné dans (Corben et al., 2022), le manque de mesures acceptées pour mesurer la sévérité de l'AF continuent de présenter des défis, tel qu'est le cas pour d'autres maladies rares. Il est donc crucial d'envisager un éventail plus large de mesures pour mieux quantifier la sévérité de l'AF.

Malheureusement, le contexte de l'évaluation clinique ne permet pas l'utilisation de technologies de capture du mouvement qui sont généralement coûteuses et encombrantes. Étant donné que l'atteinte des membres supérieurs est associée à une perte de capacité fonctionnelle (Corben et al. 2019), il est essentiel de développer des outils fiables permettant d'évaluer précisément cette atteinte.

Par ailleurs, l'AF se caractérise également par une atteinte oculomotrice. Ainsi, les patients présentent des saccades oculaires avec une vitesse normale mais une latence augmentée (Fahey et al., 2008). Cette latence semble être corrélée à la sévérité de la maladie telle que mesurée par l'échelle FARS. L'atteinte oculaire se manifeste également par des anomalies de fixation telles que des mouvements oculaires brusques de type SWJ ainsi que des mouvements oculaires saccadés. À l'heure actuelle, ces anomalies oculaires ne sont pas intégrées à l'échelle FARS et le coût des dispositifs d'enregistrement des mouvements oculaires était jusqu'à récemment prohibitif, limitant ainsi leur adoption à grande échelle en milieu clinique.

## 2.2 Objectifs

Par conséquent, il est primordial de développer des outils plus objectifs pour compléter l'examen neurologique et permettre de distinguer les changements subtils de l'ataxie au fil du temps. Dans cette optique, l'objectif principal de ce projet est de concevoir et implémenter des outils précis en RV permettant de mesurer la progression de l'AF, en mettant l'accent spécifiquement sur la fonction des membres supérieurs et la motricité oculaire. Les sous-objectifs sont les suivants :

- OS1 : Développer des tâches en RV qui permettent :
  - L'évaluation de l'atteinte des membres supérieurs
  - L'évaluation des mouvements oculaires
- OS2 : Valider la faisabilité des tâches développés auprès de patients atteints d'AF
- OS3 : Valider l'utilité des mesures de ces tâches pour quantifier la sévérité d'AF

Le développement de ces tâches RV peut être réalisé en adaptant des tests cliniques existants à un environnement RV, tout en permettant la création de nouveaux tests originaux spécifiquement conçus pour cette plateforme.

### **2.3 Hypothèses**

Les hypothèses de recherche sont :

- H1 : Les patients atteints d'AF sont capables de réaliser les tâches en réalité virtuelle sans ressentir d'inconfort.
- H2 : Les mesures des tâches en RV diffèrent significativement les patients atteints d'AF des personnes en bonne santé.
- H3 : Les mesures des tâches en réalité virtuelle sont corrélées aux tests cliniques existants.



## **CHAPITRE 3**

### **MÉTHODOLOGIE**

#### **3.1 Matériel/Logiciels**

Un environnement virtuel (EV) a été développé à l'aide du moteur de jeu Unity (v. 2021.3.5f1) divisé en plusieurs scènes représenté par chaque tâche et divisé en 2 phases (tâches motrices et tâches oculomotrices). Des personnages virtuels ont été générés à l'aide de l'outil open source MakeHuman et ont été animés à l'aide de l'outil d'animation de cinématique inverse FinalIK (RootMotion, v.1.9). MongoDB (v. 5.0) a été utilisé pour enregistrer les différentes métriques de chaque tâche. Le casque de RV Meta Quest 2 (MQ2) a été utilisé pour visualiser l'EV dans la première phase des tâches, et les tâches ont été effectuées à l'aide des contrôleurs MQ2, qui ont une fréquence d'échantillonnage maximale de 60 Hz. Pour la deuxième phase, les tâches oculomotrices ont été réalisées à l'aide du casque HTC VIVE Pro Eye, qui a une fréquence d'échantillonnage maximale de 120 Hz, et les contrôleurs n'ont pas été utilisés pour ces tâches. Les contrôleurs MQ2 ont été jugés plus appropriés que les contrôleurs du HTC VIVE Pro Eye en termes d'ergonomie pour leur manipulation lors de tâches RV. La librairie SRanipal (v. 1.3.1.1) a été utilisé pour l'extraction des données oculaires.

L'exécution de l'EV a été effectuée sur un ordinateur portable (Intel Core i7- 10750H, GeForce RTX2060, 16 Go de RAM) connecté au MQ2 à l'aide d'un câble Quest Link. Cependant, l'EV peut être exécuté sans fil sur le MQ2 et le HTC VIVE Pro Eye. MATLAB R2021b a été utilisé comme logiciel d'analyse des données.

#### **3.2 Tâches développées**

Le système développé se compose d'un EV 3D immersif dans lequel l'utilisateur se voit présenter différentes tâches motrices inspirées de celles réalisées lors d'une évaluation clinique traditionnelle. Les tâches sont sélectionnées en fonction de leur faisabilité pour la virtualisation 3D et de leur aptitude à être mesurées de manière plus quantitative que dans un contexte

clinique, en utilisant la technologie RV. Toutes les tâches se déroulent dans une grande salle ressemblant à une salle de classe, avec un écran de projection sur le mur face à l'utilisateur, utilisé pour afficher des instructions vidéo sur les tâches (Fig. 3.1).

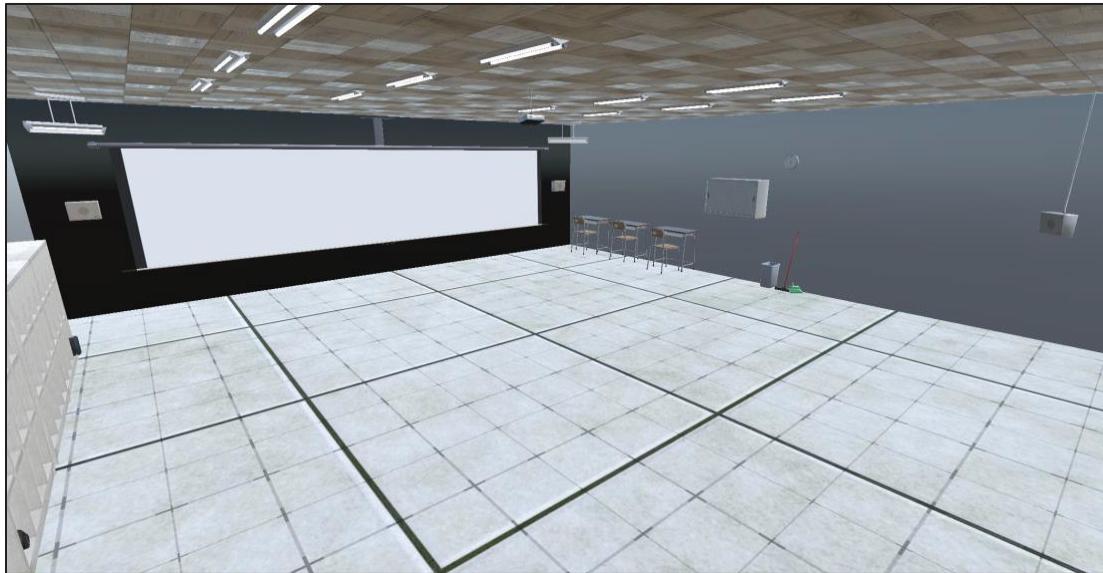


Figure 3.1 Démonstration de la scène vide

Les utilisateurs sont assis physiquement et visualisent l'EV à la première personne d'une personne assise. Selon la tâche, ils peuvent voir uniquement leurs mains ou l'ensemble de leurs membres supérieurs. Un total de 5 tâches utilise le MQ2 pour l'évaluation des membres supérieurs, la proprioception et pallesthésie, l'acuité visuelle et l'AN/AD. En revanche, 3 tâches utilisent le HTC VIVE Pro Eye pour la détection d'anomalies oculaires. Une calibration de la distance inter-pupillaire est effectuée pour les deux casques RV pour chaque participant, ainsi que la calibration de l'oculométrie pour le HTC VIVE Pro Eye.

Tableau 3.1 Liste des tâches catégorisées selon le type (motrices ou oculaires)

Tâches motrices	Tâches oculaires
Versement d'un liquide	Fixation
Doigt-nez	Suivi de la cible
Suivi du doigt	Multiple cibles
Rythme	
Panneau perforé vertical	

### 3.2.1 Versement d'un liquide

La tâche consiste à verser de l'eau d'un récipient à un autre, avec pour objectif principal d'évaluer la précision de l'utilisateur (la quantité d'eau versée dans le récipient) et le tremblement pendant le processus de versement. Cette tâche revêt une importance particulière dans l'évaluation des troubles moteurs chez les patients atteints d'AF, qui présentent une capacité sérieusement compromise à effectuer des tâches courantes (Krishna et al., 2021; Nguyen et al., 2020). Une ligne rouge est affichée comme seuil pour verser le liquide dans le second récipient. Ce seuil paramétrable est fixé en tenant en compte la faisabilité de la tâche tout en ayant un niveau de difficulté minimale. L'utilisateur doit maintenir le récipient initial au-dessus de la ligne lors du versement pour assurer un alignement correct, ce qui est essentiel pour une évaluation précise des performances de l'utilisateur.

1. L'utilisateur prends le pichet contenant le liquide
2. L'utilisateur lève le verre en haut de la ligne rouge
3. L'utilisateur verse le liquide en direction du contenant

4. Le score s'incrémente lorsque le liquide entre dans le contenant
5. L'activité s'arrête lorsque qu'il n'y a plus de liquide dans le verre, un délai de 5 secondes s'active dès qu'il n'y a plus de liquide dans le verre

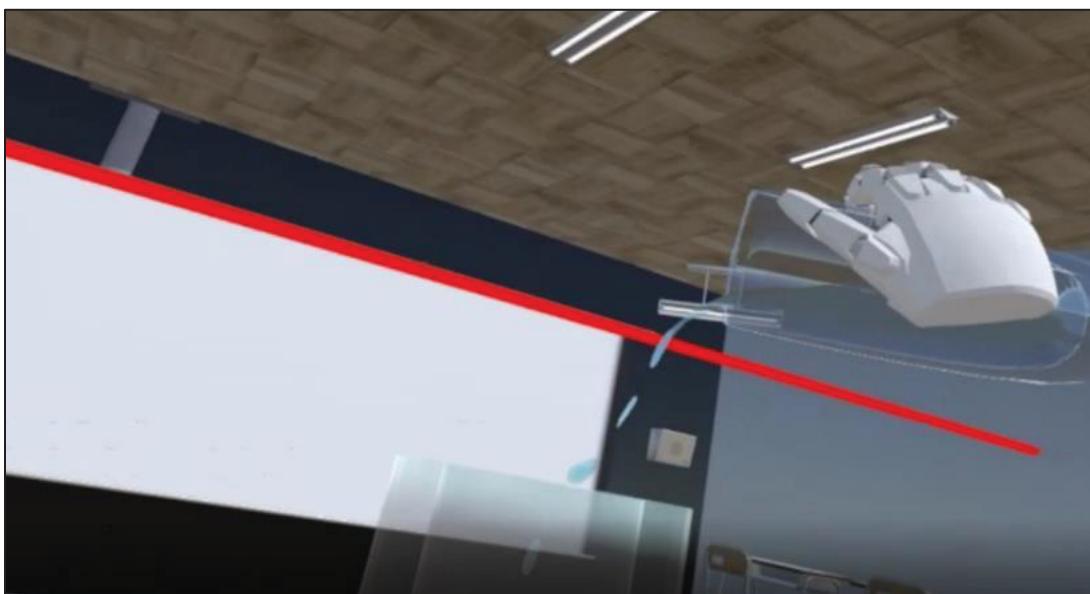


Figure 3.2 Démonstration du versement du liquide dans le contenant

### 3.2.2 Suivi du doigt

Cette tâche de suivi du doigt est similaire au test de dysmétrie utilisé dans l'évaluation clinique de la fonction motrice des membres supérieurs par mFARS. La tâche du mFARS demande au patient de tendre la main et toucher le bout de l'index du clinicien alors qu'il se déplace vers les quatre coins d'un carré imaginaire, faisant un aller-retour du menton du participant au doigt de l'examineur. Dans la tâche RV, un personnage virtuel joue le rôle du clinicien et déplace son doigt pointé à une vitesse constante entre un certain nombre de positions paramétrables différentes sur un plan invisible parallèle dans le plan frontal du participant. Le centre du plan invisible est positionné à une distance correspondant à 90% de la position de la main des utilisateurs lorsque leur bras est complètement tendu (une extension complète est effectuée au début de la tâche pour l'étalonner). Dans cette tâche, les utilisateurs peuvent voir leur bras et leur main virtuels, avec l'index pointé. Pour commencer la tâche, ils doivent positionner l'extrémité de leur index virtuel contre celle du clinicien, qui commence ensuite à se déplacer

vers la première cible (Fig. 3.3). Les utilisateurs doivent essayer de maintenir le contact avec le doigt du clinicien en suivant son mouvement. Lorsque le contact est perdu, le clinicien attend que l'utilisateur rétablisse le contact avant de poursuivre son mouvement.

1. L'avatar place son doigt devant l'utilisateur.
2. L'utilisateur pointe du doigt sur la cible établie par l'avatar.
3. L'avatar bouge son doigt dans une direction et s'arrête si le doigt de l'utilisateur sort de la zone de contact.
4. L'activité se termine lorsque l'utilisateur a effectué le nombre de positions paramétrisées.

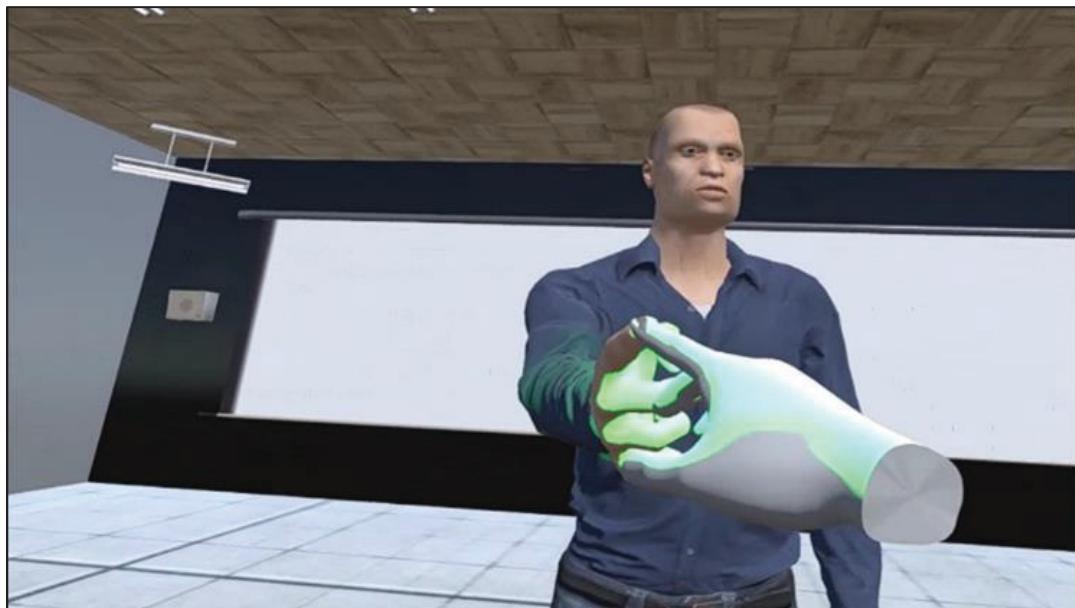


Figure 3.3 Démonstration du suivi du doigt de l'avatar

### 3.2.3 Doigt-nez

Le test du doigt-nez standardisé fait partie de l'évaluation mFARS, les écarts par rapport à la séquence prescrite de mouvements étant indicatifs d'une dysfonction motrice (Gagnon et al., 2004). L'implémentation virtuelle de la tâche est similaire au test physique, mais le nez est remplacé par une sphère rouge semi-transparente positionnée directement devant le visage de

l'utilisateur, à la hauteur du nez. Cette cible est utilisée car il n'est pas possible de voir son nez virtuel dans la réalité virtuelle immersive, car les objets très proches des yeux ne sont pas rendus (définis par le plan de coupure proche). Tout comme la tâche virtuelle de suivi du doigt, un personnage virtuel remplace le clinicien et les utilisateurs peuvent voir leur bras et leur main virtuels, avec l'index pointé. Le clinicien virtuel présente alors son index à une position aléatoire sur le même plan invisible décrit dans la tâche de suivi du doigt (l'étalonnage est répété au début de cette tâche). La tâche consiste à toucher le doigt du clinicien virtuel avec leur index virtuel, puis à amener leur index vers la sphère rouge qui remplace le nez (Fig. 3.4). Le clinicien virtuel déplace ensuite son index vers une autre position aléatoire sur le plan. Un essai se compose de d'un certain nombre de mouvements paramétrable d'aller-retour entre l'index du clinicien et la sphère rouge.

1. Le patient étire son bras et une mesure à 90% d'extension est prise
2. L'avatar place son doigt aléatoirement dans la zone indiquée
3. L'utilisateur touche le doigt et une sphère lumineuse apparaît à son nez.
4. L'utilisateur touche la sphère
5. Les étapes 2 à 4 sont répétées un nombre de fois prédéterminées et l'activité prend fin



Figure 3.4 Démonstration du nez représenté par la sphère rouge et l'avatar

### 3.2.4 Rythme

Le test de tapotement du doigt est une tâche d'évaluation quantitative couramment utilisée pour mesurer les performances motrices des membres supérieurs. La tâche de rythme implémentée dans cet EV est inspirée de ce test qui demande aux patients de tapoter leur index contre leur pouce tout en maintenant un rythme constant (différence de temps constante entre les tapotements successifs). Dans l'EV, les utilisateurs se font présenter une séquence de trois indicateurs visuels (barres) à intervalles de temps constants paramétrables (Fig. 3.5). Ils doivent appuyer sur la touche de déclenchement du contrôleur avec leur index lorsque chaque barre atteint une cible (similaire à la présentation des notes dans des jeux comme Guitar Hero) et continuer à tapoter en appuyant sur la touche de déclenchement selon un certain nombre de fois paramétrable sans guidage visuel et au même rythme imposé par les trois barres de départ.

1. Trois notes apparaissent et descendent verticalement
2. L'utilisateur doit peser sur la gâchette quand les notes et le médiateur sont alignés
3. L'utilisateur continue d'appuyer sur la gâchette au même rythme que les trois notes de départ ont produit.

4. L'activité prend fin lorsqu'il n'y a plus de notes « invisibles »

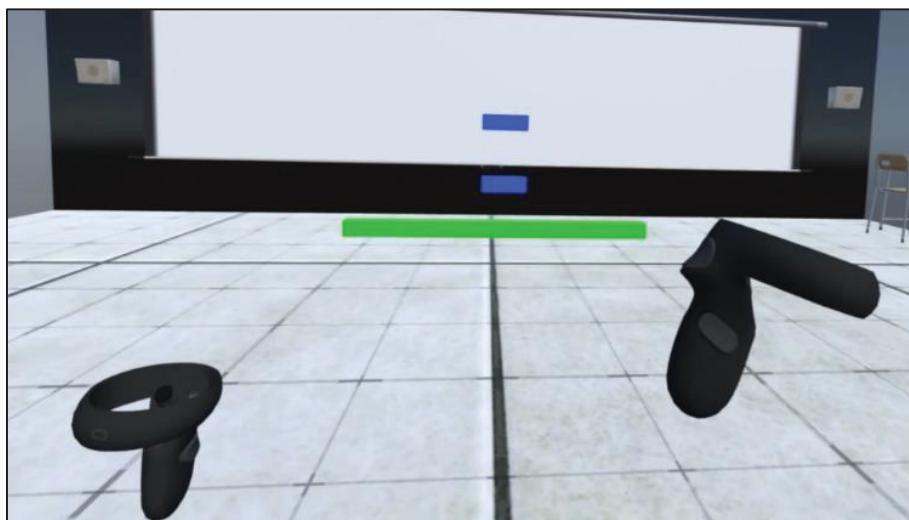


Figure 3.5 Démonstration des trois premières notes qui descendent verticalement

### 3.2.5 Panneau perforé vertical

La tâche du Panneau perforé vertical s'inspire du 9HPT, qui est couramment utilisée dans les évaluations cliniques en plus des échelles de notation (Corben et al., 2010). En RV, sans gants spécialisés dotés de capteurs intégrés, il est difficile de reproduire la tâche tout en manipulant de très petits objets avec les doigts. Dans la version implémentée, la tâche est présentée en orientation verticale (jugé plus facile que l'orientation horizontale pour placer des objets dans des trous), le tableau à broches est plus grand et les broches sont remplacées par des objets sphériques (Fig. 3.6). Pour placer correctement la sphère dans le tunnel cylindrique, l'utilisateur doit aligner la sphère avec l'ouverture et la pousser jusqu'au fond du cylindre tout en maintenant la sphère à l'intérieur de ce cylindre. La tâche résultante nécessite une plus grande amplitude de mouvement et un mouvement stable, mais moins de dextérité manuelle. Un essai consiste à placer neuf sphères dans les trous du panneau perforé, puis, une fois la tâche terminée, à remettre les sphères dans le récipient initial. Les utilisateurs ne voient que leur main pour cette tâche, qui est semi-transparente afin de ne pas réduire la visibilité du cylindre pendant le mouvement. La performance est mesurée par la durée d'un essai.

1. L'utilisateur prend une sphère et l'insère dans un trou
2. La première étape est répétée pour toutes les autres sphères
3. L'utilisateur retire les sphères des trous et les remet dans le contenant initial
4. La tâche prend fin lorsque toutes les sphères se retrouvent dans le contenant initial

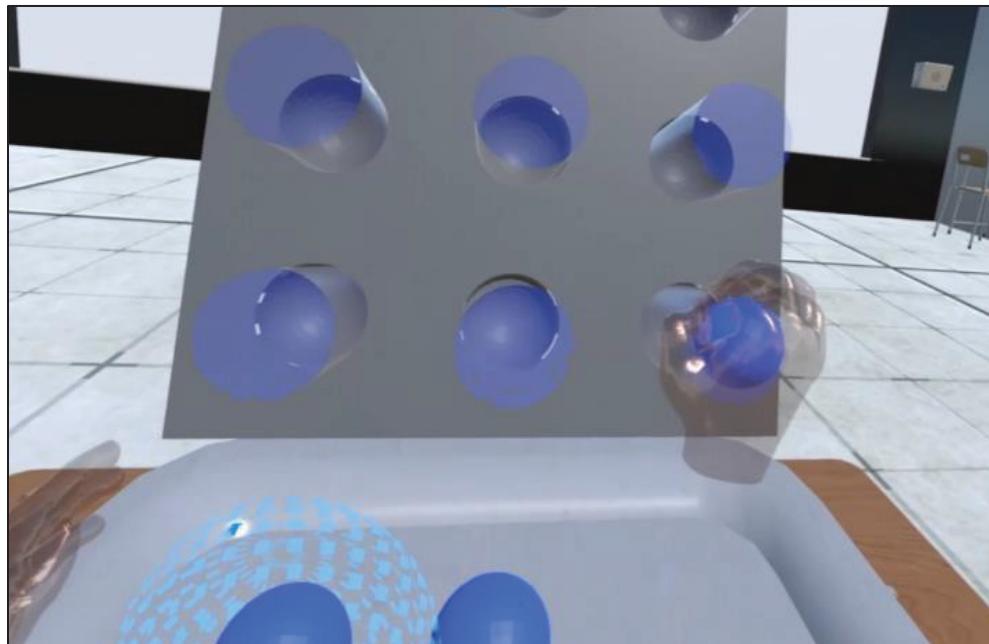


Figure 3.6 Démonstration du Panneau perforé vertical version RV

### 3.2.6 Fixation

Ceci est la première activité d'acuité visuelle réalisée. Elle est relativement plus simple que les deux autres tâches oculomotrices, car elle requiert seulement que l'utilisateur regarde une cible placée à 3 mètres de l'utilisateur qui ne bouge pas et qui est devant lui dès le début (Fig. 3.7). Lorsque l'utilisateur regarde bien la cible, celle-ci change de couleur pour devenir rouge et un indicateur progresse pour indiquer le temps de fixation paramétrable.

1. L'utilisateur regarde la cible devant lui.
2. L'objet change de couleur lorsque l'utilisateur la regarde.
3. L'activité se termine lorsque le temps requis pour regarder la cible se termine.

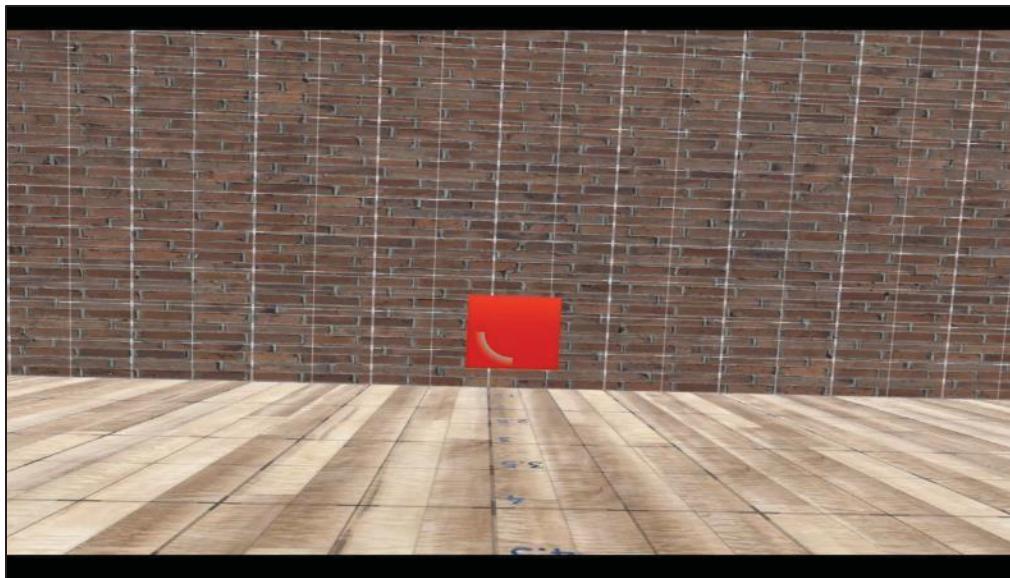


Figure 3.7 Cible à fixer

### 3.2.7 Suivi de la cible

Cette tâche s'inspire du test clinique « Test de poursuite oculaire ». Elle consiste à suivre une cible des yeux qui change de direction au hasard selon un certain nombre de fois paramétrable (Fig. 3.8). L'utilisateur voit le cube se déplacer à une vitesse constante de 1 m/s lorsqu'il le regarde. S'il ne le regarde pas, ce cube arrête de bouger et change de couleur pour devenir grisâtre. Les positions possibles où le cube peut être déplacé se situent sur un plan caché placé à 3 mètres de l'utilisateur, avec une superficie en mètres de 2,25x1,15.

1. L'utilisateur commence par regarder la cible.
2. La cible bouge à 1 m/s.
3. L'utilisateur continue à regarder la cible bouger.
4. L'activité se termine lorsque le temps de suivi de cible est atteint.

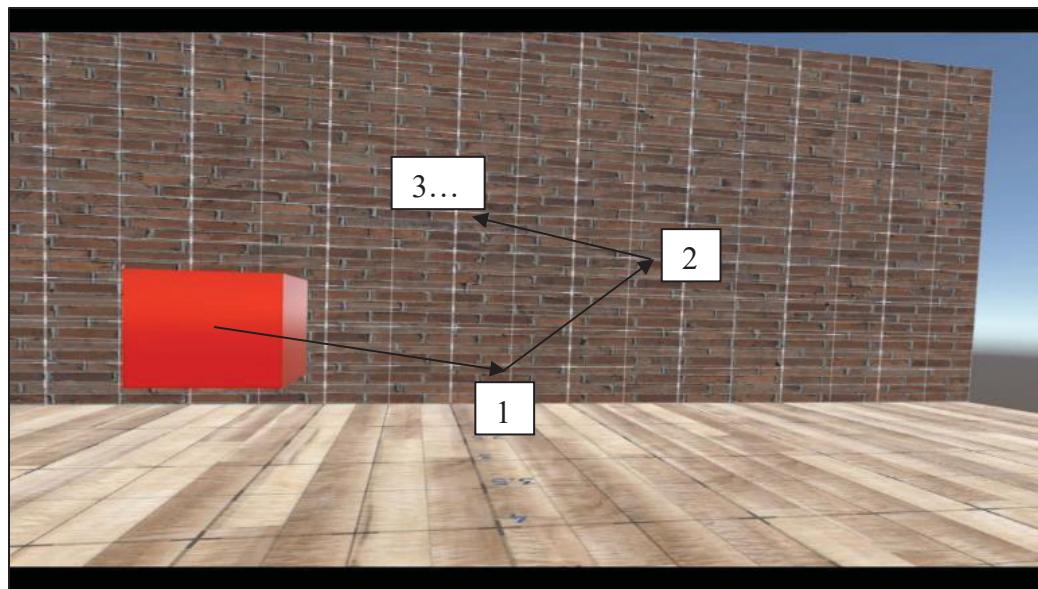


Figure 3.8 Point focal à suivre avec les yeux

### 3.2.8 Multiple cibles

Cette tâche s'inspire du test clinique «Test des saccades». Cinq cibles sont présentées à l'utilisateur. Une cible est sélectionnée selon un patron paramétrable à suivre et cette cible change de couleur pour indiquer à l'utilisateur qu'il s'agit de la cible à regarder pour un certain intervalle de temps paramétrable (Fig. 3.9). L'utilisateur doit donc la regarder pendant un intervalle de temps paramétrable. Un indicateur apparaît pour montrer à l'utilisateur la progression du regard sur la cible. Lorsque le temps imparti est écoulé, l'indicateur disparaît, le cube redevient de couleur grise, et la prochaine cible du patron est sélectionnée comme nouveau point focal. Cette nouvelle cible change de couleur pour indiquer à l'utilisateur de changer de cible avec ses yeux. Cette activité permet d'évaluer la capacité du patient à passer efficacement d'un objet à un autre et à maintenir son regard sur une cible pendant un intervalle de temps défini.

1. L'utilisateur regarde la cible colorée
2. L'indicateur sur la cible détermine le temps restant pour la regarder
3. Le temps est écoulé, l'utilisateur regarde la prochaine cible colorée

4. L'activité se termine lorsque l'utilisateur à regarder le nombre de cibles déterminées dans les configurations

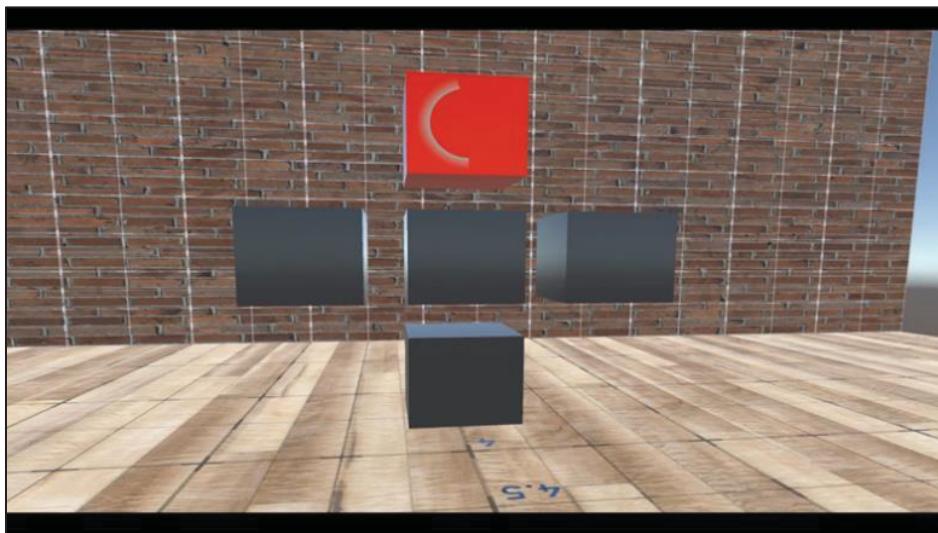


Figure 3.9 Démonstration des cibles à regarder selon un patron

### 3.3 Expérimentations

#### 3.3.1 Recrutement

L'AF étant une maladie rare, la sélection des participants s'est faite selon un échantillonnage de convenance, en fonction de leur disponibilité parmi les patients qui ont exprimé leur volonté de participer à la recherche. Ce projet de recherche est un projet pilote qui utilise un nouvel outil pour lequel la dispersion des données et les différences attendues entre les participants atteints de l'AF et les témoins n'étaient pas connues. Par conséquent, il était difficile de déterminer la taille d'échantillon requise. Une revue systématique de la littérature sur l'utilisation de la réalité virtuelle dans la réadaptation des patients atteints de troubles neurologiques a examiné 41 articles, et la taille du groupe expérimental était supérieure à 20 dans seulement trois cas (7,3%) (Ferreira Dos Santos et al., 2016). Des études portant sur l'analyse des mouvements oculaires à l'aide de dispositifs de réalité virtuelle ont utilisé des échantillons aussi petits que sept participants (Imaoka et al., 2020), tandis qu'une étude visant à caractériser les mouvements oculaires dans l'AF en utilisant l'oculographie infrarouge s'est basée sur un groupe de 20 participants (Fahey et al., 2008). Par conséquent, une taille

d'échantillon de 20 a été retenue. En raison de difficultés rencontrées lors du recrutement, le nombre total de participants n'a pas atteint l'objectif fixé, même s'il était considéré comme suffisant. Au total, douze (12) participants âgés de plus de 14 ans ont été recrutés parmi les patients avec l'AF qui participent déjà à une étude dont le recrutement fût débuté au CHUM. Douze (12) participants contrôles sans histoire d'atteinte neurologique ont également été recrutés et ont été correspondus avec les participants atteints d'AF en fonction de leur âge ( $\pm$  5 ans). Le critère d'inclusion pour les patients est défini de manière à déterminer si le patient est affecté par l'AF, et si ce n'est pas le cas, à établir si le participant est atteint d'un autre trouble neurologique quelconque. Le protocole a été approuvé par les comités d'éthique de la recherche du CHUM et l'ETS.

### **3.3.2 Protocole expérimental**

Dans la première phase, des évaluations de la fonction motrice en dehors de la RV ont été réalisées. Chaque participant a été formé pour effectuer le test conventionnel 9HPT. De plus, tous les participants ont rempli plusieurs questionnaires qui évaluaient plusieurs caractéristiques. Ensuite, seuls les patients atteint d'AF ont été soumis à l'évaluation FARS par un neurologue expérimenté. Dans la deuxième phase, les participants ont effectué les tâches en RV. Dans la troisième phase, des mesures subjectives liées à l'expérience en RV ont été obtenues à travers des questionnaires post-étude. Le protocole avait une durée approximative de 1 heure et 15 minutes.

### **3.3.3 Évaluation hors-RV**

#### **3.3.3.1 Questionnaires préliminaires**

Les participants ont rempli cinq questionnaires sur papier avec l'aide des infirmières (disponibles en Annexe I).

1. **Questionnaire de données démographiques** : Ce questionnaire recueillait des informations telles que la date de naissance, l'âge et le sexe des participants, et confirmait également les critères d'inclusion.
2. **Questionnaire destiné aux patients atteints d'AF** : Ce questionnaire visait à établir un profil détaillé de l'historique de la maladie des patients. Il recueillait aussi des informations sur l'utilisation actuelle ou éventuelle d'un dispositif d'assistance à la marche et comportait des questions sur la vision du patient.
3. **Questionnaire sur le mal des transports** : Ce questionnaire demandait aux participants à quelle fréquence ils éprouvaient des symptômes de mal des transports dans différents scénarios.
4. **Upper Extremity Functional Index (UEFI)** : Ce questionnaire évaluait les fonctions des membres supérieurs. Il présentait une liste de 20 activités pour lesquelles le patient attribuait un score en fonction de la difficulté rencontrée pour les accomplir. La somme des scores permettait d'obtenir un score maximal de 80, un score plus bas indiquant une difficulté accrue.
5. **Questionnaire sur l'expérience antérieure à la RV** : Ce questionnaire visait à déterminer la fréquence d'utilisation de la RV par le passé, la date de la dernière utilisation et les attentes des patients concernant l'utilisation de la RV.

### **3.3.3.2 Examen Neurologique FARS (seulement les patients atteints d'AF)**

Un examen neurologique standardisé a été réalisé par un neurologue expérimenté et un résident en neurologie en utilisant l'échelle FARS (disponible à l'Annexe II). Cette échelle permet d'évaluer plusieurs aspects, tels que la coordination, l'équilibre, la sensibilité aux vibrations, la perception de la position dans l'espace, la présence de tremblements, les réflexes et la force musculaire. Grâce à cette évaluation, il est possible de recueillir des informations détaillées sur la sévérité d'AF. Le « Functional Staging for Ataxia », une composante de l'examen neurologique FARS, permet de subjectivement établir le niveau de sévérité d'AF, dont le stade 0 signifie que le patient n'a aucun symptôme apparent et le stade 6 correspond à un stade où le patient est confiné à un fauteuil roulant ou à son lit.

### 3.3.3.3 Test 9HPT

Ce test consistait à déplacer neuf chevilles, une par une, vers un des trous du panneau perforé, puis à les replacer dans le récipient de départ (Corben et al., 2010) (Fig. 3.10). Le temps nécessaire pour accomplir la tâche était enregistré et utilisé comme indicateur des compétences motrices fines, de la dextérité manuelle et de la coordination des doigts. Le test a été réalisé quatre fois par participant, initialement deux fois avec la main dominante, puis finalement deux fois avec la main non-dominante. Le temps de réalisation a été mesuré et les participants ont eu un maximum de 300 secondes pour terminer chaque essai. Toute tentative incomplète a été enregistrée comme telle.

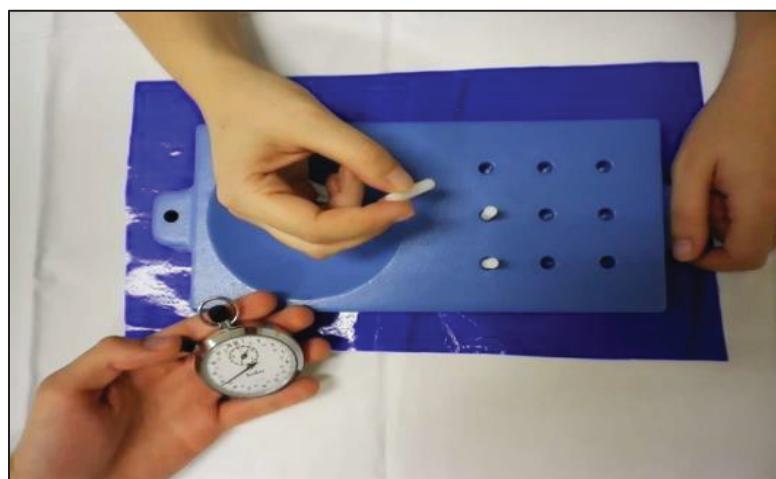


Figure 3.10 « 9-Hole Peg Test »  
Adaptée de <https://oth603competencysg.weebly.com/9-hole-peg-test.html>

L'Annexe III contient le formulaire utilisé par l'expérimentateur qui permet de sauvegarder les données des participants du 9HPT. Lorsque le participant n'était pas en mesure de terminer le test, plusieurs options étaient disponibles pour expliquer la non-complétiion des tâches.

### 3.3.3.4 Phase d'évaluation en RV

Dans la deuxième phase de l'étude, les participants ont réalisé les tâches motrices et oculaires en RV.

L'ordre des tâches à effectuer pour chaque participant a été déterminé de manière aléatoire. Les tâches motrices ont été randomisées et réalisées en premier, suivies par les tâches oculaires, également randomisées et effectuées par les participants.

Chaque participant s'est vu attribuer un essai pratique et un certain nombre d'essai d'acquisitions (voir Tableau 3.2), et ce pour chaque tâche motrice et oculaire. Le nombres d'essai pour les acquisitions pour chaque tâche ont été déterminé à l'aide d'études préliminaires effectuées à priori, et les paramètres des tâches ont été fixés pour prendre en considération la difficulté de chaque tâche, leur capacité à pouvoir discriminer les deux groupes de participants sans trop les contraindre, et se rapprocher des essais cliniques tel qu'utilisés dans le l'échelle du mFARS. Ces chiffres sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3.2 Nombre d'essai(s) d'acquisition et description pour chaque tâche

Tâche	# essai(s) acquisition données	Valeurs des paramètres des tâches
<b>Versement d'un liquide</b>	3	La ligne rouge se retrouve à <b>1.34</b> mètres à partir du sol
<b>Doigt-nez</b>	3	Le nombre d'alternance doigt-nez est <b>10 fois par essai</b>
<b>Suivi du doigt</b>	3	Le nombre de trajectoire à suivre est <b>10 fois par essai</b>
<b>Rythme</b>	3	Le nombre de notes visibles et invisibles est <b>15 notes par essai</b> , avec un <b>BPM attendu de 100</b>

Tâche	# essai(s) acquisition données	Valeurs des paramètres des tâches
Panneau perforé vertical	2	Le nombre de sphères à placer est <b>9 par essai</b>
Fixation	3	Le temps de fixation est de <b>7 secondes</b>
Suivi de la cible	2	Le nombre de trajectoire à suivre est <b>10 fois par essai</b>
Multiple cibles	2	<p>En tout, il y a <b>5 cibles</b> et le patron à suivre est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Centre</li> <li>2. Haut</li> <li>3. Bas</li> <li>4. Haut</li> <li>5. Bas</li> <li>6. Haut</li> <li>7. Bas</li> <li>8. Centre</li> <li>9. Droite</li> <li>10. Gauche</li> <li>11. Droite</li> <li>12. Gauche</li> </ul> <p>Le temps de fixation sur une cible est de 1.5 secondes</p>

Les participants étaient assis tout le long de l'expérience. Pour les tâches motrices, l'expérimentateur a placé le casque MQ2 sur leurs yeux en ajustant la distance inter pupillaire. Ils tenaient une manette MQ2 dans leur main dominante et posaient leur autre main sur leurs genoux. Les participants se sont familiarisés avec le contrôleur dans l'environnement initial de MQ2, tandis que l'expérimentateur expliquait comment utiliser les boutons de la manette dans l'EV. Avant de commencer chaque tâche, les participants ont regardé une vidéo tutoriel affichée sur l'écran du projecteur dans l'EV. Cette vidéo leur montrait la manière correcte

d'accomplir la tâche, et la tâche ne pouvait pas commencer avant que la vidéo ne soit terminée. Après le tutoriel, les participants ont effectué un essai de pratique. Une fois cet essai terminé, ils ont réalisé les essais enregistrés pour cette tâche. Entre chaque essai d'une tâche donnée, les participants devaient confirmer qu'ils étaient prêts pour l'essai suivant en cliquant sur un bouton dans l'EV.

Pour passer aux tâches oculaires, l'expérimentateur a retiré le casque MQ2 pour le remplacer par le casque HTC VIVE Pro Eye. Avant de débuter les exercices d'oculométrie, la calibration par défaut du casque a été exécutée pour chaque participant, garantissant ainsi une expérience personnalisée et précise. Contrairement à la première partie, il n'y avait pas de contrôleur pour naviguer dans l'EV, les participants étaient uniquement guidés par leur regard. Tout comme précédemment, une vidéo tutoriel détaillée précédait chaque tâche pour expliquer la méthodologie adéquate. Une fois la vidéo visionnée, l'expérimentateur déclenchaît la tâche oculométrique en appuyant sur une touche du clavier. Une phase d'essai pratique suivait avant d'entamer les essais enregistrés proprement dits.

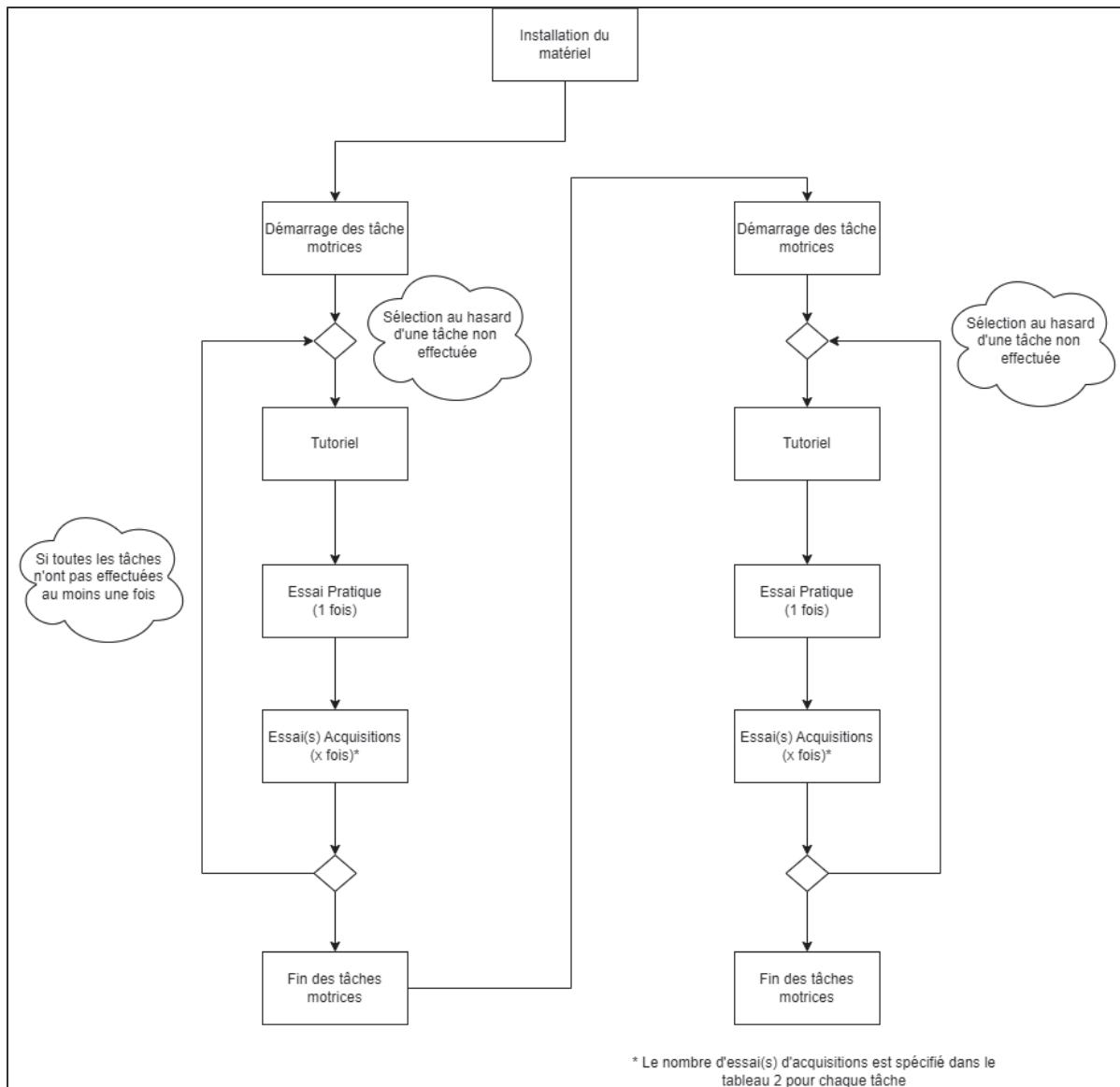


Figure 3.11 Exécution de l'expérience des tâches RV

### **3.3.3.5 Questionnaires post-étude**

Lorsque toutes les tâches étaient complétées, les participants ont rempli les questionnaires suivants (disponibles en Annexe IV) :

1. **Questionnaire sur le mal des simulateurs** : Le "Simulation Sickness Questionnaire" évalue 16 symptômes possibles de mal des simulateurs, chacun sur une échelle de 4 choix allant de "Pas du tout" à "Sévèrement".

2. **Questionnaire sur les impressions après le test RV** : Le "Witmer and Singer Presence Questionnaire" comprend 15 questions avec une échelle allant de "0 = tout à fait d'accord" à "4 = pas du tout d'accord", ainsi que des questions à réponses détaillées.
3. **Questionnaire sur l'état de présence ressenti en RV** : Ce questionnaire comprend 19 questions utilisant l'échelle de Likert pour chaque question.

### 3.4 Traitement des données

Les métriques de performance ont été développées pour chaque tâche, permettant une évaluation précise et contextualisée des résultats obtenus. Les mesures cinématiques ont été mises en place pour toutes les tâches impliquant des déplacements de pointage ou de suivi.

#### 3.4.1 Métriques de performance des tâches motrices

Tableau 3.3 Métriques de performance des tâches motrices

Tâche	Métriques	Description
<b>Suivi du doigt</b>	Pertes de contact (N)	Le nombre de fois où le doigt de l'utilisateur cesse d'entrer contact avec le doigt du clinicien virtuel.
	Temps de perte de contact (msec)	Le temps de perte de contact au total
	RMSE (cm)	RMSE entre la trajectoire effectuée par le clinicien virtuel et la trajectoire effectuée par l'utilisateur.
	Temps compléition (s)	Durée de compléition de la tâche
	Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	Quantification du tremblement cérébelleux

Tâche	Métriques	Description
<b>Doigt-nez</b>	Temps de pointage (s)	Durée du pointage du nez virtuel de l'utilisateur vers le doigt index de l'avatar, et retour.
	Temps complétion (s)	Durée de complétion de la tâche
	Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	Quantification du tremblement cérébelleux
<b>Versement d'un liquide</b>	Score de versement (%)	Pourcentage de liquide transféré avec succès vers le récipient récepteur.
	Temps complétion (s)	Durée de complétion de la tâche
	Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	Quantification du tremblement cérébelleux
<b>Rythme</b>	Variance du rythme (msec)	Écart-type des intervalles de temps entre les appuis de gâchette consécutifs.
	Erreur BPM (msec)	Le temps d'erreur entre l'appui de la gâchette et l'appui attendu du participant
	Précision d'appuis (%)	Le nombre de « hit » par rapport au nombre de d'appuis de gâchette total.

Tâche	Métriques	Description
Rythme	Score d'appuis (%)	Le nombre de « hit » par rapport au nombre de notes total.
Panneau perforé vertical	Temps complétion (s)	Durée de complétion de la tâche
	Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	Quantification du tremblement cérébelleux

### 3.4.1.1 Mouvements contrôleurs

Les positions des contrôleurs (coordonnées en 3D) ont été enregistrées à une fréquence de 12 Hz, ce qui est suffisant pour quantifier le tremblement cérébelleux, défini comme un tremblement d'intention, qui présente une faible fréquence, inférieure à 5 Hz (Kovács et al., 2019). Les tâches pour lesquelles le mouvement des contrôleurs a été enregistré incluent toutes les tâches motrices excepté la tâche de rythme. La vitesse, l'accélération et le tremblement (dérivé de l'accélération) sont calculés par un script MATLAB.

### 3.4.2 Métriques des tâches oculaires

Tableau 3.4 Métriques des tâches oculaires

Tâche	Métriques	Description
Fixation	SWJ Amplitude (°)	L'amplitude maximale atteinte en ° lors d'un SWJ
	SWJ Vitesse initiale (°/s)	La vitesse qui a déclenché la détection du SWJ
	SWJ Vitesse maximale (°/s)	La vitesse maximale atteinte lors du SWJ

Tâche	Métriques	Description
<b>Fixation</b>	SWJ Durée (msec)	Durée du SWJ
	SWJ Taux (N/min)	Taux de SWJ par minute
<b>Suivi de la cible</b>	Variance des Vitesses oculaires (°/s)	Vitesse des yeux en °/s
<b>Multiple cibles</b>	Saccade Vitesse initiale(°/s)	La vitesse qui a déclenché la détection d'une saccade
	Saccade Vitesse maximale (°/s)	La vitesse maximale atteinte lors d'une saccade
	Saccade Taux (N/min)	Taux de saccades par minute
	Saccade Amplitude (°)	L'amplitude maximale atteinte en ° lors d'une saccade
	Saccade Durée (msec)	Durée de la saccade
	Coefficient de silhouette	Coefficient indiquant la précision du focus sur les cibles

### 3.4.2.1 Données brute oculaires

Les données brutes du mouvement oculaire pour chaque œil ont été extraites de la librairie SRanipal :

- Ouverture des yeux
- Diamètre pupillaire
- Position de la pupille
- Origine du regard
- Direction normalisée du regard

Dans ce système,  $(0, 0)$  correspond au coin supérieur gauche de la zone du capteur du point de vue de l'utilisateur,  $(0,5, 0,5)$  représente le centre du champ de vision, et  $(1, 1)$  se trouve au coin inférieur droit de la zone du capteur. Les données enregistrées pour l'origine du regard et la direction du regard sont en trois dimensions et reposent sur un système de coordonnées selon la règle de la main droite. La direction du regard est normalisée dans une échelle allant de -1 à 1, tandis que la position de la pupille est normalisée entre 0 et 1.

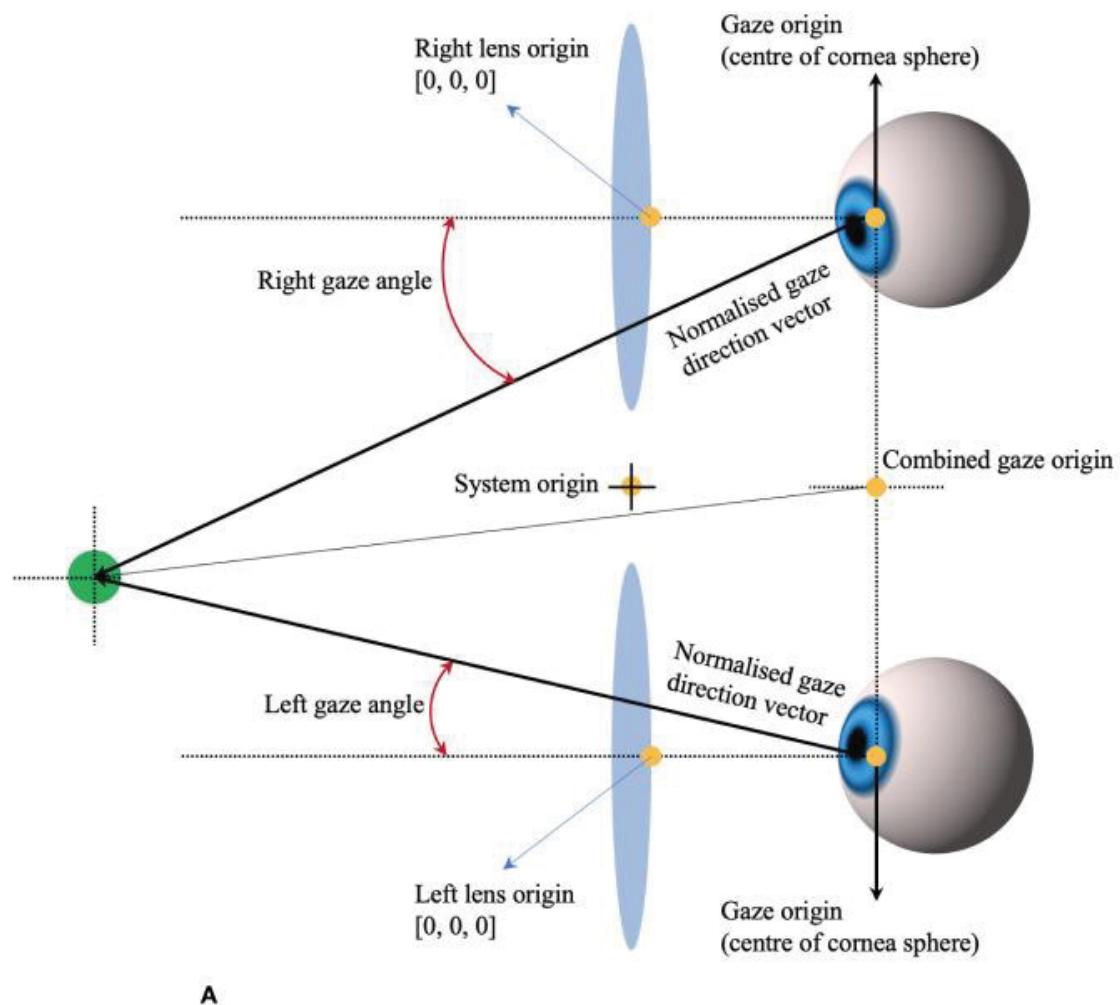


Figure 3.12 Système de coordonnées extrait de la librairie SRanipal provenant du casque HTC VIVE Pro Eye  
Adaptée de Imaoka et al. (2020)

### 3.4.2.2 Calcul de vitesse du regard

Par la suite, la direction du regard en ° a été calculé pour chaque œil selon les coordonnées x et y.

$$(3.1) \quad D_{(x,y)} = \frac{\tan^{-1}(\frac{DN_{(x,y)}}{DN_z})}{\pi} * 180^\circ$$

$D_{(x,y)}$  = Direction du regard en ° sur l'axe des x ou y  
 $DN_{(x,y)}$  = Direction du regard normalisée sur l'axe des x ou y  
 $DN_z$  = Direction du regard normalisée sur l'axe des z

Par la suite, un filtrage a été effectué sur les données de directions du regard en ° en appliquant un filtre de moyenne mobile selon un ordre de 10 (Imaoka et al., 2020). La vitesse du regard est déterminée à partir des données filtrées en calculant la variation temporelle entre deux angles de direction consécutifs du regard en °, mesurés en msec. La vitesse est par la suite convertie en °/s.

### 3.4.2.3 Calcul des SWJ

Basé sur la littérature (Salman et al., 2008; Anagnostou et al., 2020; Otero-Millan et al., 2013), un SWJ dans notre étude a été défini comme une saccade horizontale d'une amplitude d'au moins 0.5°, s'éloignant du point de fixation, suivie d'une deuxième saccade dans la direction opposée qui ramenait le regard sur le point de fixation, tout ceci dans un temps maximal de 500 msec. Le déclenchement de la détection du SWJ était défini lorsque la saccade horizontale avait une vitesse d'au moins 20°/s. En raison de l'incertitude du casque HTC VIVE Pro Eye pour le positionnement du regard, qui est sous l'ordre de 0.5° à 1.1°, il a été permis une incertitude d'erreur de positionnement de 0.35° lorsque le regard du participant revenait à la position initiale de fixation vers la fin du SWJ.

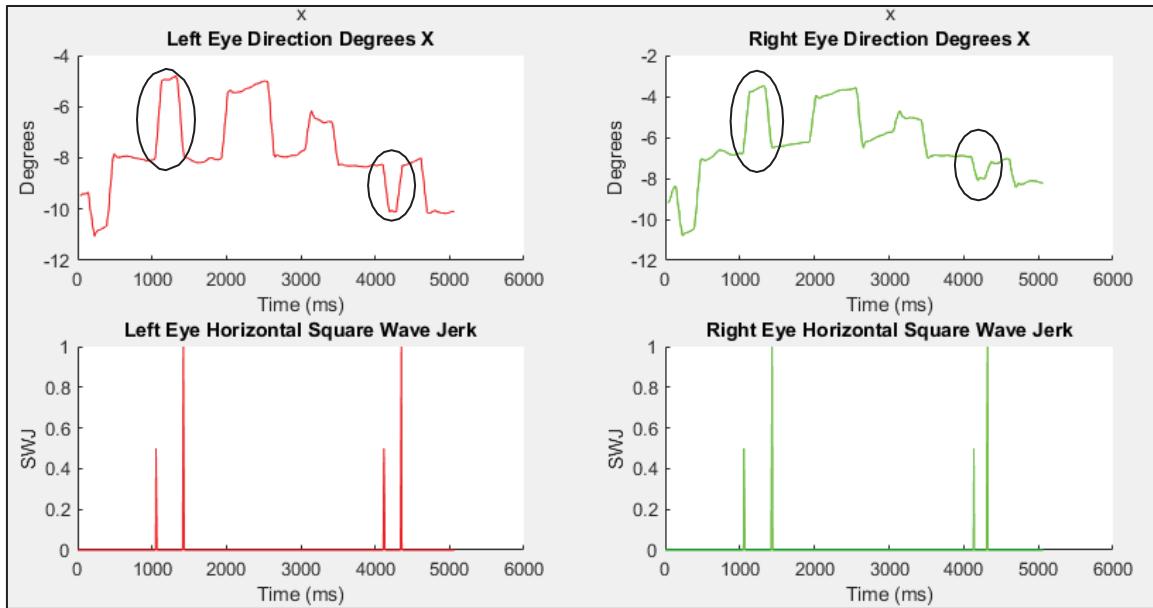


Figure 3.13 Représentation de l'identification des SWJ selon l'algorithme

#### 3.4.2.4 Calcul des saccades

Lorsque l'œil se déplace d'une cible à une autre lors de la tâche Multiple cibles, on cherche à quantifier la saccade qui est produite. Pour ce faire, il a été défini qu'il s'agit d'un déplacement très rapide avec une vitesse pouvant atteindre 10 fois la médiane de l'ensemble des vitesses pour un participant spécifique. La durée de la saccade doit durer entre 30 msec et 80 msec (Larsson et al., 2013), c'est-à-dire que lors du déclenchement de la saccade, le participant doit réduire la vitesse de son regard pour se retrouver en bas de la limite de saccade pour ce participant. De plus, l'amplitude de la saccade doit être supérieure à  $2.5^\circ$ , une valeur arbitraire utilisée comme filtre supplémentaire pour quantifier seulement les saccades qui sont effectuées pour atteindre une cible du regard.

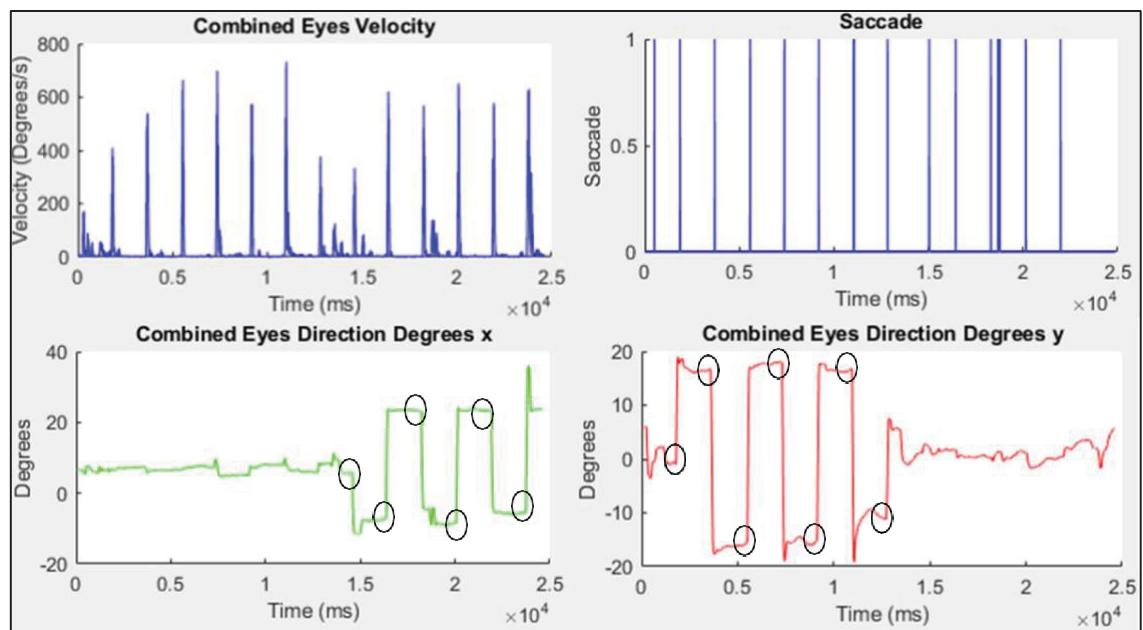


Figure 3.14 Représentation de l'identification des saccades selon l'algorithme

### 3.4.3 Analyse de données

#### 3.4.3.1 Coefficient de silhouette et K-means clustering

Certaines personnes semblent avoir une meilleure capacité de concentration sur les points de fixation que d'autres lorsqu'elles sont confrontées à effectuer la tâche Multiple cibles. Autrement dit, leurs points de fixation semblent être localisés en des points précis plutôt que d'être dispersés aléatoirement. Pour déterminer si un participant détient une meilleure capacité de concentration que d'autres en se basant sur les coordonnées en x et y, l'algorithme de regroupement "K-means clustering" est utilisé pour regrouper les points de visualisation en 5 groupes distincts, représentant les 5 cibles dans la tâche Multiple cibles. Les participants dont les points sont bien définis et fortement regroupés auront une meilleure compacité sur les 5 différents points de fixation.

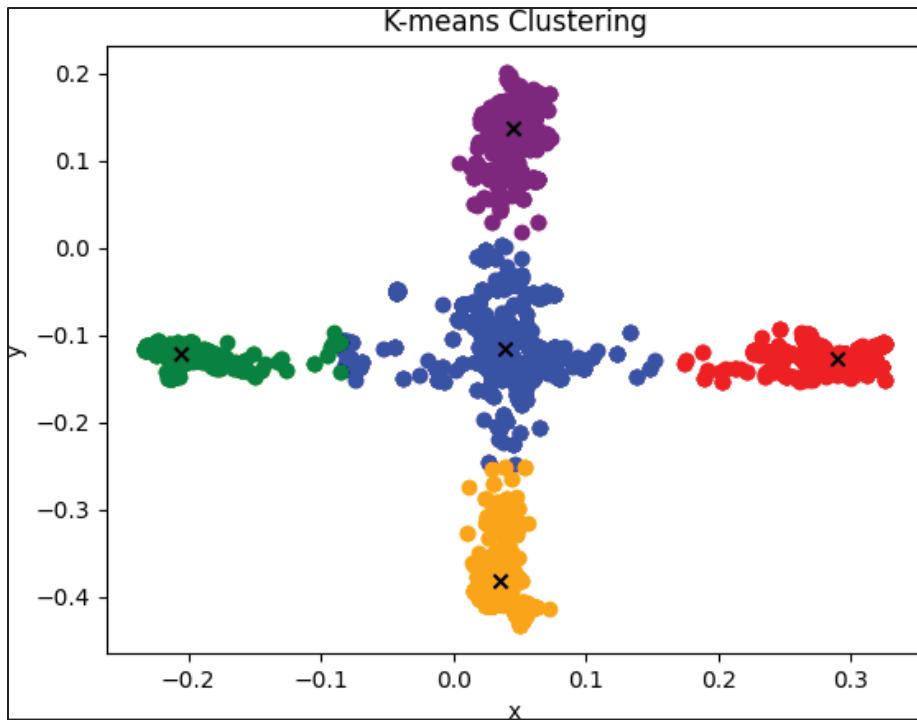


Figure 3.15 Distribution de la position du regard lors de la tâche Multiple cibles

Pour vérifier si les groupes sont bien définis et compacts, le coefficient de silhouette mesure la compacité et la séparation des groupes. Le coefficient de silhouette évalue la qualité des groupes en calculant pour chaque point deux valeurs :

- Distance moyenne entre un point et les autres points du même cluster
- Distance moyenne entre ce même point et les points du cluster le plus proche.

Le coefficient de silhouette pour un point est calculé avec la formule :

$$s(i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max(a(i), b(i))} \quad (3.2)$$

$s(i)$  = Coefficient de silhouette pour le point i

$a(i)$  = Distance moyenne entre i et les autres points du même groupe

$b(i)$  = Distance moyenne entre i et les points du groupe le plus proche

Une valeur proche de 1 indique une bonne intégration dans le groupe et une séparation nette des autres groupes, tandis qu'une valeur proche de 0 indique que le point est à la frontière entre deux groupes. Une valeur négative suggère que le point pourrait être mal assigné. Le coefficient de silhouette global est la moyenne des coefficients de silhouette pour tous les points.

### 3.4.3.2 Régression linéaire

Nous avons utilisé les techniques avancées d'apprentissage automatique pour prédire les indicateurs de la sévérité de la maladie :

- Staging Ataxia
- Score FARS
- Score UEFI

Une sélection des caractéristiques basé sur l'analyse de l'importance des caractéristiques a été effectué. Ces caractéristiques englobent une gamme de caractéristiques des anomalies oculaires, ainsi que des données de performance issues des tâches motrices, et notamment le temps nécessaire pour accomplir les tâches. Ces caractéristiques ont été déterminées par la fonction SelectKBest de la librairie Python sklearn. La fonction SelectKBest sélectionne les caractéristiques les plus importantes d'un ensemble de données en utilisant une mesure statistique comme le score F. SelectKBest calcule ce score pour chaque caractéristique, puis choisit les caractéristiques avec les scores les plus élevés, permettant ainsi de réduire la dimensionnalité tout en conservant les informations les plus pertinentes.

Des données d'imputation ont été utilisées pour gérer les données des patients AF qui n'ont pas complété les tâches, comme s'ils atteignaient le maximum du temps permis pour accomplir une tâche par exemple. Les contrôles qui n'ont pas enregistré de SWJ ou saccade se sont fait administrer la moyenne des autres contrôles, car si jamais un contrôle ne produit aucun SWJ

ou saccade (bien qu'improbable), les caractéristiques qui auront une valeur nulle auraient un effet plancher sur le modèle produit.

Tableau 3.5 Imputation des données utilisées pour l'apprentissage automatique

Tâche	Métriques	Imputation des données
<b>Suivi du doigt</b>	Temps complétion (s)	90 s
<b>Doigt-nez</b>	Temps complétion (s)	90 s
<b>Versement d'un liquide</b>	Temps complétion (s)	60 s
	Score de versement (%)	0 %
<b>Panneau perforé vertical</b>	Temps complétion (s)	300 s
<b>Fixation</b>	SWJ Vitesse maximale Moyenne (°/s)	Moyenne des contrôles
	Saccades Amplitude Moyenne (°)	Moyenne des contrôles
	Saccades Amplitude Médiane (°)	Moyenne des contrôles
<b>Suivi de la cible</b>	Variance des Vitesses oculaires (°/s)	Moyenne des contrôles
<b>Multiple cibles</b>	Saccade Vitesse initiale Moyenne (°/s)	Moyenne des contrôles
	Saccade Vitesse maximale Moyenne (°/s)	Moyenne des contrôles
	Saccade Amplitude Moyenne (°)	Moyenne des contrôles
	Saccade Amplitude Médiane (°)	Moyenne des contrôles
	Vélocité des yeux Moyenne (°/s)	Moyenne des contrôles
	Vélocité des yeux Médiane (°/s)	Moyenne des contrôles
	Coefficient de silhouette	Moyenne des contrôles

Tâches	Métriques	Imputation des données
<b>Multiple cibles</b>	Temps complétion tâches motrices	60 min

Pour garantir la robustesse des modèles prédictifs, la technique de validation « Leave-One-Out Cross-Validation » (LOOCV) a été utilisé. En formant et en testant systématiquement les modèles générés sur les données de chaque participant tout en excluant un participant, nous avons contourné le surajustement et affiné méticuleusement les modèles en tenant compte des variations complexes au sein de l'ensemble de données.

La régression linéaire a été utilisé pour modéliser la relation entre les caractéristiques sélectionnées et les indicateurs de maladie ciblés. Les prédictions résultantes ont ensuite été évaluées à l'aide du RMSE moyen de tous les modèles, quantifiant les divergences entre les valeurs prédites et réelles.

### 3.4.3.3 Statistiques

La moyenne, la médiane et l'écart-type ont été calculés pour chaque métrique de performance motrice et chaque métrique oculaire. Le test de Shapiro-Wilk a été employé pour vérifier si les distributions des performances, des données cinématiques et des questionnaires suivaient des distributions normales. Ensuite, des tests t de Student ont été utilisés pour comparer les données entre les patients atteints d'AF et les contrôles qui suivaient une distribution normale. Pour les données ne suivant pas une distribution normale, des tests Mann-Whitney U (Wilcoxon Rank-Sum Test) ont été utilisés. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour évaluer le degré d'association entre les données acquises en RV et les données d'évaluation clinique obtenues lors de la phase hors-RV.

MATLAB R2021b a été utilisé pour le traitement des données, tant pour les performances que pour les données cinématiques recueillies au cours des différentes tâches. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide de la librairie stats (version 3.6.2) du langage de programmation R. Pour tous les tests statistiques, le seuil de significativité a été établi à  $p < 0,05$ .



## CHAPITRE 4

### RÉSULTATS

#### 4.1 Caractéristiques des participants

Douze patients atteints d'AF et 12 participants contrôles ont participé à l'étude. Tous les participants du groupe contrôle en bonne santé ont terminé l'intégralité de l'étude. Parmi les 12 patients atteints d'AF, 4 n'ont pas pu accomplir quelconque des tâches motrices, car ils étaient incapables de tenir et de manipuler le contrôleur MQ2. Un autre patient a pu tenir le contrôleur, mais n'a pas réussi à accomplir une seule des tâches motrices. Les données de ces 5 patients ont donc été exclues des résultats ultérieurs, incluant les données subjectives des questionnaires et les données provenant des tâches motrices. Parmi les 7 patients atteints d'AF restants, l'un n'a pas pu terminer la tâche Finger-Follow, de sorte que les données de cette tâche ont été exclues pour ce patient.

Tableau 4.1 Caractéristiques des contrôles et des patients AF inclus

Caractéristiques	Contrôles (N = 12)	Patients inclus (N = 7)
Âge	$31,2 \pm 17,0$	$21,1 \pm 7,0$
Sexe M/F	8/4	5/2
Âge au déclenchement	-	$13,9 \pm 6,0$
Âge au diagnostique	-	$15,4 \pm 6,2$

Concernant les tâches oculaires, tous les participants ont pu les effectuer en entier. Toutes les données oculaires de tous les participants sont donc incluses dans l'analyse de ces données.

Tableau 4.2 Caractéristiques des contrôles et de l'ensemble des patients

Caractéristiques	Contrôles (N = 12)	Patients (N = 12)
Âge	$31,2 \pm 17,0$	$29,4 \pm 16,6$

<b>Caractéristiques</b>	<b>Contrôles (N = 12)</b>	<b>Patients (N = 12)</b>
<b>Sexe M/F</b>	8/4	8/4
<b>Âge au déclenchement</b>	-	$12,1 \pm 6,0$
<b>Âge au diagnostique</b>	-	$16,8 \pm 11,7$

#### 4.2 Évaluation hors-RV

Les contrôles ont obtenu un score UEFI de  $79,7 \pm 0,5$ , tandis que les patients atteints d'AF inclus ont obtenu un score UEFI de  $63,1 \pm 14,3$  et la totalité des patients atteints d'AF ont obtenu un score UEFI de  $46,1 \pm 24,7$ , avec  $p < 0,001$ . Le score mFARS des patients inclus était moins élevé ( $30,8 \pm 19,2$ ) que la totalité des patients ( $49,1 \pm 26,8$ ).

Les patients qui ont réussi à accomplir l'ensemble des tâches motrices l'ont fait en moyenne en  $24,7 \pm 3,9$  min, par rapport à  $19,0 \pm 2,6$  min pour les participants du groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). Les scores mFARS des patients atteints d'AF exclus ( $74,7 \pm 4,3$ ) étaient significativement plus élevés, indiquant une atteinte plus grave que ceux des patients qui ont réussi à accomplir les tâches ( $30,1 \pm 4,5$ ), avec  $p < 0,001$ .

Plus précisément, le sous-score de coordination des membres supérieurs (ULC) des scores mFARS des patients atteints d'AF exclus ( $21,8 \pm 3,4$ ) était significativement plus élevé que celui des patients qui ont réussi à accomplir les tâches motrices ( $8,0 \pm 3,4$ ), avec  $p = 0,02$ .

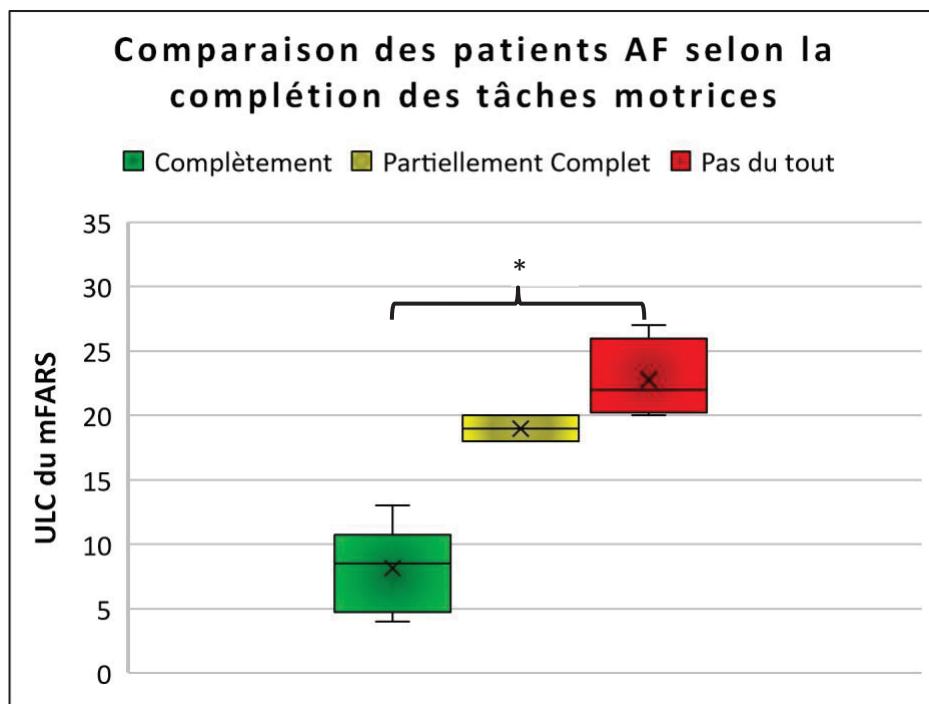


Figure 4.1 Comparaison des patients AF selon la compléition des tâches motrices  
 $* p < 0.05$ ,  $** p < 0.01$ ,  $*** p < 0.001$

Lorsque l'on tient en compte uniquement de l'aspect proprioceptif du score mFARS (sens de la position), les patients qui ont réussi à accomplir toutes les tâches motrices avaient des scores significativement meilleurs ( $0,7 \pm 1,0$ ) que les patients exclus ( $3,6 \pm 0,9$ ), avec  $p = 0,009$ .

De plus, aucun des patients exclus n'a réussi à accomplir le test physique des 9HPT dans la limite de temps de 300 msec pour ce test. Tous les autres patients et participants en bonne santé ont réussi à terminer les 9HPT.

#### 4.3 Mesures subjectives

Les patients atteints d'AF et les contrôles ont tous deux signalé de faibles niveaux de mal des simulateurs dans le questionnaire SSQ ( $2,0 \pm 3,3$  et  $0,7 \pm 1,5$  sur un score maximal de 48, respectivement). Les contrôles ont signalé des niveaux plus élevés de présence dans l'EV que les patients atteints d'AF dans le questionnaire de Witmer et Singer ( $100,0 \pm 12,0$  et  $91,0 \pm 9,0$

sur un score maximal possible de 133, respectivement), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

Le questionnaire sur l'état de présence est divisé en plusieurs sous-scores. Bien que les différences entre les groupes pour ces sous-scores ne sont pas statistiquement significatives, les contrôles ont rapporté un sentiment de réalisme plus élevé que les patients atteints d'AF ( $39,8 \pm 7,4$  et  $32,7 \pm 8,2$ , sur un score maximal de 49, respectivement).

En ce qui a trait au questionnaire des impressions sur la RV, aucune différence significative n'a été observée.

#### **4.4 Comparaison de performance entre les groupes**

##### **4.4.1 Tâches motrices**

###### **4.4.1.1 Temps de complétion**

En ce qui concerne le seul test clinique (hors-RV) quantifiable (9HPT), les contrôles ont accompli la tâche physique en considérablement moins de temps ( $20,94 \pm 3,08$  s) que les patients atteints d'AF ( $57,63 \pm 49,50$  s), avec  $p < 0,001$ . Pour la tâche Suivi du doigt, les patients AF ont pris un temps moyen de  $92,41 \pm 152,06$  s, comparé à  $25,71 \pm 5,59$  s pour les contrôles, avec  $p = 0,005$ . Pour la tâche Doigt-nez, les patients atteints d'AF ont pris un temps plus élevé pour réaliser la tâche ( $31,62 \pm 16,24$  s), comparativement aux contrôles ( $15,22 \pm 2,78$  s), avec  $p = 0,002$ . En ce qui concerne le Versement d'un liquide, les patients AF ont requis un temps un peu plus élevé que les contrôles ( $21,34 \pm 4,43$  s et  $17,58 \pm 2,80$  s, respectivement), avec  $p = 0,057$ .

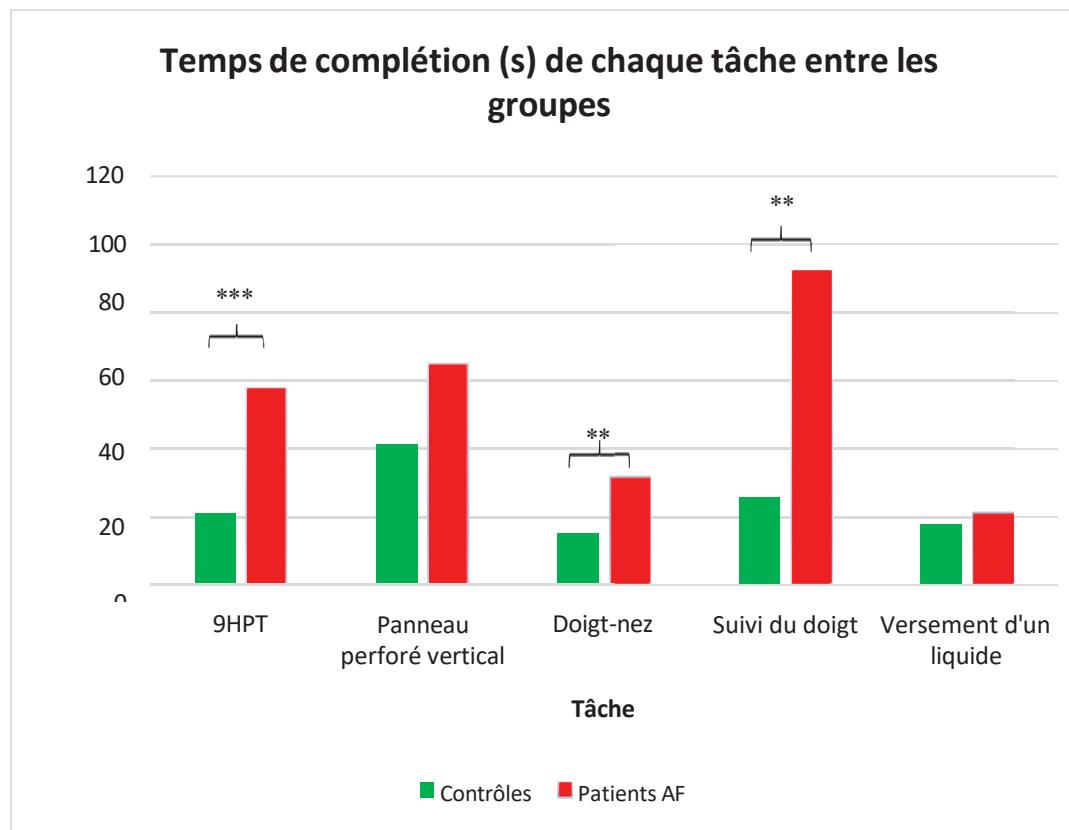


Figure 4.2 Temps de compléction(s) de chaque tâche entre les groupes  
 \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

#### 4.4.1.2 Tremblements

En ce qui a trait aux tremblements qui ont été produits lors des tâches Panneau perforé vertical, Doigt-nez, Suivi du doigt et Versement d'un liquide, deux de ces tâches présentent des différences significatives. Entre les contrôles et les patients AF, les tremblements en  $m/s^3$  dans la tâche Suivi du doigt ( $2,53 \pm 0,72 m/s^3$  et  $3,91 \pm 0,95 m/s^3$ , respectivement, avec  $p = 0,007$ ) et dans la tâche Versement d'un liquide ( $1,75 \pm 0,56 m/s^3$  et  $3,83 \pm 3,49 m^3/s$ , respectivement, avec  $p = 0,025$ ) indiquent que les patients ont produit plus de tremblements que les contrôles dans les tâches qui demandaient des mouvements contrôlés lents pour les accomplir.

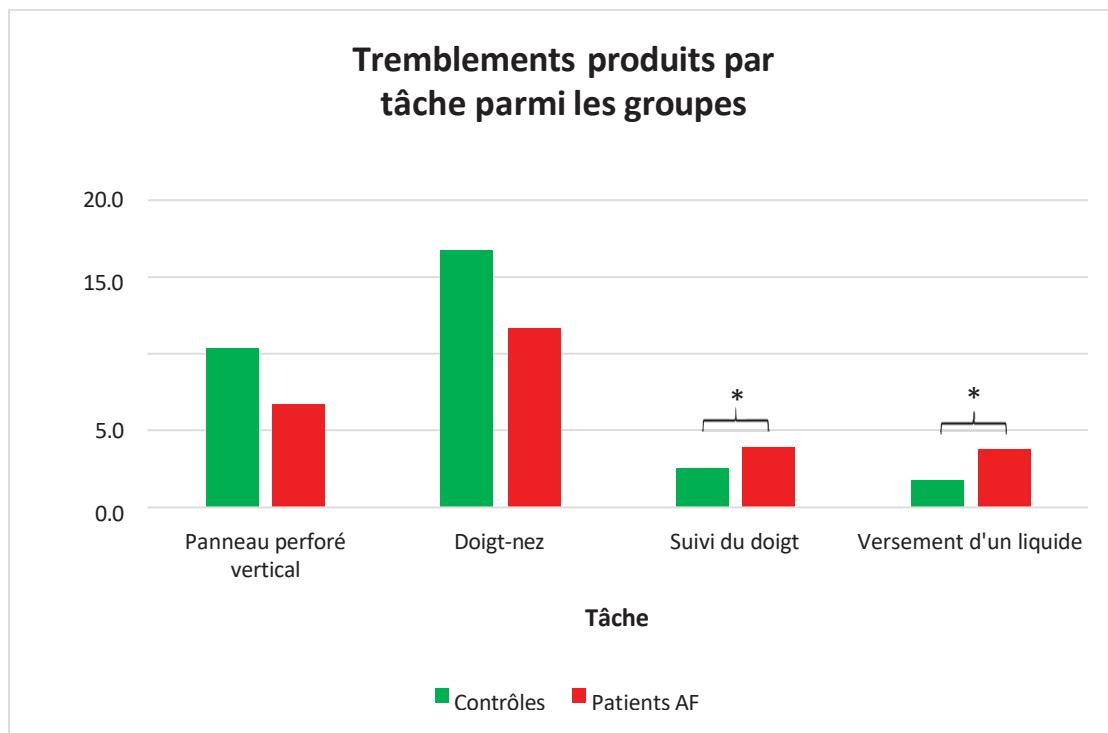


Figure 4.3 Tremblements produits par tâche parmi les groupes  
 \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

#### 4.4.1.3 Métriques de performance spécifiques aux tâches

Concernant le Suivi du doigt, la somme des temps de perte de focus indique une différence significative entre les contrôles et les patients AF ( $26,22 \pm 18,98$  msec et  $85,69 \pm 90,02$  msec, respectivement) avec  $p = 0,013$ , ces derniers étant plus enclin à perdre le contact avec le doigt de l'avatar. Également, la métrique du RMSE de la trajectoire effectuée lors du Suivi du doigt indique que les patients dévient plus de la trajectoire théorique que les contrôles ( $1,22 \pm 0,23$  cm et  $0,89 \pm 0,26$  cm, respectivement) avec  $p = 0,018$ .

Le temps de pointage dans la tâche Doigt-nez, c'est-à-dire le cycle doigt-nez-doigt est significativement plus court pour les contrôles que les patients, de l'ordre de  $1,50 \pm 0,28$  s et  $3,38 \pm 2,06$  s, respectivement avec  $p = 0,002$ . Ce résultat indique que les patients atteints d'AF prennent plus de temps à effectuer des mouvements répétés que les participants sains.

Même si les scores dans le Versement d'un liquide indiquent que les patients atteints d'AF ont moins bien versé le liquide du récipient dans le contenant comparativement aux contrôles ( $94,49 \pm 7,44\%$  et  $74,98 \pm 34,53\%$ ), ces scores attendus ne sont pas statistiquement significatifs ( $p = 0,12$ ).

En ce qui concerne la tâche de Rythme, la variance du rythme entre les patients AF et les contrôles ( $59,42 \pm 35,51$  msec et  $137,14 \pm 107,01$  msec, respectivement) est la donnée qui se rapproche le plus de la signification statistique ( $p = 0,083$ ).

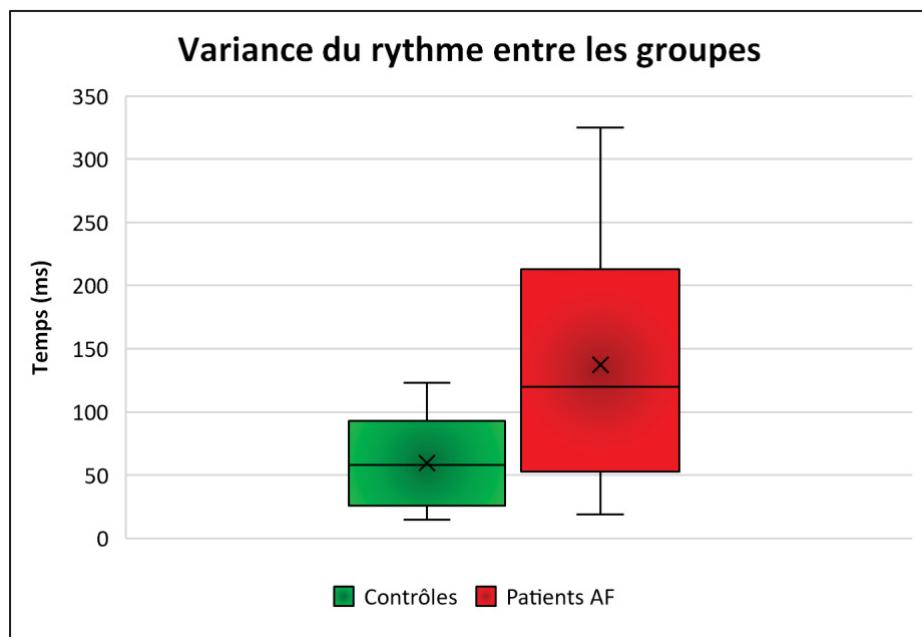


Figure 4.4 Variance du rythme entre les groupes

#### 4.4.2 Données oculaires

En ce qui concerne la tâche de Fixation pour la partie oculaire, les SWJ et ses caractéristiques sont analysées. Il y a des différences significatives concernant l'amplitude des SWJ entre les contrôles ( $0,78 \pm 0,31^\circ$ ) et les patients AF ( $1.99 \pm 1.26^\circ$ ) avec  $p < 0,001$ , la vitesse initiale des SWJ ( $23,54 \pm 8,02^\circ/\text{s}$  et  $44,65 \pm 15,24^\circ/\text{s}$ , respectivement) avec  $p < 0,001$ , ainsi que la vitesse maximale atteinte des SWJ ( $30,02 \pm 14,29^\circ/\text{s}$  et  $73,71 \pm 34,67^\circ/\text{s}$ , respectivement) avec  $p <$

0,001. En ce qui a trait à la fréquence des SWJ pour les deux groupes de participants, il y a une différence avec des moyennes qui concorde avec la littérature sur ce qui est qualifié de participant sain contre les participants qui sont atteints d'un problème neurologique quelconque, incluant AF (Salman et al., 2008; Shallo-Hoffmann et al., 1989), les résultats étant de  $8,55 \pm 7,11$  SWJ/min pour les contrôles et  $15,71 \pm 9,70$  SWJ/min pour les patients AF avec  $p = 0,141$ .

Pour la tâche Suivi de la cible, la variance des vitesses oculaires présente une différence significative entre les contrôles et les patients AF ( $30,63 \pm 5,86$  °/s et  $43,34 \pm 10,74$  °/s, respectivement) avec  $p = 0,002$ .

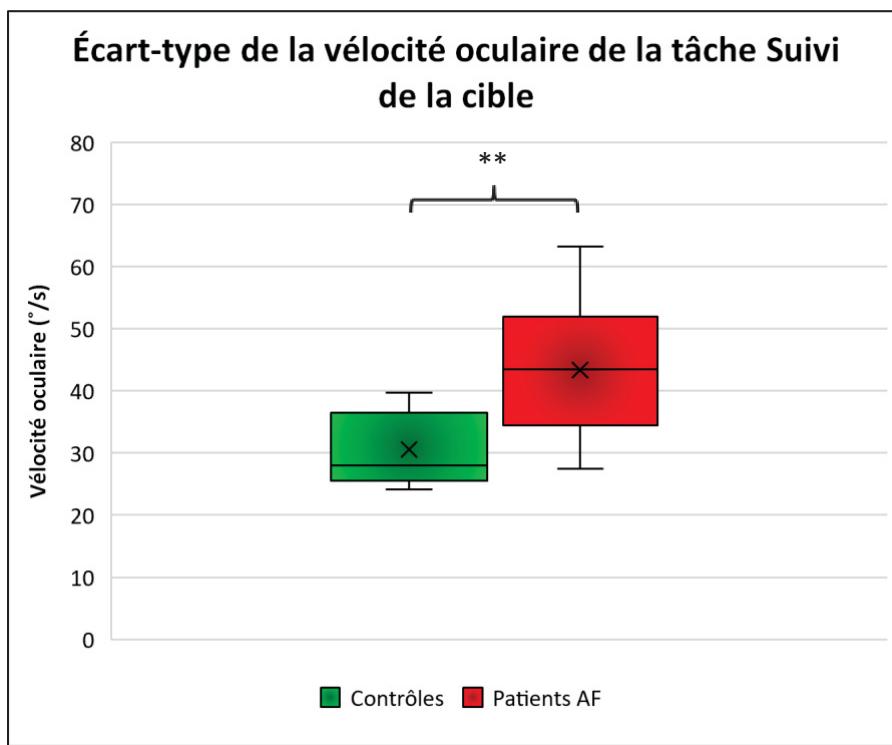


Figure 4.5 Écart-type de la vélocité oculaire de la tâche Suivi de la cible  
 $* p < 0.05$ ,  $** p < 0.01$ ,  $*** p < 0.001$

Concernant la tâche Multiple cibles, l'amplitude des saccades des patients était plus grande ( $5.26 \pm 0.67^\circ$ ) que celle des contrôles ( $7.26 \pm 3.35^\circ$ ), avec une valeur de  $p = 0,046$ . Le coefficient de silhouette révélait une différence significative chez les patients ( $0,62 \pm 0,11$ ) par rapport aux contrôles ( $0,80 \pm 0,04$ ), avec une valeur de  $p < 0,001$ .

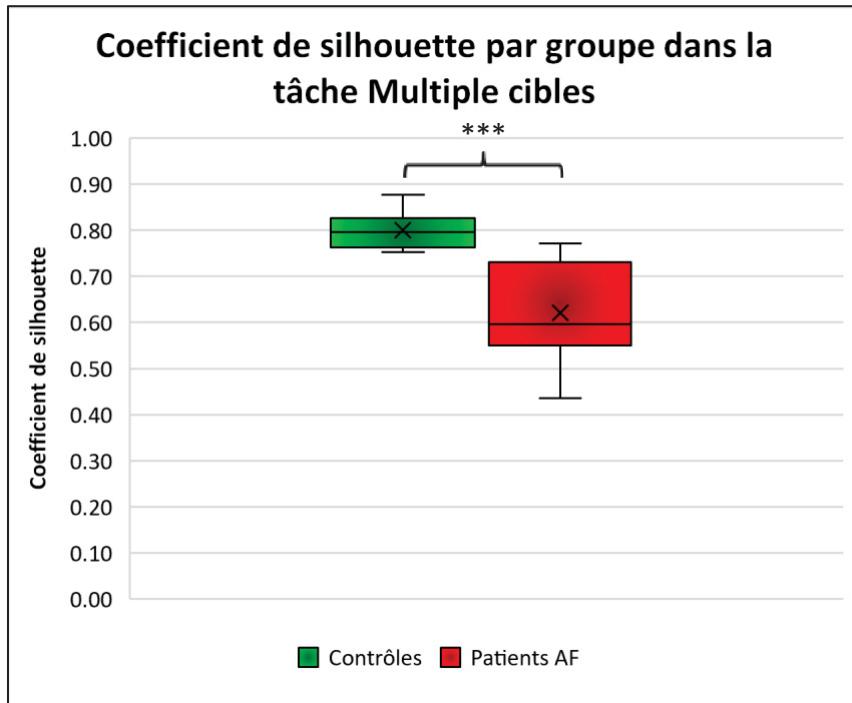


Figure 4.6 Coefficient de silhouette par groupe dans la tâche Multiple cibles  
 $* p < 0.05$ ,  $** p < 0.01$ ,  $*** p < 0.001$

#### 4.4.3 Corrélations aux mesures cliniques

Les graphiques illustrant les corrélations, qu'elles soient significatives ou non, allant de faibles à fortes corrélations, sont accessibles dans l'Annexe VI. La section suivante présente seulement les corrélations fortes significatives au-dessus de  $r = 0,7$ .

##### 4.4.3.1 Suivi du doigt

Concernant le RMSE (cm), on observe une forte corrélation ( $r = 0,99$ ) avec le score FARS, avec  $p < 0,001$ . Quant au score mFARS, on constate également une forte corrélation ( $r = 0,936$ ), toujours avec  $p < 0,001$ . En ce qui concerne les pertes de contact avec l'avatar, on observe une corrélation significative avec le score FARS ADL Custom ( $r = 0,743$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, le UEFI présente une corrélation négative significative avec la médiane des tremblements ( $m/s^3$ ) du suivi des doigts ( $r = -0,605$ ,  $p < 0,001$ ).

#### **4.4.3.2 Doigt-nez**

En ce qui concerne le temps de pointage (s), on observe une corrélation négative significative avec UEFI ( $r = -0,914$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, le temps de pointage présente des corrélations positives et significatives avec le score FARS ADL Custom ( $r = 0,602$ ,  $p < 0,001$ ), le score mFARS ( $r = 0,916$ ,  $p < 0,001$ ), et le score FARS ( $r = 0,955$ ,  $p < 0,001$ ). En outre, le temps moyen du 9HPT (s) est fortement corrélé de manière significative avec le temps de pointage ( $r = 0,956$ ,  $p < 0,001$ ). Pour ce qui est du temps moyen (s) de réalisation de la tâche Doigt-nez, on observe une corrélation négative significative avec UEFI ( $r = -0,910$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, le temps de réalisation de la tâche présente des corrélations positives et significatives avec le test du nez-doigt droit qui est un test provenant du FARS ( $r = 0,846$ ,  $p < 0,001$ ), avec le score mFARS ( $r = 0,895$ ,  $p < 0,001$ ), et avec le score FARS ( $r = 0,938$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, le temps moyen du 9HPT (s) est fortement corrélé de manière significative avec le temps de réalisation (s) ( $r = 0,934$ ,  $p = 0,004$ ). En ce qui concerne la médiane des tremblements ( $m/s^3$ ), on observe une corrélation positive avec le score mFARS ( $r = 0,910$ ,  $p < 0,001$ ) et une corrélation positive avec le score FARS ( $r = 0,877$ ,  $p < 0,001$ ).

#### **4.4.3.3 Versement d'un liquide**

En ce qui concerne le score moyen, on observe une corrélation négative significative avec le sous-score ULC ( $r = -0,797$ ,  $p < 0,001$ ), ainsi qu'une corrélation négative significative avec le score FARS ( $r = -0,979$ ,  $p < 0,001$ ) et le score mFARS ( $r = -0,977$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, le temps moyen du 9HPT en secondes est fortement corrélé de manière significative avec le score moyen dans la tâche Versement d'un liquide ( $r = -0,919$ ,  $p < 0,001$ ). En ce qui concerne la médiane des tremblements, on observe une corrélation très forte et significative avec le score FARS ( $r = 0,99$ ,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'avec le score mFARS ( $r = 0,996$ ,

$p < 0,001$ ). De plus, le temps moyen du 9HPT en secondes présente une forte corrélation significative avec la médiane des tremblements du Versement d'un liquide ( $r = 0,956$ ,  $p < 0,001$ ). En outre, le UEFI présente une corrélation négative très forte et significative avec la

médiane des tremblements du Versement d'un liquide ( $r = -0,890$ ,  $p < 0,001$ ) et une forte corrélation significative avec le score de versement ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ).

#### **4.4.3.4 Rythme**

En ce qui concerne le temps moyen du 9HPT en secondes, on observe une corrélation positive significative avec la variance du rythme ( $r = 0,837$ ,  $p = 0,005$ ). De plus, la variance du rythme présente une corrélation positive significative avec le score FARS ADL Custom ( $r = 0,868$ ,  $p < 0,001$ ). On observe une corrélation négative significative avec le score FARS ADL Custom ( $r = -0,948$ ,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'avec le score FARS ( $r = -0,852$ ,  $p < 0,001$ ).

#### **4.4.3.5 Panneau perforé vertical**

Le temps moyen du 9HPT en secondes est fortement corrélé de manière significative avec le temps moyen du Panneau perforé vertical VR ( $r = 0,720$ ,  $p < 0,001$ ).

#### **4.4.3.6 Fixation**

Le taux des SWJ dans la tâche de fixation présente des corrélations positives significatives avec le score mFARS ( $r = 0,745$ ,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'avec le score FARS ( $r = 0,780$ ,  $p < 0,001$ ).

#### **4.4.3.7 Multiples cibles**

Pour la vitesse initiale des saccades oculaires moyenne, il y a une forte corrélation positive significative avec le temps moyen du 9HPT en secondes ( $r = 0,952$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, le temps moyen du 9HPT en secondes est fortement corrélé de manière significative avec la vitesse maximale des saccades ( $r = 0,941$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, le temps moyen du 9HPT est fortement corrélé de manière significative avec l'amplitude des saccades oculaires moyenne ( $r = 0,943$ ,  $p < 0,001$ ). En ce qui concerne le coefficient de silhouette dans la tâche, on observe les corrélations suivantes : une corrélation négative significative avec le score FARS ( $r = -$

0,838,  $p < 0,001$ ), une corrélation négative significative avec le temps moyen 9HPT ( $r = -0,704$ ,  $p < 0,001$ ), et une corrélation positive significative avec UEFI ( $r = 0,786$ ,  $p < 0,001$ ).

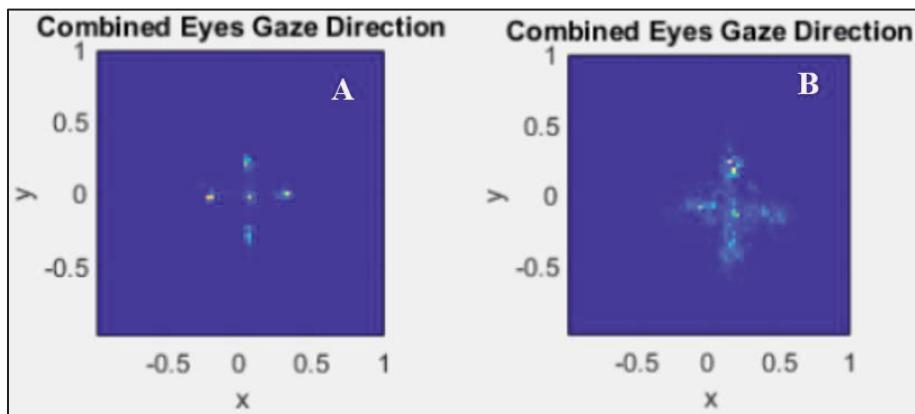


Figure 4.7 Exemple de différence entre un contrôle et un patient AF selon la distribution du regard lors de la tâche Multiple Cibles

#### 4.4.4 Apprentissage automatique

Une combinaison de 17 caractéristiques RV alimentent notre modèle de prédiction. Celles-ci comprennent un ensemble de caractéristiques de saccades oculaires ainsi que des données de performances issues de tâches motrices qui ont été déterminé par la fonction « SelectKBest » de la librairie « scikit-learn ». Les prédictions résultantes ont ensuite été évaluées à l'aide de la RMSE moyenne, une mesure de l'exactitude prédictive qui quantifie les divergences entre les valeurs prédites et les valeurs réelles.

Pour prédire le stade de la maladie, le modèle a obtenu une RMSE moyenne de 0,78 sur un score total de 5,5. Pour la prédiction du FARS, la RMSE moyenne était de 12,11 sur un score total de 125, tandis que pour l'UEFI, la RMSE moyenne était de 6,4 sur un score total de 80.

Parmi les contrôles, seulement un participant n'a présenté aucun SWJ et s'est vu attribué la moyenne des caractéristiques SWJ des autres contrôles comme imputation. Parmi les patients atteints d'AF, 5 ont reçu les valeurs de temps maximal permis pour compléter les tâches motrices.

## **CHAPITRE 5**

### **DISCUSSION**

L'étude représente la première étape dans le développement d'une tâche RV visant à fournir une évaluation objective de la progression AF. Une série de 5 tâches pour les membres supérieurs et une série de 3 tâches oculaires ont d'abord été développées (OS1). La deuxième étape était la validation de la faisabilité des tâches développés auprès de patients atteints d'AF (OS2). La dernière étape était de valider l'utilité des mesures de ces tâches pour quantifier la sévérité d'AF. Ce mémoire visait à vérifier les hypothèses suivantes :

- H1 : Les patients atteints d'AF sont capables de réaliser les tâches en RV sans ressentir d'inconfort.
- H2 : Les mesures des tâches en RV diffèrent significativement entre les patients atteints d'AF des personnes en bonne santé.
- H3 : Les mesures des tâches en RV sont corrélées aux tests cliniques existants.

#### **5.1 Faisabilité des tâches**

En ce qui concerne les tâches oculaires, tous les participants ont été capables de les compléter sans limitation. En revanche, sur les 12 patients atteints d'AF, seuls 6 ont réussi à accomplir avec succès les 5 tâches motrices. Quatre de ceux qui n'ont pas réussi à accomplir ces tâches n'ont pas été en mesure de tenir et de manipuler la manette MQ2. Un autre patient a réussi à tenir la manette, mais n'a pas pu accomplir les tâches motrices. Cela montre que le système, tel qu'il est actuellement conçu, ne convient pas à tous les patients. Il est intéressant de noter qu'il y a une concordance parfaite entre les patients qui n'ont pas pu effectuer le 9HPT et ceux qui n'ont pas pu accomplir les tâches motrices virtuelles. Cela semble indiquer qu'un niveau minimum de compétences motrices fines, qui est ce que le 9HPT évalue, est nécessaire pour accomplir les tâches motrices virtuelles. De plus, ces patients présentaient également un mFARS beaucoup plus élevé, ce qui indique une atteinte plus sévère. Les patients atteints d'AF

avec une atteinte sévère souffrent souvent de spasticité (tonus musculaire anormal ou raideur), ce qui aurait pu entraver leur utilisation de la manette. Pour garantir l'applicabilité d'une tâche RV pour l'évaluation des patients à différents stades de la maladie, il est nécessaire de proposer un niveau de difficulté adéquat permettant même aux patients gravement atteints d'accomplir les tâches, tout en conservant la capacité de différencier les degrés d'atteinte. Pour se faire, il est nécessaire de proposer un mode d'interaction alternatif pour les personnes incapables de manipuler les manettes. Johnson et al. (2022) et Novacek et al. (2020) discutent des méthodes d'interaction dans la RV, qui comprennent généralement des contrôleurs portatifs, mais les récentes avancées technologiques rendent possibles les interactions basées sur les mains, le suivi du corps, les contrôleurs portables tels que les gants haptiques, les méthodes de suivi des yeux et les systèmes de locomotion.

Deux patients ont pu utiliser les manettes, mais n'ont pas pu accomplir toutes les tâches dans l'EV car les tâches prenaient trop de temps, ce qui les fatiguait, nous avons dû mettre fin à leur participation. Pour ces patients, le temps nécessaire pour accomplir les tâches en RV était le principal problème. Plus précisément, le grand nombre de tâches répétitives impliquées dans l'étude représentait un fardeau important pour eux. Lorsque les données de tous les participants prévus auront été collectées, l'analyse des données devra étudier si un nombre plus faible d'essais et des tâches plus courtes peuvent capturer de manière adéquate la variabilité intra-participant. Une telle réduction du temps nécessaire pour accomplir les tâches profiterait également à son adoption éventuelle dans un cadre clinique.

## 5.2 Différences entre les groupes

La grande différence de niveaux de proprioception entre les patients atteints d'AF exclus et ceux qui ont pu accomplir les tâches motrices virtuelles révèle que le casque RV peut constituer une limitation dans l'utilisation de la RV par certains patients AF. Étant donné que le casque RV empêchaient complètement la vision directe de son propre corps, il peut être particulièrement difficile pour les patients atteints d'AF qui ont un faible niveau de proprioception. Bien que le patient fût capable d'apercevoir les contrôleurs virtuels dans l'EV,

il pouvait être difficile d'appuyer sur les boutons si leurs mains étaient complètement cachées par l'EV. Bien que la technologie de suivi des mains puisse partiellement atténuer ce problème en répliquant les mains réelles dans l'EV en modèles 3D, l'exactitude du système de suivi des mains MQ2 a été jugée insuffisante pour ce projet. L'utilisation de la nouvelle technologie « Passthrough » qui permet de transformer la RV en réalité mixte (RM) offerte par les casques RV tels que la Meta Quest 3 ou le Apple Vision Pro permettrait de remédier à ce problème en donnant une vision directe à son environnement réel, et donc à ses membres supérieurs pour améliorer considérablement la proprioception.

Le fait que les patients atteints d'AF et les contrôles aient signalé des niveaux très faibles de mal des simulateurs dans le questionnaire SSQ indique que l'application RV est bien conçue et confortable à utiliser en tant qu'outil d'évaluation. Aucune des tâches présentées aux participants n'impliquait la navigation dans l'EV, ce qui peut provoquer une sensation de déplacement et entraîner le mal des simulateurs, ni aucune autre forme de manipulation du champ visuel. Le groupe témoin a signalé des niveaux de présence plus élevés que les patients AF, bien que cette différence n'ait pas été significative.

Le groupe de contrôles a mieux performé que le groupe de patients atteints d'AF pour toutes les tâches et selon tous les critères de performance. Cependant, ces différences n'étaient pas toutes statistiquement significatives. Dans certains cas, il existe une grande différence dans les valeurs entre les groupes, mais le petit nombre de patients inclus pour les tâches motrices et la grande variabilité de leurs performances n'ont pas permis d'obtenir une signification statistique (par exemple, la variabilité dans la tâche de rythme). La tâche de Suivi du doigt présente la sensibilité la plus élevée pour différencier les patients atteints d'AF des personnes en bonne santé, suivie de la tâche Versement d'un liquide, et suivi de la tâche Doigt-nez.

Corben et al. (2021) a démontré que le système AIM-S était capable de différencier de manière significative, sur le plan statistique, les mouvements des individus sains de ceux des patients AF ( $p < 0,001$ , voir Fig. 1.11). Les caractéristiques spatiotemporelles du mouvement, telles que la fluidité, la longueur de la trajectoire, la durée et l'amplitude des mouvements, se sont

révélées être les plus efficaces pour identifier les altérations du mouvement qui distinguent les patients atteints d'AF des participants témoins. Bonnechère et al. (2018) a trouvé des différences statistiquement significatives pour la plupart de ses paramètres étudiés, notamment le temps requis pour exécuter la tâche (augmentation de 76% pour les patients d'AF,  $p < 0,001$ ). Bien que notre étude ait trouvé des différences significatives entre les deux groupes pour 3 de nos 5 tâches motrices, par exemple le temps de complétion pour Suivi du doigt ( $p = 0,005$ ), le temps de pointage pour Doigt-nez ( $p = 0,002$ ) et la médiane des tremblements ( $p = 0,025$ ) pour Versement d'un liquide (voir Annexe V pour autres différences significatives), la valeur ajoutée de notre étude par rapport à Corben et al. (2021) et Bonnechère et al. (2018) est les différences significatives trouvées entre les deux groupes à ce qui a trait à l'aspect de l'analyse oculométrique.

La tâche Fixation permet de discriminer significativement les deux groupes selon les caractéristiques des SWJ produits, telles que la vitesse initiale, la vitesse maximale atteinte et l'amplitude des SWJ. La durée des SWJ est plus élevé pour les patients que les contrôles, bien que cette caractéristique ne soit pas significative. Le taux SWJ/min, bien qu'elle soit non significative, est en concordance avec la littérature sur ce qui est considéré un débit de SWJ normal (Salman et al., 2008; Shallo-Hoffmann et al., 1989). Parmi les contrôles, seulement deux d'entre eux présentent des taux plus élevés que ce qui est considéré normal chez une personne en santé.

La tâche Suivi de la cible discrimine significativement les deux groupes en prenant en compte la variance des vitesses oculaires produits lors du suivi de la cible qui se déplace à 1 m/s. À mesure que l'AF progresse, la maladie provoque des changements dégénératifs dans les fibres nerveuses sensorielles aux endroits où elles pénètrent dans la moelle épinière. Cela entraîne une interruption des signaux sensoriels vers le cervelet, la partie du cerveau qui contrôle les mouvements volontaires (Rojas et al., 2020).

Chez les patients atteints d'AF, les anomalies oculomotrices reflètent la perturbation du circuit tronc cérébral-cérébelleux et comprennent la dysmétrie saccadique, la poursuite perturbée et

des anomalies vestibulaires. Ces facteurs pourraient expliquer pourquoi les patients atteints d'AF présentent une variance plus élevée en ce qui concerne les vitesses oculaires produites pendant la tâche. La perturbation de leur circuit tronc cérébral-cérébelleux et leur système vestibulaire altéré pourraient rendre difficile le suivi d'une cible en mouvement.

Pour ce qui est de la tâche Multiple cibles, les patients atteints d'AF produisent moins de saccades (bien que non significatif) possiblement en raison de la dégénérescence du cervelet et du tronc cérébral (comme mentionné pour la tâche Suivi de la cible), qui sont impliqués dans l'initiation et le contrôle des mouvements saccadiques des yeux. L'étude de Termsarasab et al. (2015) a révélé que, dans l'ataxie spinocérébelleuse, le ralentissement des saccades, en particulier lors du regard horizontal, est une caractéristique clinique distinctive de l'ataxie spinocérébelleuse de type 2, bien que des saccades lentes aient également été décrites dans d'autres types d'ataxie.

Chez les patients atteints d'AF, les mouvements des saccades peuvent être hypométriques (Szpisjak et al., 2021). Cela peut donc signifier que les saccades ne parviennent pas à leur cible, ce qui pourrait expliquer la différence significative de l'amplitude des saccades plus élevée pour les patients. L'éventuelle erreur de décalage pourrait être due à ces saccades hypométriques.

### 5.3 Corrélations aux mesures cliniques

Le temps nécessaire pour accomplir la tâche Doigt-nez présentait également une corrélation très forte avec le test UEFI et le 9HPT, tout comme la précision de la tâche de versement. Ces mesures étaient également fortement corrélées avec le sous-score ULC, bien que dans le cas du temps nécessaire pour accomplir la tâche Doigt-nez, il s'agissait d'une corrélation modérée. Les tâches Doigt-nez et Versement d'un liquide sont donc les tâches qui montrent le plus de promesses pour évaluer l'atteinte de la fonction des membres supérieurs chez les patients atteints d'AF.

La tâche Suivi du doigt était fortement corrélée aux scores UEFI, mais sa corrélation avec le sous-score ULC n'était pas significative car il existe une très grande variabilité dans leurs capacités à ce test. En effet, certains patients ont montré de très grandes déviations par rapport à la trajectoire tracée par le clinicien virtuel. L'inclusion de plus de participants permettra de déterminer s'il s'agit de cas exceptionnels, si la tâche est trop difficile pour certains patients et si elle devrait avoir un score minimum plus élevé et un score maximum plus bas. De même, la variabilité dans la tâche Rythme est très élevée, en particulier parmi les patients atteints d'AF. Dans sa forme actuelle, elle n'est donc pas utile pour évaluer la gravité de l'atteinte.

La tâche Panneau perforé vertical est fortement corrélée et statistiquement significative avec le temps de complétion du 9HPT. En revanche, cette tâche est modérément corrélée avec les autres mesures cliniques et ne présente pas de différence significative entre les groupes. Il est probable que cette mise en œuvre de la tâche n'est pas suffisamment exigeante pour être utilisée comme mesure sensible de l'atteinte des membres supérieurs. En effet, certains patients atteints d'AF ont surpassé les participants en bonne santé dans cette tâche. L'objectif principal du 9HPT est d'évaluer les compétences motrices fines et la dextérité individuelle. L'utilisation d'une manette, au-delà du niveau minimum nécessaire pour la faire fonctionner, ne permet pas l'évaluation de ces compétences. Les futures versions de cette tâche viseront à avoir des exigences plus élevées en ce qui concerne ces compétences.

Corben et al. (2021) a observé une corrélation élevée entre le score AIM-S et le score mFARS ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,01$ ). Notre étude a montré des corrélations plus fortes et significatives à travers différentes tâches motrices pour le score mFARS et nos mesures de performance, par exemple :

- Suivi du doigt
  - RMSE ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ )
  - Temps de complétion ( $r = 0,96$ ,  $p = 0,023$ )
- Doigt-nez
  - Temps de pointage ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,001$ )
  - Temps de complétion ( $r = 0,9$ ,  $p < 0,001$ )

- Médiane des tremblements ( $r = 0,91, p < 0,001$ )
- Versement d'un liquide
  - Score de versement ( $r = -0,98, p < 0,001$ )
  - Médiane des tremblements ( $r = 0,99, p < 0,001$ )
- Panneau perforé vertical
  - Médiane des tremblements ( $r = 0,58, p < 0,001$ )

Krishna et al. (2021) a constaté que les mesures cinétiques et cinématiques étaient fortement corrélées (85%) avec les évaluations cliniques établies chez les patients atteints d'AF. Les données d'accélération montraient des corrélations significatives avec la plupart des échelles cliniques. Nos mesures de tremblements ont montré des corrélation fortes et significatives avec différentes échelles cliniques pour la plupart de nos tâches motrices, par exemple dans Versement d'un liquide avec le temps de compléction du 9HPT ( $r = 0,96, p < 0,001$ ) et le score UEFI ( $r = -0,89, p < 0,001$ ), dans Doigt-nez avec le score mFARS ( $r = 0,91, p < 0,001$ ), et dans Suivi du doigt avec le score UEFI ( $r = -0,6, p < 0,001$ ). Bonnechère et al. (2018) a trouvé une forte corrélation entre la durée de la maladie et la diminution de la vitesse d'exécution des tâches ( $r = 0,64, p = 0,002$ ). De plus, la vitesse d'exécution était significativement corrélée avec la précision ( $r = -0,67, p = 0,001$ ), montrant une corrélation plus forte chez les patients atteints d'AF ( $r = -0,87, p < 0,001$ ) par rapport aux contrôles. En ce qui a trait à la précision de mouvement lors d'une tâche, la tâche de Versement d'un liquide est ce qui se rapproche le plus de Bonnechère et al. (2018), et des corrélations fortes et significatives ont été trouvé pour la précision du versement avec le sous-score ULC du FARS ( $r = 0,8, p < 0,001$ ), avec le score mFARS ( $r = -0,98, p < 0,001$ ), avec le score UEFI ( $r = 0,86, p < 0,001$ ) ainsi qu'avec le temps de compléction du 9HPT ( $r = -0,92, p < 0,001$ ). Notre étude montre aussi des corrélation fortes et significatives pour les mesures d'oculométrie (voir Annexe VI).

La corrélation importante entre le taux SWJ/min et les mesures cliniques constitue un résultat notable, car aucune étude antérieure n'a relevé cette caractéristique. Bien que l'on trouve des résultats en concordance avec la littérature selon ce qui différencie un groupe sain d'un groupe atteint d'AF, il reste impératif de développer d'autres tâches qui validerait l'algorithme

personnalisé utilisé. La forte corrélation entre le mFARS et le coefficient de silhouette et la différence significative entre les groupes trouvé dans cette étude est intéressante.

Bien qu'elle ne soit pas mentionnée dans la littérature, il est connu que la sévérité de la maladie peut affecter divers aspects de la maladie, y compris la fonction cognitive. Par conséquent, il est plausible qu'à mesure que la maladie progresse et que la sévérité augmente, la capacité à effectuer des tâches nécessitant des mouvements oculaires précis et une concentration une cible quelconque puisse décliner, entraînant un coefficient de silhouette plus bas pour les patients. D'autres études sont nécessaires pour mieux quantifier cette caractéristique discriminatoire.

#### **5.4 Apprentissage automatique**

La présente étude a exploré l'utilisation d'une combinaison de 17 caractéristiques, comprenant des données de saccades oculaires et des performances motrices, pour prédire le stade d'AF. Premièrement, en ce qui concerne la prédiction du stade de la maladie, le modèle a démontré une RMSE moyenne de 0,78 sur un score total de 5,5. Cette précision relativement élevée suggère que les caractéristiques utilisées, notamment les données de saccades oculaires et les performances motrices, peuvent fournir des informations significatives pour évaluer le stade de l'AF. En ce qui concerne la prédiction du FARS, la RMSE moyenne de 12,11 sur un score total de 125 indique une capacité du modèle à estimer la sévérité de l'AF. De plus, la prédiction du UEFI avec une RMSE moyenne de 6,4 sur un score total de 80 souligne la pertinence potentielle du modèle pour évaluer spécifiquement les performances motrices des membres supérieurs chez les patients atteints d'AF.

Malgré l'efficacité de la méthode LOOCV pour valider nos modèles, il est impératif d'approfondir la validité de ces modèles en cherchant à prédire la progression de la maladie chez les patients atteints d'AF sur une période plus étendue. Des approches comme la validation croisée k-fold et la validation croisée stratifiée k-fold seraient particulièrement utiles pour mieux évaluer les performances des modèles et réduire la variance. Il est également crucial d'augmenter le nombre de patients, répartis de manière plus équilibrée sur l'échelle FARS, afin

d'améliorer la robustesse et la généralisation des modèles. Cela peut être examiné à la lumière de travaux antérieurs, comme l'étude de Kadirvelu et al. (2023), qui a exploré la prédiction de la progression de la maladie en utilisant l'échelle SARA.

## 5.5 Limitations

Premièrement, le nombre de patients atteints d'AF recrutés est bas, étant donné la rareté de la maladie. En ce qui concerne la progression de la maladie chez les patients AF recrutés, nous n'avons pas eu une assez bonne répartition des niveaux de progression de la maladie, ce qui fait en sorte que nos données sont moins robustes.

Il est à noter que la plage d'incertitude de 0.5 à 1.1 degré liée au casque HTC VIVE Pro Eye pourrait présenter une limitation quant à sa capacité à fournir une mesure SWJ précise. Il n'existe aussi aucune littérature qui indique explicitement qu'un taux d'échantillonnage de 120 Hz permettrait de bien identifier les SWJ. Ce mémoire fait l'objet d'une première dans le champ de l'analyse oculomotrice pour l'identification des SWJ avec un taux d'échantillonnage particulièrement bas. Bien que des corrélations significatives aient été établies avec les échelles cliniques, il est crucial de procéder à la validation de l'algorithme d'identification des SWJ en utilisant une méthode alternative. Par exemple, l'analyse des SWJ à travers une vidéo des mouvements oculaires permettrait une comparaison entre la détection visuelle des SWJ et leur identification via l'algorithme.

Le score composite de l'apprentissage automatique souffre d'une insuffisance de données significative. En conséquence, l'analyse et la modélisation des données sont compromises, ce qui diminue la qualité et la fiabilité du score composite généré. Il est impératif de mettre en œuvre une gestion efficace des données manquantes afin d'assurer des résultats plus exhaustifs et précis dans le domaine de l'apprentissage automatique.

Enfin, il est probable qu'il y ait une certaine redondance dans les capacités évaluées par les différentes tâches. Les analyses futures examineront la possibilité de réduire les

caractéristiques et de développer des scores composites. La petite taille de l'échantillon, aggravée par l'exclusion de nombreux patients atteints d'AF, est une limitation des résultats actuels.

## 5.6 Travaux futurs

Une proportion significative des patients atteints d'AF sont actuellement exclus des essais cliniques car ils ne sont pas ambulatoires. En conséquence, les données collectées dans les essais cliniques ne reflètent pas la population globale des patients. Pour combler cette lacune critique, il est urgent de développer des mesures sensibles à l'ensemble du spectre de la maladie.

Une approche alternative pour atténuer les limitations de la proprioception des casques RV est d'utiliser la technologie « passthrough » qui est couramment intégrée aux casques RV via des supports de caméra. Cette technologie peut éliminer le problème d'obstruction visuelle et offrir une perception plus précise des mouvements du corps. Une poursuite du développement sera donc nécessaire pour traduire la version actuelle de la RV en RM. Au lieu d'un EV 3D immersif où les utilisateurs sont placés dans une grande salle de classe, les tâches générées par ordinateur seront superposées sur l'environnement physique enregistré en temps réel par les casques.

Les tâches actuelles qui dépendent actuellement de manettes pour l'entrée devront également être adaptées pour le suivi des mains et des doigts. Une fois que nous aurons obtenu des versions préliminaires, nous consulterons des conseillers-patients présentant différents degrés d'atteinte des membres supérieurs pour déterminer si la RM et le suivi des mains offrent un avantage par rapport à la RV traditionnelle et aux manettes. Nous nous attendons à ce que cela améliore l'utilisabilité pour les patients présentant une proprioception réduite et une fonction altérée des membres supérieurs.

Il serait pertinent d'examiner et d'appliquer diverses méthodes d'imputation de données pour nos modèles d'apprentissage automatique. Cette approche permettrait de combler les lacunes

actuelles dues à l'insuffisance de données, ce qui améliorerait considérablement la qualité et la fiabilité du score composite généré.

De plus, de nouvelles métriques seront utilisées pour approfondir l'analyse, comme la création et la validation de tâches pour quantifier la parole en utilisant des casques RM. Cela exploite la capacité des casques à enregistrer la voix. Noffs et al. (2023) suggère que les microphones « plug-and-play » étaient fiables pour l'analyse de certains paramètres de la parole, mais étaient moins robustes pour les mesures fines de synchronisation.

Une approche d'apprentissage automatique supervisé multimodal sera employée pour créer un score de gravité composite plus complète qui intégrera la fonction des membres supérieurs, les mouvements oculaires et la parole. Cette approche permettra de rassembler ces différentes mesures pour obtenir une évaluation globale de la gravité de la maladie.



## CONCLUSION

En conclusion, cette étude met en évidence les perspectives prometteuses qu'offre l'utilisation de la RV comme un outil d'évaluation pour les patients AF. Les métriques de la RV se révèlent être des indicateurs discriminatoires entre les patients et les individus en bonne santé, à travers l'analyse des contrôleurs, l'observation oculaire et la performance globale. De plus, ces métriques RV présentent une corrélation significative avec les échelles cliniques. Néanmoins, il est impératif de souligner qu'une étape cruciale consistera à adapter la technologie afin de permettre à tous les patients atteints d'AF, quel que soit leur niveau de la maladie, de réaliser ces tâches.

L'application conçue pour cette étude a démontré son efficacité dans l'atteinte des objectifs du mémoire, toutefois, il est important de noter que les limitations technologiques subsistent. Ainsi, il s'avère indispensable d'entreprendre des ajustements pour adapter l'application à une utilisation en MR).

En élargissant le champ de la recherche, de nouvelles opportunités s'ouvrent pour aller au-delà de la simple distinction entre les patients atteints d'AF et les individus en bonne santé. Il est envisageable d'explorer des modèles complexes au sein de l'ensemble riche de données générées par les évaluations en RV. En recourant à des algorithmes d'apprentissage automatique multimodaux, nous pourrons exploiter la puissance de l'analyse prédictive en intégrant les données RV, la reconnaissance vocale et l'analyse oculaire, ce qui nous permettra d'anticiper la trajectoire de la progression de l'AF.

La mise en œuvre de ces modèles d'apprentissage automatique exigera non seulement une quantité substantielle de données, mais également une ingénierie avancée des caractéristiques et une formation rigoureuse des modèles. Ces efforts conjugués ouvrent la voie à des avancées significatives dans la compréhension et la gestion de l'AF, améliorant ainsi la qualité de vie des individus touchés par cette condition.



## ANNEXE I

### QUESTIONNAIRES PRÉLIMINAIRES

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire sur la démographie et inclusion/exclusion											
SUBJECT ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	VISIT NO	<input type="text"/>					
INITIALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	VISIT DATE			<input type="text"/>				
				D	D	M	M	Y	Y	Y	Y
<b>Démographie :</b>											
1. Date de naissance:				1.	<input type="text"/>						
2. quel est votre âge?				2.	<input type="text"/>	<input type="text"/>					
3. Sexe : (1 = femme, 2 = homme)				3.	<input type="text"/>						
<hr/>											
<b>Critères d'inclusions :</b>											
4. êtes-vous atteint de l'ataxie de Friedreich? (1 = Non, 2 = Oui)				4.	<input type="text"/>						
4a. Si Non (1) à la question 4, avez- vous à votre connaissance un trouble neurologique? (1 = Non, 2 = Oui)				4a.	<input type="text"/>						

Figure-A I- 1 Questions démographie et critères d'inclusions

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire sur la maladie d'AF															
SUBJECT ID				VISIT NO											
INITIALES				VISIT DATE				D	D	M	M	Y	Y	Y	Y
Historique de la maladie :															
1. Longueur de répétition des triplets:															
1a.															
1b.															
2. Y-a-t-il une mutation ponctuelle? (0 = Non, 1 = Oui)															
2.															
2a. Si Oui (1) à la question 2, indiquer la mutation spécifique:															
_____															
3. Age à l'apparition des symptômes:															
3.															
4. Premier symptôme:															
4.															
1 = Equilibre/ataxie 2 = Diabète 3 = Cardiomyopathie 4 = Scolioses 5 = Atrophie optique 6 = Autre: _____															
5. Age au diagnostic															
5.															
_____															

Figure-A I- 2 Questions sur historique de la maladie

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire sur la maladie d'AF				
SUBJECT ID				
VISIT NO				
<b>Dispositif d'assistance à la marche</b>				
1. Le sujet utilise un dispositif d'assistance à la marche? (0 = Non, 1 = Oui)	1.			
2. Si Oui (1) à la question 1, indiquer le dispositif d'assistance:	2.			
1 = canne 2 = bâquilles 3 = déambulateur 4 = fauteuil roulant				
2a. Si Oui (1) à la question 1, à quel âge le sujet a-t-il commencé à utiliser ce dispositif:	2a.			
3. Le sujet utilise un autre dispositif d'assistance à la marche? (0 = Non, 1 = Oui)	3.			
3a. Si Oui (1) à la question 3, indiquer le dispositif d'assistance: 1 = canne 2 = bâquilles 3 = déambulateur 4 = fauteuil roulant		3a.		
3b. Si Oui (1) à la question 3, à quel âge le sujet a-t-il commencé à utiliser ce dispositif:	3b.			
4. Y-a-t-il un changement dans la marche depuis la dernière visite? (0 = Non, 1 = Oui)	4.			
<b>Vision</b>				
1. Le sujet requiert un dispositif de correction pour sa vision? (0 = Non, 1 = Oui)	1.			
2. Si Oui (1) à la question 1, spécifier: 1 = lunettes 2 = verres de contact 3 = chirurgie laser 4 = autres (spécifier) : _____	2.			

Figure-A I- 3 Questions sur dispositif de marche et sur la vision

<p style="text-align: center;"><b>Ataxie: Outils de réalité virtuelle</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Questionnaire sur la maladie d'AF</b></p>			
SUBJECT ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VISIT NO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<p>3. opération de la cataracte? (0 = Non, 1 = Oui)</p> <p>1 = non 2 = œil droit 3 = œil gauche 4 = les deux</p> <p>1. <input type="checkbox"/></p>			

Figure-A I- 4 Question sur la cataracte

<b>Ataxie: Outils de réalité virtuelle</b> <b>Questionnaire sur le mal des transports</b>											
SUBJECT ID				VISIT NO							
<input type="text"/>				<input type="text"/>							
INITIALES				VISIT DATE							
<input type="text"/>				<input type="text"/>							
<b>Questionnaire à remplir <u>avant</u> le test avec le casque de réalité virtuelle.</b>											
<b>Le mal de transport signifie ici se sentir mal à l'aise ou nauséieux ou en train de vomir.</b>											
<b>Pour les questions 1 à 9, les choix des réponses sont les suivants :</b>											
0 = Jamais utilisé ce moyen de transport 1 = Jamais 2 = Rarement 3 = Parfois 4 = Fréquemment											
<b>A quelle fréquence avez-vous ressenti le mal de transport dans les véhicules suivants :</b>											
1. les voitures :	1. <input type="checkbox"/>										
2. les bus :	2. <input type="checkbox"/>										
3. les trains :	3. <input type="checkbox"/>										
4. les avions :	4. <input type="checkbox"/>										
5. les petits bateaux :	5. <input type="checkbox"/>										
6. les ferrys :	6. <input type="checkbox"/>										
7. sur les balançoires :	7. <input type="checkbox"/>										
8. sur un tourniquet :	8. <input type="checkbox"/>										
9. les manèges de fête foraine :	9. <input type="checkbox"/>										
<b>10. Êtes-vous présentement étourdi?</b>											
0 = non 1 = un peu 2 = Beaucoup											

Figure-A I- 5 Questions sur le mal des transports

**Ataxie: Outils de réalité virtuelle**  
**Questionnaire : mobilité des membres supérieurs**

---

SUBJECT ID	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle; border-collapse: collapse;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					VISIT NO	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle; border-collapse: collapse;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							
INITIALES	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle; border-collapse: collapse;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>				VISIT DATE	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle; border-collapse: collapse;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>								
		D      D	M      M	Y      Y	Y      Y									

---

**Questionnaire à remplir avant le test avec le casque de réalité virtuelle.**

Nous souhaitons savoir si vous rencontrez des difficultés avec les activités énumérées ci-dessous

**Aujourd'hui, avez-vous ou auriez-vous des difficultés avec :**

Activités	Extrêmement difficile ou incapable	Pas mal de difficulté	Difficulté modérée	Un peu de difficulté	Pas de difficulté
1. N'importe lequel de vos travaux habituels, travaux ménagers ou activités scolaires	0	1	2	3	4
2. Vos passe-temps habituels, activités créatives ou sportives	0	1	2	3	4
3. Soulever un sac d'épicerie au niveau de la taille	0	1	2	3	4
4. Soulever un sac d'épicerie au-dessus de la tête	0	1	2	3	4
5. Se laver les cheveux	0	1	2	3	4
6. Pousser vos mains (par exemple depuis une baignoire ou une chaise)	0	1	2	3	4
7. Préparation des aliments (par exemple, peler, couper)	0	1	2	3	4
8. Conduire	0	1	2	3	4
9. Passer l'aspirateur, balayer ou ratisser	0	1	2	3	4
10. S'habiller	0	1	2	3	4
11. Fermer des boutons	0	1	2	3	4
12. Utiliser des outils ou des appareils électroménagers	0	1	2	3	4
13. Ouvrir des portes	0	1	2	3	4
14. Nettoyer	0	1	2	3	4
15. Faire les lacets	0	1	2	3	4
16. Dormir	0	1	2	3	4
17. La lessive des vêtements (p. ex. Lavage, repassage, pliage)	0	1	2	3	4

Source: Stratford PW, Binkley, JM, Stratford DM (2001): Development and initial validation of the upper extremity functional index. Physiotherapy Canada. 53(4):259-267.

Page 1 de 2

Figure-A I- 6 Questions sur la mobilité des membres supérieurs

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire : mobilité des membres supérieurs																																				
SUBJECT ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>				VISIT NO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">Activités</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Extrêmement difficile ou incapable</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Pas mal de difficulté</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Difficulté modérée</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Un peu de difficulté</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Pas de difficulté</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">18. Ouvrir un pot</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">19. Lancer une balle</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">20. Porter une petite valise avec votre membre affecté</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">2</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">4</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><b>Total des colonnes :</b></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;"></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; margin-top: -10px;">SCORE : _____ /80</p>							Activités	Extrêmement difficile ou incapable	Pas mal de difficulté	Difficulté modérée	Un peu de difficulté	Pas de difficulté	18. Ouvrir un pot	0	1	2	3	4	19. Lancer une balle	0	1	2	3	4	20. Porter une petite valise avec votre membre affecté	0	1	2	3	4	<b>Total des colonnes :</b>					
Activités	Extrêmement difficile ou incapable	Pas mal de difficulté	Difficulté modérée	Un peu de difficulté	Pas de difficulté																															
18. Ouvrir un pot	0	1	2	3	4																															
19. Lancer une balle	0	1	2	3	4																															
20. Porter une petite valise avec votre membre affecté	0	1	2	3	4																															
<b>Total des colonnes :</b>																																				

Figure-A I- 7 Questions sur la mobilité des membres supérieurs (suite)

## Ataxie: Outils de réalité virtuelle

### Questionnaire : expériences antérieures de la réalité virtuelle

SUBJECT ID

VISIT NO

INITIALES

VISIT DATE      
D D M M Y Y Y Y

#### Questionnaire à remplir avant le test avec le casque de réalité virtuelle.

1. Connaissez-vous la réalité virtuelle?

1.

0 = non, jamais entendu parlé

1 = oui, déjà entendu parlé mais je n'ai jamais essayé

2 = oui, j'ai déjà essayé.

2. Si vous avez déjà essayé, à quelle fréquence?

2.

0 = plusieurs fois par semaine

1 = plusieurs fois par mois

2 = quelques fois

3 = 1 fois

3. Si vous avez déjà essayé, date de la dernière utilisation :

3.      
D D M M Y Y Y Y

4. Quelles sont vos attentes par rapport à la réalité virtuelle :

---

---

---

---

---

---

---

#### Figure-A I- 8 Question sur l'expérience antérieure de la RV

## ANNEXE II

### ÉCHELLE FARS

#### SUPPLEMENTAL DATA: E - APPENDIX I (E)A-1): RATING SCALE FOR FRIEDREICH'S ATAXIA

#### I. FUNCTIONAL STAGING FOR ATAXIA

Increment by 0.5 may be used if the status is about the middle between two stages.

STAGE

**STAGE 0:** Normal.

**STAGE 1.0:** Minimal signs detected by physician during screening. Can run or jump without loss of balance. No disability.

**STAGE 2.0:** Symptoms present, recognized by patient, but still mild. Cannot run or jump without losing balance. The patient is physically capable of leading an independent life, but daily activities may be somewhat restricted. Minimal disability.

**STAGE 3.0:** Symptoms are overt and significant. Requires regular or periodic holding onto wall/furniture or use of a cane for stability and walking. Mild disability. (Note: many patients postpone obtaining a cane by avoiding open spaces and walking with the aid of walls/ people etc. These patients are grades as stage 3.0)

**STAGE 4.0:** Walking requires a walker, Canadian crutches or two canes. Or other aids such as walking dogs. Can perform several activities of daily living. Moderate disability.

**STAGE 5.0:** Confined but can navigate a wheelchair. Can perform some activities of daily living that do not require standing or walking. Severe disability.

**STAGE 6.0:** Confined to wheelchair or bed with total dependency for all activities of daily living. Total disability.

Figure-A II- 1 Stade de l'ataxie

**II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING** (increments of 0.5 may be used if strongly felt that a task falls between 2 scores)

**1. Speech**

- 0 - Normal
- 1 - Mildly affected. No difficulty being understood.
- 2 - Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.
- 3 - Severely affected. Frequently asked to repeat statements.
- 4 - Unintelligible most of the time.

**2. Swallowing**

- 0 - Normal.
- 1 - Rare choking (< once a month).
- 2 - Frequent choking (< once a week, > once a month).
- 3 - Requires modified food or chokes multiple times a week. Or patient avoids certain foods.
- 4 - Requires NG tube or gastrostomy feedings.

**3. Cutting Food and Handling Utensils**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 - Clumsy and slow, but can cut most foods with some help needed. Or needs assistance when in a hurry.
- 3 - Food must be cut by someone, but can still feed self slowly.
- 4 - Needs to be fed.

**4. Dressing**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves, etc. or has to modify activity in some way (e.g. Having to sit to get dressed; use velcro for shoes, stop wearing ties, etc.).
- 3 - Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 - Helpless.

**5. Personal Hygiene**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Very slow hygienic care or has need for devices such as special grab bars, tub bench, shower chair, etc.
- 3 - Requires personal help with washing, brushing teeth, combing hair or using toilet.
- 4 - Fully dependent

Figure-A II- 2 Questions sur ADL

<b>6. Falling (assistive device = score 3)</b>	<input type="checkbox"/>
0 - Normal.	
1 - Rare falling (< once a month).	
2 - Occasional falls (once a week to once a month).	
3 - Falls multiple times a week or requires device to prevent falls.	
4 - Unable to stand or walk.	
<b>7. Walking (assistive device = score 3)</b>	<input type="checkbox"/>
0 - Normal.	
1 - Mild difficulty, perception of imbalance.	
2 - Moderate difficulty, but requires little or no assistance.	
3 - Severe disturbance of walking, requires assistance or walking aids.	
4 - Cannot walk at all even with assistance (wheelchair bound).	
<b>8. Quality of Sitting Position</b>	<input type="checkbox"/>
0 - Normal.	
1 - Slight imbalance of the trunk, but needs no back support.	
2 - Unable to sit without back support.	
3 - Can sit only with extensive support (Geriatric chair, posy, etc.).	
4 - Unable to sit.	
<b>9. Bladder Function (if using drugs for bladder, automatic score of 3)</b>	<input type="checkbox"/>
0 - Normal.	
1 - Mild urinary hesitance, urgency or retention (< once a month).	
2 - Moderate hesitance, urgency, rare retention/incontinence (> once a month, but < once a week).	
3 - Frequent urinary incontinence (> once a week).	
4 - Loss of bladder function requiring intermittent catheterization/indwelling catheter.	
<b>TOTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCORE:</b>	<input type="checkbox"/>

Figure-A II- 3 Questions sur ADL (suite)

**III. NEUROLOGICAL EXAMINATION** (rate each item on the basis of the patient status during examination. To the extent possible, sequential patient examinations should be carried out at the same time of the day. If the patient is taking any medication, the examination should be carried out prior to dosing, or at a fixed time following the dosing based on the maximum expected therapeutic response. Increments of 0.5 may be used if examiner feels an item falls between 2 defined severities)

A. BULBAR

1. Facial Atrophy, Fasciculation, Action Myoclonus, and Weakness:

- 0 - None
- 1 - Fasciculations or action myoclonus, but no atrophy.
- 2 - Atrophy present but not profound or complete.
- 3 - Profound atrophy and weakness.

2. Tongue Atrophy, Fasciculation, Action Myoclonus and Weakness:

- 0 - None.
- 1 - Fasciculations or action myoclonus, but no atrophy.
- 2 - Atrophy present but not profound or complete.
- 3 - Profound atrophy and weakness.

3. Cough: (Patient asked to cough forcefully 3 times)

- 0 - Normal.
- 1 - Depressed.
- 2 - Totally or nearly absent.

4. Spontaneous Speech (ask the patient to read or repeat the sentences "The President lives in the White House" or "The traffic is heavy today"):

- 0 - Normal.
- 1 - Mild (all or most words understandable).
- 2 - Moderate (most words not understandable).
- 3 - Severe (no or almost no useful speech).

TOTAL BULBAR SCORE:

Figure-A II- 4 Examen neurologique

**B. UPPER LIMB COORDINATION**

- 1. Finger to Finger Test** (The index fingers are placed in front of each other with flexion at the elbow about 25 cm. from the sternum. Observe for 10 seconds. Score amplitude of oscillations):

	Right	Left
0 - Normal.		
1 - Mild oscillations of finger (< 2 cm.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate oscillations of finger (2-6 cm.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe oscillations of finger (> 6 cm.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 2. Nose-Finger Test** (Assess kinetic or intention tremor during and towards the end of movement: examiner holds index finger at 90% reach of patient; test at least 3 nose-finger-nose trials; movement slow > 3 sec.):

	Right	Left
0 - None		
1 - Mild (< 2 cm. amplitude).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate (2-4 cm. amplitude or persisting through movement).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe (> 6 cm. & persisting through movement).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Too poorly coordinated to perform task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 3. Dysmetria (Fast Nose-Finger) Test :** (Assess dysmetria: The patient touches tip of examiner's finger 8 times as rapidly as possible while the examiner moves his finger and stops at different locations at about 90% reach of the patient. Assess dysmetria – i.e. inaccuracy of reaching the target- at examiner's finger):

	Right	Left
0 - None.		
1 - Mild (misses 2 or fewer times).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate (misses 3-5 times).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe (misses 6-8 times.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Too poorly coordinated to perform task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 4. Rapid Alternating Movements of Hands** (Forearm pronation/supination 15 cm. above thigh; 10 full cycles as fast as possible; assess rate, rhythm, accuracy; practice 10 cycles before rating, if time > 7 sec. add 1 to score. Use stopwatch):

	Right	Left
0 - Normal.		
1 - Mild (slightly irregular or slowed).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate (irregular and slowed).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Too poorly coordinated to perform task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 5. Finger Taps** (index fingertip-to-thumb crease; 15 reps as fast as possible; practice 15 reps once before rating; if time > 6 sec., add 1 to rating. Use stopwatch):

	Right	Left
0 - Normal.		
1 - Mild (misses 1-3 times).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Moderate (misses 4-9 times).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Severe (misses 10-15 times).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - Cannot perform the task.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TOTAL UPPER LIMB COORDINATION SCORE

### C. LOWER LIMB COORDINATION

1. **Heel Along Shin Slide** (under visual control, slide heel on the contralateral tibia from the patella to the ankle up and down, 3 cycles at moderate speed, 2 sec./cycle, one at a time. May be seated with contralateral leg extended or supine but perform same way each time. Circle which: supine seated):

- 0 - Normal (stay on shin).  
 1 - Mild (abnormally slow, tremulous but contact maintained).  
 2 - Moderate (goes off shin a total of 3 or fewer times during 3 cycles).  
 3 - Severe (goes off shin 4 or more times during 3 cycles).  
 4 - Too poorly coordinated to attempt the task.

Right  Left

2. **Heel-to-Shin Tap** (patient taps heel on midpoint of contralateral shin 8 times on each side from about 6-10", one at a time. May be seated with contralateral leg extended or supine but perform the same way each time. Circle which: supine seated):

- 0 - Normal (stays on target).  
 1 - Mild (misses shin 2 or < times).  
 2 - Moderate (misses shin 3-5 times).  
 3 - Severe (misses shin > 4 times).  
 4 - Too poorly coordinated to perform task.

Right  Left

**TOTAL LOWER LIMB COORDINATION SCORE**

### D. PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

1. **Muscle Atrophy** (score most severe atrophy in either upper or lower limb):

- 0 - None.  
 1 - Present - mild/moderate  
 2 - Severe/total wasting

Right  Left

2. **Muscle Weakness** (Test deltoids, interossei, iliopsoas and tibialis anterior. Score most severe weakness in either upper or lower limb):

- 0 - Normal (5/5).  
 1 - Mild (movement against resistance but not full power 4/5).  
 2 - Moderate (movement against gravity but not with added resistance 3/5)  
 3 - Severe (movement of joint but not against gravity 2/5).  
 4 - Near paralysis (muscular activity without movement 1/5).  
 5 - Total paralysis (0/5).

Right  Left

Figure-A II- 6 Questions sur les membres inférieurs et le système nerveux

3. **Vibratory Sense** (Educate patient regarding the sensation. Tested with 128 cps tuning fork set to near full vibration; eyes closed; test over index finger and great toe. Abnormal < 15 seconds for toes and <25 seconds for hands):

Time felt for toes:	Right	Left
Time felt for fingers:	_____	_____
0 - Normal.	Right	Left
1 - Impaired at toes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Impaired at toes or fingers.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. **Position Sense** (test using minimal random movement of distal interphalangeal joints of index finger and big toe)

0 - Normal.	Right	Left
1 - Impaired at toes/or fingers.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Impaired at toes and fingers.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. **DTR** (0-absent; 1-hyporeflexia; 2-normal; 3-hyperreflexia; 4-pathologic hyperreflexia)

Right:  
BJ\_\_\_\_\_ BrJ\_\_\_\_\_ KJ\_\_\_\_\_ AJ\_\_\_\_\_

Left:  
BJ\_\_\_\_\_ BrJ\_\_\_\_\_ KJ\_\_\_\_\_ AJ\_\_\_\_\_

0 - No areflexia.	Right	Left
1 - Areflexia in either upper or lower limbs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Generalized areflexia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**TOTAL PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM SCORE**

- E. **UPRIGHT STABILITY** (For sitting posture patient can sit in a chair or examination table. For standing and walking assessment instruct patient to wear best walking shoes and record below if barefoot, footwear or AFOs used. Stance assessment begins with feet 20 cm apart. Place marker tapes in the exam room 20 cm apart and the insides of the feet are lined up against these. Subsequent stance tests get more difficult. For feet together the entire inside of the feet should be close together as much as possible. For tandem stance, the dominant foot is in the back and the heel of the other foot is lined with the toes of the dominant foot but not in front of the toes (because this makes it even more difficult). For one foot stance, the patient is asked to stand on dominant foot and the other leg is elevated by bringing it forward with knee extended; this gives some advantage to the patient. If a patient can stand in a particular position for 1 mintues or longer in trial 1, the trials 2 and 3 are abandoned. Otherwise each of 3 trials is timed and then averaged. Grading scores are then given as noted. Tandem walk and gait are performed in a hallway. Preferably no carpet but at least serial examinations should be on the same surface. For gait place markers 25 feet apart. Patient walks the

Figure-A II- 7 Questions sur le système nerveux (suite)

distance turns around and comes back and the activity is timed. Note if the gait was achieved with or without device and serial examinations should be done with the same device as in the first examination.

Stance and gait tests may be done barefoot if patient does have appropriate footwear, however, it should be done the same way for serial measurement.)

Circle which:      BarefootFootwear

Also, indicate if AFOs are used:      Yes      No

- Sitting Posture** (Patient seated in chair with thighs together, arms folded, back unsupported; observe for 30 sec.):

- 0 - Normal.
- 1 - Mild oscillations of head/trunk without touching chair back or side.
- 2 - Moderate oscillations of head/trunk; needs contact with chair back or side for stability.
- 3 - Severe oscillations of head/trunk; needs contact with chair back or side for stability.
- 4 - Support on all 4 sides for stability.

- Stance feet apart- Inside of feet 20 cm apart marked on floor. Use stopwatch; 3 attempts; time in seconds):**

Trial 1	<input type="text"/>	Trial 2	<input type="text"/>	Trial 3	<input type="text"/>	AVG	<input type="text"/>
---------	----------------------	---------	----------------------	---------	----------------------	-----	----------------------

- 0 - 1 minute or longer.
- 1 - <1 minute, >45 sec.
- 2 - <45 sec., >30 sec.
- 3 - <30 sec., >15 sec.
- 4 - <15 sec. or needs hands held by assistant/device.

- Stance - Feet Together (use stopwatch; 3 attempts; time in seconds):**

Trial 1	<input type="text"/>	Trial 2	<input type="text"/>	Trial 3	<input type="text"/>	AVG	<input type="text"/>
---------	----------------------	---------	----------------------	---------	----------------------	-----	----------------------

- 0 - 1 minute or longer.
- 1 - <1 minute, >45 sec.
- 2 - <45 sec., >30 sec.
- 3 - <30 sec., >15 sec.
- 4 - <15 sec.

- Tandem Stance (use stopwatch; 3 attempts, dominant foot in front; time in seconds)**

Trial 1	<input type="text"/>	Trial 2	<input type="text"/>	Trial 3	<input type="text"/>	AVG	<input type="text"/>
---------	----------------------	---------	----------------------	---------	----------------------	-----	----------------------

- 0 - 1 minute or longer.
- 1 - <1 minute, >45 sec.
- 2 - <45 sec., >30 sec.
- 3 - <30 sec., >15 sec.
- 4 - <15 sec.

**5. Stance on Dominant Foot** (use stopwatch; 3 attempts; time in seconds):

Trial 1	<input type="text"/>	Trial 2	<input type="text"/>	Trial 3	<input type="text"/>	AVG	<input type="text"/>
---------	----------------------	---------	----------------------	---------	----------------------	-----	----------------------

- 0 - 1 minute or longer.
- 1 - <1 minute, >45 sec.
- 2 - <45 sec., >30 sec.
- 3 - <30 sec., >15 sec.
- 4 - <15 sec.

**6. Tandem Walk** (tandem walk 10 steps in straight line; performed in hallway with no furniture within reach of 1 m / 3 ft. and no loose carpet):

- 0 - Normal (able to tandem walk >8 sequential steps).
- 1 - Able to tandem walk in < perfect manner/can tandem walk >4 sequential steps, but <8.
- 2 - Can tandem walk, but fewer than 4 steps before losing balance.
- 3 - Too poorly coordinated to attempt task.

**7. Gait** (use stopwatch; walk 8 m/25 ft. at **normal pace**, turn around using single step pivot and return to start; performed in hallway with no furniture within reach of 1 m/3 ft. and no loose carpet):

Device, if any: \_\_\_\_\_

Time in seconds: \_\_\_\_\_

- 0 - Normal.
- 1 - Mild ataxia/veering/difficulty in turning; no cane/other support needed to be safe.
- 2 - Walks with definite ataxia; may need intermittent support/or examiner needs to walk with patient for safety sake.
- 3 - Moderate ataxia/veering/difficulty in turning; walking requires cane/holding onto examiner with one hand to be safe.
- 4 - Severe ataxia/veering; walker or both hands of examiner needed.
- 5 - Cannot walk even with assistance (wheelchair bound).

Figure-A II- 9 Questions sur la stabilité (suite)



## ANNEXE III

### QUESTIONNAIRE 9HPT

Ataxie: Outils de réalité virtuelle 9HPT							
SUBJECT ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	VISIT NO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
INITIALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	VISIT DATE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> D <input type="text"/> M <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y
1. Main dominante: (1 = droite, 2 = gauche)	1. <input type="checkbox"/>						
<b>Test dans le réel :</b>							
Raison si le test n'a pas été complété : (questions 2.1a, 2.2a, 3.1a, 3.2a)							
1 = à cause de limitation physique – le sujet est incapable d'utiliser sa main dû à la progression de la maladie.							
2 = à cause de limitation physique – le sujet a été incapable de compléter le test pendant le temps limite (5 minutes) dû à la progression de la maladie.							
3 = le sujet était trop fatigué pour compléter le test.							
4 = le sujet a refuser de compléter le test.							
5 = à cause de limitation physique – non lié à la progression de la maladie (ex. chirurgie récente).							
2. Main dominante:	Trial 1			<input type="text"/>	Raison si non complété		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="checkbox"/>	2.1a	<input type="checkbox"/>
	Trial 2			<input type="text"/>	Raison si non complété		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="checkbox"/>	2.2a	<input type="checkbox"/>
3. Main non-dominante:	Trial 1			<input type="text"/>	Raison si non complété		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="checkbox"/>	3.1a	<input type="checkbox"/>
	Trial 2			<input type="text"/>	Raison si non complété		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="checkbox"/>	3.2a	<input type="checkbox"/>

Figure-A III- 1 Questions sur le 9HPT



## ANNEXE IV

## **QUESTIONNAIRES POST-ÉTUDE**

## Ataxie: Outils de réalité virtuelle

### Questionnaire : vos impressions sur la réalité virtuelle

---

SUBJECT ID

VISIT NO

INITIALES

VISIT DATE     
D D M M Y Y Y Y

---

**Questionnaire à remplir après le test avec le casque de réalité virtuelle.**

Pour les questions 1 à 15, les choix des réponses sont les suivants :

- 0 = tout à fait d'accord
- 1 = plutôt d'accord
- 2 = indifférent
- 3 = plutôt pas d'accord
- 4 = pas du tout d'accord

#### Compréhension du test en réalité virtuelle

1. Le test en réalité virtuelle était facile à comprendre

1.

2. Il était facile de s'adapter à la réalité virtuelle :

2.

3. J'ai rencontré des problèmes techniques en réalité virtuelle avec :

3a. la clarté

3a.

3b. la latence (temps d'attente entre mon mouvement et ce que je vois dans le casque)

3b.

3c. suivre des objets en mouvement

3c.

3d. la fluidité des mouvements dans le casque

3d.

3e. la précision (pour prendre un objet par exemple)

3e.

4. L'environnement en réalité virtuelle était anxiogène

4.

5. L'interface était compréhensible

5.

6. Les instructions étaient faciles à suivre

6.

7. Commentaires additionnels :

---

#### Figure-A IV- 1 Questions sur l'impression de la RV

Ataxie: Outils de réalité virtuelle	
Questionnaire : vos impressions sur la réalité virtuelle	
<b>SUBJECT ID</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<b>VISIT NO</b>
<b><u>Satisfaction du test de la réalité virtuelle</u></b>	
8. Je suis satisfait(e) du test en réalité virtuelle :	8. <input type="checkbox"/>
9. Je voudrais réessayer la réalité virtuelle:	9. <input type="checkbox"/>
10. Je recommanderais la réalité virtuelle à un proche :	10. <input type="checkbox"/>
<b><u>Commentaires additionnels :</u></b> <hr/> <hr/> <hr/>	
<b><u>Confort du test de la réalité virtuelle</u></b>	
12. Le test était confortable :	12. <input type="checkbox"/>
13. Le casque de réalité virtuelle était lourd:	13. <input type="checkbox"/>
14. Je tolérais la réalité virtuelle :	14. <input type="checkbox"/>
15. Le casque de réalité virtuelle (ou les contrôleurs) contraignait mes mouvements :	15. <input type="checkbox"/>
<b><u>Commentaires additionnels :</u></b> <hr/> <hr/> <hr/>	

Figure-A IV- 2 Questions sur l'impression de la RV (confort et satisfaction)

<p style="text-align: center;"><b>Ataxie: Outils de réalité virtuelle</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Questionnaire : vos impressions sur la réalité virtuelle</b></p> <hr/>					
SUBJECT ID			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
			VISIT NO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
<p><b><u>Commentaires sur le test de la réalité virtuelle</u></b></p>					
<p>17. Qu'avez-vous le plus apprécié du test en réalité virtuelle?</p> <hr/> <hr/> <hr/>					
<p>18. Qu'avez-vous le moins apprécié du test en réalité virtuelle?</p> <hr/> <hr/> <hr/>					

Figure-A IV- 3 Questions sur l'impression de la RV (commentaires)

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire sur l'état de présence											
SUBJECT ID				VISIT NO							
INITIALES				VISIT DATE							
				D	D	M	M	Y	Y	Y	Y
<p>Questionnaire à remplir <u>après</u> le test avec le casque de réalité virtuelle.</p> <p>Décrivez votre expérience dans l'environnement en marquant d'un "X" la case appropriée de l'échelle en 7 points, et ce en accord avec le contenu de la question et les étiquettes descriptives. Veuillez prendre en compte l'échelle en entier lorsque vous inscrivez vos réponses, surtout lorsque des niveaux intermédiaires sont en jeu. Répondez aux questions indépendamment les unes des autres et dans l'ordre dans lequel ils apparaissent. Ne sautez pas de questions et ne retournez pas à une question précédente afin de modifier votre réponse.</p>											
EN FONCTION DE L'ENVIRONNEMENT DANS LEQUEL VOUS ÉTIEZ											
1. Dans quelle mesure étiez-vous capable de contrôler les événements?											
PAS DU TOUT	ASSEZ	COMPLEMENT									
2. Dans quelle mesure l'environnement était-il réactif (sensible) aux actions que vous y faisiez?											
PAS REACTIF	MODEREMENT REACTIF	COMPLEMENT REACTIF									
3. Dans quelle mesure vos interactions avec l'environnement vous semblaient-elles naturelles?											
EXTREMEMENT ARTIFICIELLES	A MI-CHEMIN	COMPLEMENT NATURELLES									

Figure-A IV- 4 Questions sur l'état de présence (a)

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire sur l'état de présence																				
SUBJECT ID <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>						VISIT NO <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>														
<p>4. Dans quelle mesure les aspects visuels de l'environnement vous invitaient-ils à vous y impliquer?</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td>PAS DU TOUT</td> <td>ASSEZ</td> <td colspan="5">COMPLEMENTEMENT</td> </tr> </table>														PAS DU TOUT	ASSEZ	COMPLEMENTEMENT				
PAS DU TOUT	ASSEZ	COMPLEMENTEMENT																		
<p>5. Dans quelle mesure les mécanismes permettant votre mouvement dans l'environnement vous semblaient-elles naturelles?</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td>EXTREMEMENT ARTIFICIELS</td> <td>A MI-CHEMIN</td> <td colspan="5">COMPLEMENTEMENT NATURELS</td> </tr> </table>														EXTREMEMENT ARTIFICIELS	A MI-CHEMIN	COMPLEMENTEMENT NATURELS				
EXTREMEMENT ARTIFICIELS	A MI-CHEMIN	COMPLEMENTEMENT NATURELS																		
<p>6. Dans quelle mesure vos sens étaient-ils trompés par le réalisme du mouvement des objets à travers l'espace?</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td>PAS DU TOUT</td> <td>MODEREMENT TROMPES</td> <td colspan="5">TRES TROMPES</td> </tr> </table>														PAS DU TOUT	MODEREMENT TROMPES	TRES TROMPES				
PAS DU TOUT	MODEREMENT TROMPES	TRES TROMPES																		
<p>7. Dans quelle mesure les expériences que vous avez vécues dans l'environnement virtuel ressemblaient-elles à celles de l'environnement réel?</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td>PAS RESSEMBLANT</td> <td>MODEREMENT RESSEMBLANT</td> <td colspan="5">TRES RESSEMBLANT</td> </tr> </table>														PAS RESSEMBLANT	MODEREMENT RESSEMBLANT	TRES RESSEMBLANT				
PAS RESSEMBLANT	MODEREMENT RESSEMBLANT	TRES RESSEMBLANT																		
<p>8. Étiez-vous capable d'anticiper les conséquences des mouvements que vous faisiez?</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%; height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td>PAS DU TOUT</td> <td>ASSEZ</td> <td colspan="5">COMPLEMENTEMENT</td> </tr> </table>														PAS DU TOUT	ASSEZ	COMPLEMENTEMENT				
PAS DU TOUT	ASSEZ	COMPLEMENTEMENT																		

Figure-A IV- 5 Questions sur l'état de présence (b)

Ataxie: Outils de réalité virtuelle

Questionnaire sur l'état de présence

---

SUBJECT ID

VISIT NO

---

9. Jusqu'à quel point étiez-vous en mesure d'explorer activement l'environnement de façon visuelle?

--	--	--	--	--	--	--	--

PAS DU TOUT

ASSEZ

COMPLETEMENT

10. Jusqu'à quel point la sensation de déplacement à l'intérieur de l'environnement virtuel était-elle confondante (réaliste)?

--	--	--	--	--	--	--	--

PAS  
CONDONDANTE

MODEREMENT  
CONDONDANTE

TRES  
CONDONDANTE

11. À quelle distance pouviez-vous examiner les objets?

--	--	--	--	--	--	--	--

PAS PROCHE  
DU TOUT

PLUTOT  
PROCHE

TRES  
PROCHE

12. Jusqu'à quel point pouviez-vous examiner les objets sous différents angles?

--	--	--	--	--	--	--	--

PAS DU TOUT

ASSEZ

COMPLETEMENT

13. Jusqu'à quel point étiez-vous impliqué(e) dans l'expérience vécue dans l'environnement virtuel?

--	--	--	--	--	--	--	--

PAS DU TOUT  
ENGAGE(E)

MOYENNEMENT  
ENGAGE(E)

COMPLETEMENT  
ABSORBE(E)

#### Figure-A IV- 6 Questions sur l'état de présence (c)

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire sur l'état de présence											
SUBJECT ID						VISIT NO					
14. Jusqu'à quel point avez-vous ressenti un délai séparant vos actions de leurs conséquences?											
AUCUN DELAI			DELAI MODERE				LONG DELAI				
15. À quel rythme vous êtes-vous adapté(e) à l'expérience vécue dans l'environnement virtuel?											
PAS ADAPTE(E) DU TOUT			LENTEMENT				EN MOINS D'UNE MINUTE				
16. En termes d'interactions et de déplacements dans l'environnement virtuel, jusqu'à quel point vous sentiez-vous compétent(e) à la fin de l'expérience?											
PAS COMPETENT(E)			RAISONNABLEMENT COMPETENT(E)				TRES COMPETENT(E)				
17. Jusqu'à quel point la qualité visuelle de l'appareillage graphique vous a-t-elle incommodé(e) dans l'exécution des tâches requises ?											
PAS DU TOUT			ASSEZ INTERFERE				TRES INTERFERE				
18. Dans quelle mesure les mécanismes de contrôle de votre mouvement ont-ils interféré avec l'exécution des tâches requises?											
PAS DU TOUT			ASSEZ INTERFERE				TRES INTERFERE				

Figure-A IV- 7 Questions sur l'état de présence (d)

<b>Ataxie: Outils de réalité virtuelle</b> <b>Questionnaire sur l'état de présence</b>																										
SUBJECT ID				VISIT NO																						
<p>19. Jusqu'à quel point êtes-vous parvenu(e) à vous concentrer sur les tâches requises plutôt que sur les mécanismes utilisés pour effectuer lesdites tâches?</p>																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>PAS DU TOUT</td> <td></td> <td>ASSEZ</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>COMPLEMENT</td> </tr> </table>																		PAS DU TOUT		ASSEZ						COMPLEMENT
PAS DU TOUT		ASSEZ						COMPLEMENT																		

Figure-A IV- 8 Questions sur l'état de présence (e)

Ataxie: Outils de réalité virtuelle Questionnaire sur les cybermalaises																																																																																					
SUBJECT ID		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																																																																																			
INITIALES		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> VISIT DATE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> D <input type="text"/> D <input type="text"/> M <input type="text"/> M <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y <input type="text"/> Y																																																																																			
<p>Consignes: Encerclez à quel point chaque symptôme ci-dessous vous affecte <u>présentement</u>.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr><td style="width: 25%;">1. Inconfort général</td><td style="width: 15%;">Pas du tout</td><td style="width: 15%;">Un peu</td><td style="width: 15%;">Modérément</td><td style="width: 15%;">Sévèrement</td></tr> <tr><td>2. Fatigue</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>3. Mal de tête</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>4. Fatigue des yeux</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>5. Difficulté à faire le focus</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>6. Augmentation de la salivation</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>7. Transpiration</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>8. Nausées</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>9. Difficulté à se concentrer</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>10. Impression de lourdeur dans la tête</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>11. Vision embrouillée</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>12. Étourdissement les yeux ouverts</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>13. Étourdissement les yeux fermés</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>14. * Vertiges</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>15. ** Conscience de l'estomac</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> <tr><td>16. Rots</td><td>Pas du tout</td><td>Un peu</td><td>Modérément</td><td>Sévèrement</td></tr> </tbody> </table>						1. Inconfort général	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	2. Fatigue	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	3. Mal de tête	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	4. Fatigue des yeux	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	5. Difficulté à faire le focus	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	6. Augmentation de la salivation	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	7. Transpiration	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	8. Nausées	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	9. Difficulté à se concentrer	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	10. Impression de lourdeur dans la tête	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	11. Vision embrouillée	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	12. Étourdissement les yeux ouverts	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	13. Étourdissement les yeux fermés	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	14. * Vertiges	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	15. ** Conscience de l'estomac	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement	16. Rots	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement
1. Inconfort général	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
2. Fatigue	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
3. Mal de tête	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
4. Fatigue des yeux	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
5. Difficulté à faire le focus	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
6. Augmentation de la salivation	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
7. Transpiration	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
8. Nausées	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
9. Difficulté à se concentrer	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
10. Impression de lourdeur dans la tête	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
11. Vision embrouillée	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
12. Étourdissement les yeux ouverts	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
13. Étourdissement les yeux fermés	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
14. * Vertiges	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
15. ** Conscience de l'estomac	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
16. Rots	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sévèrement																																																																																	
<p>* Les vertiges sont vécus comme une perte de l'orientation par rapport à la position verticale.      ** L'expression « conscience de l'estomac » est habituellement utilisée pour désigner un sentiment d'inconfort sans nausée.</p>																																																																																					
<p><b>Cotation de la version canadienne-française du Questionnaire sur les cybermalaises :</b></p> <p>Faire le Total des items 1 à 16 : échelle de 0 (pas du tout) à 3 (sévèrement).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Sous-échelle « <i>Nausée</i> » : items 1 + 6 + 7 + 8 + 12 + 13 + 14 + 15 + 16.</li> <li>o Sous-échelle « <i>Oculo-moteur</i> »: items 2 + 3 + 4 + 5 + 9 + 10 + 11.</li> </ul>																																																																																					

Figure-A IV- 9 Questions sur les cybermalaises



## ANNEXE V

### PERFORMANCE ENTRE LES PATIENTS AF ET LES CONTRÔLES

Tableau-A V- 1 Performance entre les groupes pour Suivi du doigt

Métriques VR \	Contrôles	Patients	p-value
Pertes de contact (N)	$187,75 \pm 157,63$	$381,42 \pm 153,34$	0,021*
Temps de perte de contact (msec)	$26,22 \pm 18,98$	$85,69 \pm 90,0$	0,013*
RMSE (cm)	$0,89 \pm 0,26$	$1,22 \pm 0,23$	0,018*
Temps compléition (s)	$25,71 \pm 5,59$	$92,41 \pm 152,06$	0,005*
Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	$2,53 \pm 0,72$	$3,91 \pm 0,95$	0,007*

Tableau-A V- 2 Performance entre les groupes pour Doigt-nez

Métriques	Contrôles	Patients	p-value
Temps de pointage (s)	$1,50 \pm 0,28$	$3,38 \pm 2,06$	0,002*
Temps compléition (s)	$15,22 \pm 2,78$	$31,62 \pm 16,24$	0,002*
Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	$16,77 \pm 9,51$	$11,70 \pm 6,15$	0,190

Tableau-A V- 3 Performance entre les groupes pour Versement d'un liquide

Métriques	Contrôles	Patients	p-value
Score de versement (%)	$94,50 \pm 7,44$	$74,98 \pm 34,53$	0,118
Temps compléTION (s)	$17,58 \pm 2,80$	$21,34 \pm 4,43$	0,057
Médiane des tremblements ( $m/s^3$ )	$1,75 \pm 0,56$	$3,83 \pm 3,49$	0,025*

Tableau-A V- 4 Performance entre les groupes pour Rythme

Métriques	Contrôles	Patients	p-value
Variance du rythme (msec)	$59,42 \pm 35,51$	$137,14 \pm 107,01$	0,083
Erreur BPM (msec)	$68,50 \pm 37,33$	$103,53 \pm 96,34$	0,606
Précision d'appuis (%)	$62,72 \pm 24,27$	$76,65 \pm 15,48$	0,161
Score d'appuis (%)	$62,04 \pm 24,52$	$70,74 \pm 19,29$	0,426

Tableau-A V- 5 Performance entre les groupes pour Panneau perforé vertical

Métriques	Contrôles	Patients	p-value
Temps compléTION (s)	$41,18 \pm 13.10$	$64,82 \pm 25,59$	0,075
Médiane des tremblements ( $m/s^3$ )	$10,32 \pm 6,43$	$6,68 \pm 2,72$	0,122

Tableau-A V- 6 Performance entre les groupes pour Fixation

Métriques	Contrôles	Patients	p-value
SWJ Amplitude (°)	$0,78 \pm 0,31$	$1,99 \pm 1,26$	< 0,001*
SWJ Vitesse initiale(°/s)	$23,54 \pm 8,02$	$44,65 \pm 15,24$	< 0,001*
SWJ Vitesse maximale (°/s)	$30,02 \pm 14,29$	$73,71 \pm 34,67$	< 0,001*
SWJ Durée (msec)	$227,93 \pm 106,08$	$305,73 \pm 47,63$	0,157
SWJ Taux(N/min)	$8,55 \pm 7,11$	$15,71 \pm 9,70$	0,141

Tableau-A V- 7 Performance entre les groupes pour Suivi de la cible

Métriques	Contrôles	Patients	p-value
Variance des Vitesses oculaires (°/s)	$30,63 \pm 5,86$	$43,34 \pm 10,74$	0,002*

Tableau-A V- 8 Performance entre les groupes pour Multiple cibles

Métriques	Contrôles	Patients	p-value
Saccade Vitesse initiale(°/s)	$164,00 \pm 16,97$	$185,96 \pm 41,42$	0,100
Saccade Vitesse maximale(°/s)	$233,28 \pm 21,06$	$276,83 \pm 76,12$	0,157
Saccade Taux (N/min)	$36,79 \pm 5,97$	$29,42 \pm 13,78$	0,110
Saccade Amplitude (°)	$5,85 \pm 0,42$	$7,97 \pm 2,89$	< 0,001*
Saccade Durée (msec)	$53,58 \pm 4,45$	$54,65 \pm 4,08$	0,544
Coefficient de silhouette	$0,80 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,11$	< 0,001*



## ANNEXE VI

### CORRÉLATIONS ENTRE MESURES CLINIQUES ET LES TÂCHES

Tableau-A VI- 1 Corrélations pour Suivi du doigt

Métriques Cliniques \ Métriques VR	Sous-score FARS ADL	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
Pertes de contact (N)	r = 0,74 p < 0,001	r = -0,051 p < 0,001	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,46 p < 0,001	r = -0,61 p < 0,001	r = 0,51 p < 0,001
Temps de perte de contact (msec)	r = 0,68 p = 0,006	r = 0,71 p = 0,006	r = 0,71 p = 0,093	r = 0,98 p = 0,023	r = -0,91 p = 0,005	r = 0,96 p = 0,4
RMSE (cm)	r = 0,34 p < 0,001	r = -0,032 p < 0,001	r = 0,94 p < 0,001	r = 0,99 p < 0,001	r = -0,49 p < 0,001	r = 0,6 p < 0,001
Temps complétion (s)	r = 0,57 p < 0,001	r = 0,81 p < 0,001	r = 0,96 p = 0,023	r = 0,98 p < 0,001	r = -0,85 p < 0,001	r = 0,6 p < 0,001
Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	r = 0,46 p < 0,001	r = 0,43 p < 0,001	r = 0,51 p < 0,001	r = 0,4 p < 0,001	r = -0,6 p < 0,001	r = 0,51 p < 0,001

Tableau-A VI- 2 Corrélations pour Doigt-nez

Métriques Cliniques Métriques VR	Sous-score FARS ADL	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
Temps de pointage (s)	r = 0,6 p < 0,001	r = 0,65 p < 0,001	r = 0,92 p < 0,001	r = 0,95 p < 0,001	r = -0,91 p < 0,001	r = 0,96 p < 0,001
Temps complétion (s)	r = 0,61 p = 0,12	r = 0,6 p = 0,22	r = 0,9 p < 0,001	r = 0,94 p < 0,001	r = -0,91 p < 0,001	r = 0,93 p = 0,004
Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	r = 0,5 p = 0,67	r = 0,76 p = 0,99	r = 0,91 p < 0,001	r = 0,88 p < 0,001	r = -0,007 p < 0,001	r = 0,11 p < 0,001

Tableau-A VI- 3 Corrélations pour Versement d'un liquide

Métriques Cliniques Métriques VR	Sous-score FARS ADL	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
Score de versement (%)	r = -0,67 p < 0,001	r = -0,8 p < 0,001	r = -0,98 p < 0,001	r = -0,98 p < 0,001	r = 0,86 p < 0,001	r = -0,92 p < 0,001
Temps complétion (s)	r = -0,31 p = 0,22	r = -0,44 p = 0,2	r = -0,57 p < 0,001	r = -0,47 p < 0,001	r = -0,22 p < 0,001	r = 0,075 p = 0,002
Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	r = 0,66 p < 0,001	r = 0,81 p < 0,001	r = 0,99 p < 0,001	r = 0,99 p < 0,001	r = -0,89 p < 0,001	r = 0,96 p < 0,001

Tableau-A VI- 4 Corrélations pour Rythme

Métriques Cliniques Métriques VR	Sous-score FARS ADL	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
Variance du rythme (msec)	r = 0,87 p < 0,001	r = 0,79 p < 0,001	r = 0,91 p = 0,46	r = 0,93 p = 0,91	r = -0,87 p = 0,53	r = 0,84 p = 0,005
Erreurs BPM (msec)	r = 0,77 p < 0,001	r = 0,88 p < 0,001	r = 0,97 p = 0,25	r = 0,97 p = 0,99	r = -0,74 p = 0,87	r = 0,81 p < 0,001
Précision d'appuis (%)	r = -0,94 p < 0,001	r = -0,6 p < 0,001	r = -0,81 p < 0,001	r = -0,83 p < 0,001	r = -0,009 p < 0,001	r = -0,074 p < 0,001
Score d'appuis (%)	r = -0,95 p < 0,001	r = -0,65 p < 0,001	r = -0,82 p < 0,001	r = -0,85 p < 0,001	r = 0,14 p < 0,001	r = -0,22 p < 0,001

Tableau-A VI- 5 Corrélations pour Panneau perforé vertical

Métriques Cliniques Métriques VR	Sous-score FARS ADL	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
Temps complétion (s)	r = 0,41 p < 0,001	r = -0,45 p < 0,001	r = 0,23 p = 0,95	r = 0,57 p = 0,14	r = -0,6 p = 0,054	r = 0,72 p < 0,001
Médiane des tremblements (m/s <sup>3</sup> )	r = 0,24 p = 0,14	r = -0,052 p = 0,049	r = 0,58 p < 0,001	r = 0,46 p < 0,001	r = 0,25 p < 0,001	r = -0,38 p < 0,001

Tableau-A VI- 6 Corrélations pour Fixation

Métriques Cliniques \ Métriques VR	Sous-score FARS	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
	ADL					
SWJ Amplitude (°)	r = 0,35 p < 0,001	r = 0,17 p < 0,001	r = 0,35 p < 0,001	r = 0,36 p < 0,001	r = 0,52 p < 0,001	r = 0,26 p < 0,001
SWJ Vitesse initiale(°/s)	r = -0,15 p < 0,001	r = -0,24 p < 0,001	r = -0,16 p = 0,026	r = -0,14 p < 0,001	r = -0,36 p < 0,001	r = 0,48 p = 0,11
SWJ Vitesse maximale (°/s)	r = 0,29 p < 0,001	r = 0,16 p < 0,001	r = 0,27 p = 0,53	r = 0,28 p = 0,067	r = -0,54 p = 0,031	r = 0,35 p = 0,004
SWJ Durée (msec)	r = 0,33 p < 0,001	r = 0,37 p < 0,001	r = 0,25 p < 0,001	r = 0,2 p < 0,001	r = -0,38 p < 0,001	r = 0,16 p < 0,001
SWJ Taux(N/min)	r = 0,51 p = 0,25	r = 0,66 p = 0,29	r = 0,74 p < 0,001	r = 0,78 p < 0,001	r = -0,62 p < 0,001	r = 0,35 p < 0,001

Tableau-A VI- 7 Corrélations pour Suivi de la cible

Métriques Cliniques \ Métriques VR	Sous-score FARS	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
	ADL					
Variance des Vitesses oculaires (°/s)	r = 0,14 p < 0,001	r = 0,11 p < 0,001	r = 0,22 p = 0,073	r = 0,26 p = 0,006	r = -0,51 p < 0,001	r = 0,63 p = 0,008

Tableau-A VI- 8 Corrélations pour Multiple cibles

Métriques Cliniques	Sous-score FARS	Sous-score ULC du FARS	Score mFARS	Score FARS	Score UEFI	Temps complétion 9HPT (s)
Métriques VR						
Saccade Vitesse initiale(°/s)	r = 0,2 p < 0,001	r = 0,35 p < 0,001	r = 0,29 p < 0,001	r = 0,3 p < 0,001	r = -0,44 p < 0,001	r = 0,67 p < 0,001
Saccade Vitesse maximale(°/s)	r = 0,26 p < 0,001	r = 0,4 p < 0,001	r = 0,44 p < 0,001	r = 0,46 p < 0,001	r = -0,51 p < 0,001	r = 0,9 p < 0,001
Saccade Taux (N/min)	r = -0,59 p < 0,001	r = -0,7 p < 0,001	r = -0,79 p = 0,067	r = -0,79 p = 0,003	r = 0,65 p < 0,001	r = -0,43 p = 0,12
Saccade Amplitude (°)	r = 0,28 p = 0,033	r = -0,43 p = 0,005	r = 0,49 p < 0,001	r = 0,54 p < 0,001	r = -0,64 p < 0,001	r = 0,97 p < 0,001
Saccade Durée (msec)	r = -0,006 p < 0,001	r = -0,13 p < 0,001	r = -0,15 p = 0,68	r = -0,1 p = 0,68	r = -0,17 p = 0,003	r = 0,019 p < 0,001
Coefficient de silhouette	r = -0,63 p < 0,001	r = -0,68 p < 0,001	r = -0,83 p < 0,001	r = -0,84 p < 0,001	r = 0,79 p < 0,001	r = -0,7 p < 0,001



## **ANNEXE VII**

### **PRE-VALIDATION OF A VIRTUAL REALITY TOOL TO QUANTIFY THE SEVERITY OF FRIEDREICH'S ATAXIA**

Kevin Chénier<sup>1</sup>, Antoine Duquette<sup>2</sup>, Lahoud Touma<sup>2</sup>, Min Tri Le<sup>2</sup>, David R Labbé<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Software and IT Engineering, École de Technologie Supérieure, Montreal,  
1100 Notre-Dame Ouest, Montréal, Québec, Canada H3C 1K3

<sup>2</sup>CHUM Research Center, University of Montreal, Montreal, Canada  
900 Saint Denis St, Montreal, Quebec H2X 0A9

Article publié dans « 2023 IEEE 11th International Conference on Serious Games and Applications for Health (SeGAH) »

#### **Abstract**

Existing clinical scales to evaluate the severity of Friedreich's ataxia (FA) impairment rapidly reach a plateau when patients lose the ability to walk, and they rely on the examiner to quantify ataxia. Therefore, more objective tools are necessary to complement the neurological examination and distinguish subtle changes in ataxia over time. Using virtual reality (VR), we aim to develop precise tools to measure the progression of FA. The purpose of this study was to evaluate a series of 5 different upper limb tasks in VR with FA patients in order to determine how well they were tolerated, if they allow to distinguish FA patients from a control group, and if they correlate to clinical measures. Twelve FA patients and 9 healthy participants underwent traditional assessment of upper limb function and of FA severity (patients only), performed the series of five VR task, and completed a subjective evaluation. Only 6 out of 12 FA patients were able to successfully complete all tasks, primarily due to the challenges associated with manipulating the controllers for patients with advanced stages of FA. Different performance metrics of the tasks were significantly different between groups and had strong correlations to a clinical assessment scale. All participants reported very low simulator sickness and a high level of virtual presence. The results of this study demonstrate the feasibility of using VR with FA patients, although adaptation of the technology may be necessary for those with more severe impairments.

## Introduction

FRIEDREICH'S ataxia (FA) is a rare neurodegenerative disease that typically manifests in children and young adults. FA is the most prevalent form of ataxia with an estimated incidence of 1 in 50,000 people and a calculated carrier frequency of 1 in 120 individuals in the Caucasian population [1]. As its name suggests, the primary symptom of AF is ataxia, which refers to poor coordination, tremors, unsteady gait, and difficulty with balance and posture. Individuals with FA experience muscle weakness in the legs and arms, which can affect their ability to perform everyday activities, as well as loss of sensation in their extremities.

The International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) [2], the Scale for Assessment and Ratings of Ataxia (SARA) [3] and the modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) [4,5] are the most widespread rating scales that are clinically used to assess the severity of ataxia and to track the progression of the disease over time. The ICARS utilizes a one-hundred-point scale, divided into distinct sections: postural and stance disturbances (34 points), limb movement disturbances (52 points), speech (8 points), oculomotor dysfunction (6 points). The SARA is smaller than the ICARS, it's comprised of 8 items amounting to 40 points: gait (8 points), stance (6 points), sitting (4 points), speech (6 points), finger chase (4 points), Nose-finger test (4 points), Fast alternating hand movements (4 points), Heel-shin test (4 points). The mFARS utilizes a 93 point scale, including: bulbar function (5 points), upper limb coordination (36 points), lower limb coordination (16 points), and upright stability/gait (36 points). During the evaluation with either of these scales, the healthcare professional will observe the patient performing various tasks, such as walking, standing, limb coordination, and speech and assign a score to each of different functions, based on the patient's performance. For every scale, a higher score is indicative of more severe ataxia.

Unfortunately, several components of these scale rely on the patients' ability to walk or stand, which limits its usefulness when the disease is advanced and patients are no longer ambulatory. Tests such as the Nine Hole Peg Test (9HPT), Jebsen Taylor Hand Function Test (JTHFT) and the Box and Blocks Test (BBT) are usually paired with one of the main rating scales to better assess upper limb functions in FA [6]. While these tests are useful for detecting gross motor impairments, they may not be sensitive enough to detect subtle changes in function or motor control.

Different tools have been developed in an attempt to better quantify upper limb mobility and accurately differentiate subtle changes in the severity of FA over time. Bonnechere et al. [8] proposed a serious game where participants remove virtual fog from a virtual screen using by making wiping motions with their upper limbs. Their movements were tracked using their a Microsoft Kinect sensor. The results showed highly significant differences in the time required to complete the task and in its accuracy, between controls and FA patients.

Nguyen et al. [9] proposed an instrumented spoon for the assessment of upper limb functionality through the selffeeding activity and used the movement variability to separate FA patient from healthy controls with 96% accuracy. Krishna et al [10] developed the Ataxia Instrumented Measurement Cup (AIM-C) system, which integrates inertial and pressure sensors with Wi-Fi capabilities, in a drinking cup. The system records data on the amount of tremor and dysmetria exhibited during the use of the cup, providing an objective measure of the severity of the ataxia. They identified clinically relevant features, which showed an 85% correlation with clinical assessments in FA patients.

More recently, Kadirvelu et al. [11] used a motion capture suit and machine learning models during the 8-m walk (8- MW) test and 9HPT. They found that the kinematic features extracted from the motion capture suit data were strongly correlated to clinical ataxia rating scales and enabled longitudinal predictions of a patient's scores on these scales 9 months into the future.

Despite the promising results described in the aforementioned studies, there remains a need for an objective and sensitive measure of FA severity that is based on technology that is accurate, portable and low-cost. Thanks to recent improvements in commercial virtual reality (VR) systems (standalone headsets and reliable motion data from their controllers [12]), many meet these criteria. The use of VR has been extensively studied for the assessment and/or rehabilitation of upper limb motor control in neuromuscular disorders such as stroke [13], multiple sclerosis [14] and spinal-cord injury [15].

Recently, Everard et al. [16] developed a virtual version of the Box and Block Test (BBT), which measures unilateral gross manual dexterity. They found a strong positive correlation between the virtual and the traditional (physical) BBT, in both stroke patients and healthy participants. Moreover, the Virtual Peg Insertion Test (VPIT) was evaluated by

Kanzler et al. [7] as a viable virtualized version of the 9HPT. The results showed high correlations with clinical measures of upper and lower extremity motor function in patients with Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). These results suggest that VR can be a valid and reliable tool for assessing upper limb function.

The purpose of this study was to develop a VR application comprising different upper limb tasks to provide a more objective assessment of the progression of FA. Specifically, we aimed to verify if:

- FA patients are capable of completing the VR tasks, without discomfort
- Measures of the VR tasks are significantly different between AF patients and healthy controls
- Measures of the VR tasks correlate to existing clinical tests

## **Methodology**

### **Hardware/Software**

The developed system consists of a 3D immersive virtual environment (VE) where the user is presented with different motor tasks that are inspired by those that are performed as part of a traditional clinical evaluation. The tasks were selected based on their feasibility for 3D virtualization and the aptness to be measured in a more quantitative way than they are measured in a clinical setting, using the VR technology. The tasks all take place in a large room resembling a classroom, with a projection screen on the wall facing the user which is used to show video instructions of the tasks (Fig. 1). Users are physically seated and view the VE from the first-person perspective (1PP) of a seated person. Depending on the task, they can either see only their hands (Fig. 1b, 1c) or their entire upper limbs (Fig. 1a).

The VE was developed using the Unity game engine (v. 2021.3.5f1). Virtual characters were generated using the MakeHuman open-source tool and are animated using the FinalIK (RootMotion) inverse kinematics asset. MongoDB (v. 5.0) was employed to store the different metrics of each task. The Meta Quest 2 (MQ2) VR headset is used to view the VE and the tasks are completed using the MQ2 controllers, which have a maximum sampling rate of 60Hz. To facilitate data collection, the build of the VE runs on a computer (Intel Core i7-10750H, GeForce RTX2060, 16GB RAM) connected to the MQ2 using a Quest Link cable. The VE can however be run on the MQ2, untethered.

### VR Tasks

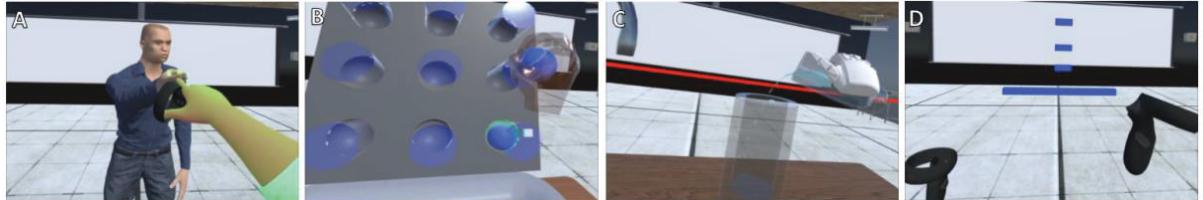


Fig. 1. Four different motor tasks that were implemented in a virtual environment. (a) Finger-follow. (b) Pegboard. (c) Pouring. (d) Rhythm.

1) Finger-follow task: This finger tracking task is similar to the dysmetria test used in the mFARS clinical assessment of upper limb motor function, although it produces a more complex shape rather than a square. In this task, a virtual character plays the role of the clinician and moves his pointed index finger at a constant velocity, between 10 different positions on an invisible plane that is parallel to the frontal plane of the participant. This center of the invisible plane is positioned at a distance that is at 90% of the position of the users' hand when their arm is fully extended (a full extension is performed at the beginning of the task in order to calibrate). In this task, the users can see their virtual arm and hand, with the index finger pointed. To begin the task, they must position the tip of their virtual index against that of the clinician, who then starts moving towards the first target (Fig. 1a). The users must try to keep contact with the clinician's finger by following his motion. When the contact is lost, the clinician waits for the user to reestablish contact before continuing his motion.

Performance is measured by comparing the trajectory performed by the virtual clinician with the trajectory performed by the user (which includes overshoots and losses of contact). This was quantified using the root mean square error (RMSE) of the trajectories. The number of instances when the user's finger lost contact with the finger of the virtual clinician was also quantified.

2) Finger-nose task: The Finger-Nose test is part of the mFARS evaluation and has proven to be a reliable indicator of motor performance, with deviations from the prescribed sequence of movements indicative of motor dysfunction [17]. The virtual implementation of the task is similar to the physical test but the nose is replaced by a semi-transparent red sphere that is positioned directly in front of the user's face, at the height of the nose. This target is

used because it is not possible to see one's virtual nose in immersive VR as objects very close to the eyes are not rendered (defined by the near clipping plane). Similar to the virtual Finger-follow task, a virtual character replaces the clinician and the users can see their virtual arm and hand, with the index finger pointed. The virtual clinician presents his index finger at a random position on the same invisible plane described in the Finger-follow task (calibration is repeated at the beginning of this task). The task requires the users to touch the finger of the virtual clinician with their virtual index and then bring their index to the red sphere that replaces the nose. The virtual clinician then moves his index to another random position on the plane. One trial consists of 10 back and forth pointing motions between the clinician's index and the red sphere.

Performance is measured as the mean duration of one back and forth motion of finger-to-nose.

3) Pegboard task: The VR pegboard task is inspired by 9HPT, which is commonly employed in clinical assessment in addition to the rating scales [6]. This test involves moving nine pegs, one at a time, from a pegboard to a container, and then placing them back into the pegboard. The time taken to complete the task is recorded and used as an indicator of fine motor skills, hand dexterity, and finger coordination. In VR, without specialized gloves with embedded sensors, it is difficult to reproduce the task while requiring the manipulation of very small objects with the fingers. In the implemented version, the task is presented in a vertical orientation, the pegboard is larger and the pegs are replaced by spherical objects (Fig. 1b). To correctly place the sphere in the cylindrical tunnel, the user must align the sphere with the opening and push it all the way down the cylinder while maintaining the sphere within the bounds of this cylinder. The resulting task requires a larger range of motion and a stable motion but less hand dexterity. One trial consists of the user placing nine spheres into the holes in the vertical pegboard and, upon completion, returning the spheres to the initial container. The users see only their hand for this task, which is semi-transparent so as not to reduce visibility of the cylinder during the motion.

Performance is measured as the duration of a trial.

4) Pouring task: This VE task involves the pouring of water from one container to another, with the primary objective of assessing the user's precision and stability during the

pouring task. This task holds particular relevance in the evaluation of motor dysfunction in patients with FA who can be severely compromised in the ability to perform such routine tasks [9,10]. The users see their hand (only) and two containers on a table, one full and one empty. They must grasp the empty container (pressing down on the controller's buttons under the index and middle fingers in a grasping motion), hold it above a red line that is displayed horizontally above the containers, and pour the liquid (created using Obi Fluid Unity asset) into the empty container (Fig. 1c). The users must maintain the container above the line while pouring and ensure proper alignment, to not spill liquid out of the receiving container.

Performance was measured as the percentage of liquid successfully transferred to the receiving container and as the duration of the task.

5) Rhythm task: The finger-tapping test is a commonly employed quantitative assessment tool used to measure motor performance in the upper extremities [18]. The rhythm task implemented in this VE is inspired by this test that requires patients to tap their index finger against their thumb while keeping a constant rhythm (constant time difference between successive taps). In the VE, the users are presented with a sequence of three visual indicators (bars), at constant time intervals (Fig. 1d). They must press the trigger key on the controller with their index when each bar reaches a target (similar to how notes are presented in games like Guitar Hero) and continue tapping pressing the trigger key 12 more times without visual guidance and at the same rate as imposed by the three bars.

Performance was measured as the standard deviation of the time intervals between consecutive taps.

## Participants and protocol

In total, 20 AF patients and 20 age-matched healthy participants will be recruited for this study. The recruitment of participants is carried out by trained nursing personnel, and all experimental tasks were conducted at the CHUM Research Center. The study protocol was approved by the institutional ethics committees of CHUM and ETS (ID: 21.065).

Participation in the study consisted of three phases. In the first phase, non-VR assessments of motor function were carried out. Each participant was instructed to perform the conventional 9HPT, a standardized measure of upper limb dexterity. The test was administered twice with each dominant and non-dominant hands. Time-to-completion was measured and participants were given a maximum of 300 seconds to complete each trial. Any incomplete trials were recorded as such. Additionally, all participants were asked to complete the Upper Extremity Functional Index (UEFI) questionnaire, which assesses self-reported upper limb function. In this questionnaire, all participants are asked to rate from 0 to 4 their level of difficulty in performing activities of daily living using the upper extremities. Only FA patients were then administered the mFARS by an experienced neurologist (author AD).

In the second phase, participants completed the VR tasks. They were seated and the experimenter positioned the MQ2 over their eyes and adjusted the interpupillary distance (IPD). They held an MQ2 controller in their dominant hand and rested their non-dominant hand on their lap. The participants were asked to familiarize themselves with the controller in the Home environment of MQ2, while the experimenter explained how the controller buttons are used in the VE. The 5 tasks were then presented in randomized order. Before the beginning of each task, the participant viewed a tutorial video, displayed on the projector screen of the VE. This video demonstrated the correct way to accomplish the task, which could not start before the video ends. Following this tutorial, the participants completed a practice trial. Once this trial was completed, they completed the recorded trials for that task. Between each trial of a given task, the participants had to confirm they were ready for the following trial by clicking on a button in the VE. Two trials of the Pegboard task were completed by each participant (excluding the practice trial) and 3 trials of all other tasks were completed.

In the third phase, subjective measures related to the VR experience were obtained. Participants were asked to complete the Simulation Sickness Questionnaire (SSQ) [19] and the Witmer and Singer Presence Questionnaire [20].

## Data Analysis

For all tasks, performance metrics and kinematic data were averaged over all trials of the task. For all motor tasks (all except the rhythm task), the 3D position of each controller was recorded throughout each trial at a frequency of 12Hz. This is sufficient for quantifying cerebellar tremor, defined as intention tremor, which has a low frequency that is below 5Hz [21]. The average velocity, acceleration and jerk of the trials were obtained by deriving positional data.

The Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the distribution of performance, kinematic and questionnaire data. Student's t-tests were then used to compare these data between the FA and control groups. The Pearson correlation coefficient was used to determine the degree of association between the data acquired in VR and the clinical assessment data acquired in phase 1. Statistical significance was set at  $p = 0.05$ . MATLAB R2021b was used for data processing for all performance and kinematic data acquired during the different task and for statistical analysis.

## Results

To date, 12 patients diagnosed with FA have participated in this study. All healthy control participants completed the entirety of the study. Of the 12 FA patients, 4 were unable to complete any of the tasks because they were unable to hold and manipulate the MQ2 controller. Another patient was able to hold the controller but unable to complete any of the motor tasks. The data of these 5 patients is therefore excluded from the further results. Of the remaining 7 FA patients, one was unable to complete the Finger-follow task so the data from this task is excluded for this patient. The patients that were able to complete all the tasks did so in an average of  $24.7 \pm 3.9$  minutes, compared to  $19.4 \pm 2.9$  minutes for control participants ( $p = 0.02$ ).

The mFARS scores of the excluded FA patients ( $74.7 \pm 4.3$ ) were significantly higher (indicating more severe impairment) than those of the patients who were able to complete the tasks ( $30.1 \pm 4.5$ ), with  $p < 0.001$ . More specifically, the upper limb coordination (ULC) subscore of the mFARS scores of the excluded FA patients ( $21.8 \pm 3.4$ ) were significantly higher than those of the patients who were able to complete the tasks ( $8.0 \pm 3.4$ ), with  $p < 0.001$ .

When taking into account only the proprioception aspect of the mFARS score (position sense), the patients that were able to complete all tasks had significantly better scores ( $0.7 \pm 1.0$ ) than the excluded patients ( $3.6 \pm 0.9$ ), with  $p < 0.001$ . Moreover, none of the excluded patients were able to complete the physical 9HPT within the 300 ms time limit for this test. All other patients and healthy participants completed the 9HPT.

Table I shows the characteristics, as well as their scores in the phase 1 evaluations, for the remaining participants. They are all right-hand dominant.

Tableau-A VII- 9 COMPARISON OF CONTROLS AND PATIENTS

	Controls (N=9)	Patients (N=7)	p-value [*]
Sex M/F	5/4	5/2	-
Age	$34.3 \pm 18.7$	$21.7 \pm 7$	-
Age of onset	-	$13.9 \pm 6$	-
Age at diagnosis	-	$15.4 \pm 6.2$	-
UEFI	$79.6 \pm 0.5$	$63.1 \pm 14.3$	0.02*
mFARS	-	$35.9 \pm 14.8$	-

The sexes are differentiated by male (M) over the number of female (F). Age, Age of onset and Age at diagnosis are in years. Numeric values are Mean  $\pm$  Standard Deviation.

### Subjective measures

FA patients and healthy participants both reported low levels of simulator sickness through the SSQ questionnaire ( $2.0 \pm 3.3$  and  $0.9 \pm 1.1$  out of a maximum score of 48, respectively). Healthy participants reported higher levels of presence in the VE than FA patients in the Witmer and Singer questionnaire ( $98.0 \pm 12.0$  and  $91.0 \pm 9.0$  out of a maximum possible score of 133, respectively), although the difference is not statistically significant.

### Motor task performance measures

Table II presents the mean performance measures for all of the VR tasks, for FA patients and the healthy participants.

**Tableau-A VII- 2 PERFORMANCE MEASURES OF FA PATIENTS COMPARED TO CONTROL GROUP**

Task	Metric	Description	Controls	Patients	p-value
Finger-follow	Loss of contact (N)	The number of instances when the user's finger lost contact with the finger of the virtual clinician.	$143.44 \pm 88.23$	$381.43 \pm 153.34$	0.005*
	RMSE (cm)	RMSE between the trajectory performed by the virtual clinician with the trajectory performed by the user	$0.88 \pm 0.29$	$1.21 \pm 0.23$	0.025*
Finger-nose	Mean pointing time (s)	Mean duration of the pointing from the user's virtual nose to the avatar's index finger, and back.	$1.53 \pm 0.31$	$3.38 \pm 2.06$	0.055
Pegboard	Completion time (s)	Duration of the task	$43.15 \pm 14.61$	$64.82 \pm 25.59$	0.08
Pouring	Completion time (s)	Duration of the task	$16.1 \pm 2.70$	$21.34 \pm 4.43$	0.044*
	Score accuracy (%)	Percentage of liquid successfully transferred to the receiving container	$94.03 \pm 8$	$74.98 \pm 35$	0.199
Rhythm	Rhythm variability (ms)	Standard deviation of the time intervals between consecutive taps	$59 \pm 31.55$	$137 \pm 107.01$	0.136

### **Correlations to clinical measures**

Several measures of performance in the visual tasks were correlated with clinical measures obtained in phase 1 of the study. The 9HPT and the UEFI are the two measures from this phase that were obtained for both FA patients and healthy participants. The UEFI score significantly correlated with: the mean duration of the Finger-nose pointing ( $r=-0.91$ ,  $p<0.001$ ).

The completion time of the 9HPT had a significant correlation with: the mean duration of the Finger-nose pointing ( $r=0.96$ ,  $p=0.002$ ); the pouring accuracy of the Pouring task ( $r=-0.92$ ,  $p<0.001$ ) and variability in the Rhythm task ( $r=0.86$ ,  $p=0.03$ ).

The mFARS assessment was only performed for FA patients. Most correlations are not statistically significant given the low number of patients who have completed the study so far (7). Nevertheless, the ULC subscore of the mFARS had a significant correlation to the pouring accuracy of the Pouring task ( $r=-0.80$ ,  $p<0.001$ ), the mean duration of the Finger-nose pointing ( $r=0.65$ ,  $p<0.001$ ) and the completion time of the Pegboard task ( $r=-0.45$ ,  $p<0.001$ ).

### **Discussion**

The study represents the first step in the development of a VR tool that aims to provide an objective assessment of the progression of FA. A series of 5 upper limb tasks was first developed and a study was conducted to verify if FA patients were able to complete them, and if the measures were sensitive enough to distinguish FA patients from healthy controls and correlate to existing clinical measures.

Of 12 FA patients, only 6 were able to successfully complete all five of the VR tasks. Four of those unable to complete any of the VR tasks were unable to hold and manipulate the MQ2 controller. Another patient was able to hold the controller but unable to complete any of the motor tasks. This shows that the system, as currently designed, is not suitable for all patients. Interestingly, there is a perfect concordance between patients that were unable to perform the 9HPT and those who could not accomplish the virtual tasks. This would seem to indicate that a minimum level of fine motor skills, which is what is assessed by the 9HPT, is required to perform the virtual task. Moreover, these patients also had much higher mFARS, indicative of more severe impairment. FA patients with severe impairment often suffer from spasticity (abnormal muscle tone or stiffness), which could have hindered their use of the controller. To ensure the applicability of a VR tool for assessing patients at various disease

stages, it should provide an adequate level of difficulty that enables even severely impaired patients to accomplish the tasks, while maintaining the capability to differentiate between different degrees of impairment. To achieve this, it becomes necessary to offer an alternative mode of interaction for individuals unable to manipulate the controllers.

Two patients were able to use the controllers, but were unable to complete all of the tasks in the VE because tasks were taking so much time that they were becoming fatigued, and the experimenter had to put a stop to their participation. For these patients, the time required to complete the VR tasks was the main problem. Specifically, the high number of repetitive tasks involved in the study posed a significant burden on them. When the data from all planned participants has been acquired, data analysis should investigate if a lower number of trials and shorter tasks can adequately capture the intra-participant variability. Such a reduction in the time taken to complete the tasks would also benefit its eventual adoption in a clinical setting.

The large difference in proprioception levels between the excluded FA patients and those who were able to complete the tasks reveals that the head-mounted display (HMD) may be a limitation in the use of VR by some FA patients. Because the HMD completely prevents the direct viewing of one's own body, it may be especially difficult for FA patients who possess a low level of proprioception to use. While hand-tracking technology could partially mitigate this issue, the accuracy of the MQ2 hand-tracking system was judged to be insufficient for use in this project.

The fact that both FA patients and healthy participants reported very low levels of simulator sickness in the SSQ indicates that the VR application is well designed and comfortable to use as an assessment tool. None of the tasks that were presented to the participants involved navigating in the VE, which can causevection and lead to simulator sickness, or any other sort of manipulation of the visual field. It was therefore expected that the nature of the VE would not induce simulator sickness. The control group reported higher levels of presence than FA patients, although this difference was not significant. If such a difference does indeed exist, it may be explained by the fact that FA patients experience a steep learning curve because of their impairments. This can impact the extent to which FA patients are able to immerse themselves in the VE, consequently reducing their level of presence.

The control group performed better than the FA group for all of the tasks and according to all of the performance metrics. These differences were not all statistically significant, however. In some cases, there is a large difference in the values between the groups but the small number of patients and the large variability of their performance did not allow for statistical significance (e.g. the variability in the Rhythm task). The Finger-follow task exhibits the highest sensitivity in differentiating FA patients from healthy individuals, followed by the Pouring task's precision, and the mean time of a Finger-Nose pointing task.

The completion time of the Finger-nose task also had a very strong correlation to both the UEFI and 9HPT, as did the accuracy of the Pouring task. Both of these measures also had significant correlation to the ULC subscore of mFARS, although in the case of the completion time of Finger-nose, it was a moderate correlation. The Finger-Nose and Pouring tasks are therefore the tasks that show the most promise in assessing the impairment of upper limb function in FA patients.

The Finger-follow task was strongly correlated to the UEFI scores but its correlation to ULC subscore of mFARS was not significant as there is very large variability in their abilities in this test. Indeed, some patients showed very large deviations from the trajectory drawn by the virtual clinician. The inclusion of more participants will establish if these are outliers, if the task is too difficult for some patients and if it should have a higher floor score and lower ceiling score. Similarly, the variability in the Rhythm task is very high, especially amongst FA patients. In its current form, it is therefore not useful in assessing the severity of impairment.

The Pegboard task does not correlate strongly with any of the clinical measures in phase 1 and does not show a significant difference between groups. It is probable that this task implementation is not sufficiently demanding to be used as a sensitive measure of upper limb impairment. Indeed, some FA patients outperformed healthy participants in this task. The primary goal of the original 9HPT is to evaluate an individual's fine motor skills and dexterity. The use of a controller, beyond the minimum level necessary to operate it, does not allow the assessment of these abilities. Future iterations of this task will aim to have higher requirements with regards to these skills.

Finally, it is probable there is some redundancy in the capabilities that the different tasks are evaluating. Future analysis will investigate the possible reduction of features and of

development of composite scores. The small sample size, exacerbated by the exclusion of many of the FA patients, is a limitation of our current findings. Data collection is on-going.

### **Conclusion**

In conclusion, the results of this study demonstrate the feasibility of using VR with FA patients, although adaptation of the technology may be necessary for those with more severe impairments. The findings are promising and show clear differences between FA patients and healthy participants. Future work will involve expanding the sample size, adding new tasks, analysing kinematic parameters and integrating eye tracking technology. Overall, this study highlights the potential of VR as a valuable tool for assessing the progression of FA.

### **Acknowledgement**

The authors would like to express their sincere gratitude to Celia Parinot, Stéphanie Levert, Martine Comeau and Jessica Noseworthy for their invaluable assistance with participant recruitment, study coordination, and experimentations.

## References

- [1] M. Cossée et al., “Evolution of the Friedreich’s ataxia trinucleotide repeat expansion: Founder effect and premutations,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 94, no. 14, pp. 7452–7457, Jul. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.14.7452.
- [2] P. Trouillas et al., “International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome,” *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 145, no. 2, pp. 205–211, Feb. 1997, doi: 10.1016/S0022-510X(96)00231-6.
- [3] I. Yabe, M. Matsushima, H. Soma, R. Basri, and H. Sasaki, “Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA),” *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 266, no. 1–2, pp. 164–166, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.jns.2007.09.021.
- [4] S. H. Subramony et al., “Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale,” *Neurology*, vol. 64, no. 7, pp. 1261–1262, Apr. 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79.
- [5] C. Rummey et al., “Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale,” *Neurol Genet*, vol. 5, no. 6, p. 371, Dec. 2019, doi: 10.1212/NXG.0000000000000371.
- [6] L. A. Corben, G. Tai, C. Wilson, V. Collins, A. J. Churchyard, and M. B. Delatycki, “A comparison of three measures of upper limb function in Friedreich ataxia,” *J Neurol*, vol. 257, no. 4, pp. 518–523, Apr. 2010, doi: 10.1007/s00415-009-5352-7.
- [7] C. M. Kanzler, I. Lessard, R. Gassert, B. Brais, C. Gagnon, and O. Lambery, “Reliability and validity of digital health metrics for assessing arm and hand impairments in an ataxic disorder,” *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 9, no. 4, pp. 432–443, Apr. 2022, doi: 10.1002/acn3.51493.
- [8] B. Bonnechère et al., “Automated functional upper limb evaluation of patients with Friedreich ataxia using serious games rehabilitation exercises,” *J NeuroEngineering Rehabil*, vol. 15, no. 1, p. 87, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12984-018-0430-7.
- [9] K. D. Nguyen, L. A. Corben, P. N. Pathirana, M. K. Horne, M. B. Delatycki, and D. J. Szmulewicz, “The Assessment of Upper Limb Functionality in Friedreich Ataxia via Self-Feeding Activity,” *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, vol. 28, no. 4, pp. 924–933, Apr. 2020, doi: 10.1109/TNSRE.2020.2977354.
- [10] R. Krishna, P. N. Pathirana, M. K. Horne, D. J. Szmulewicz, and L. A. Corben, “Objective Assessment of Progression and Disease Characterization of Friedreich Ataxia via

an Instrumented Drinking Cup: Preliminary Results,” IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng., vol. 29, pp. 2365–2377, 2021, doi: 10.1109/TNSRE.2021.3124869.

[11] B. Kadirvelu et al., “A wearable motion capture suit and machine learning predict disease progression in Friedreich’s ataxia,” Nat Med, vol. 29, no. 1, pp. 86–94, Jan. 2023, doi: 10.1038/s41591-022-02159-6.

[12] A. Carnevale et al., “Virtual Reality for Shoulder Rehabilitation: Accuracy Evaluation of Oculus Quest 2,” Sensors, vol. 22, no. 15, p. 5511, Jul. 2022, doi: 10.3390/s22155511.

[13] P. Dominguez-Téllez, J. A. Moral-Munoz, A. Salazar, E. Casado- ~ Fernandez, and D. Lucena-Anton, “Game-Based Virtual Reality Interventions to Improve Upper Limb Motor Function and Quality of Life After Stroke: Systematic Review and Meta-analysis,” Games for Health Journal, vol. 9, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2020, doi: 10.1089/g4h.2019.0043.

[14] A. Webster, M. Poyade, S. Rooney, and L. Paul, “Upper limb rehabilitation interventions using virtual reality for people with multiple sclerosis: A systematic review,” Multiple Sclerosis and Related Disorders, vol. 47, p. 102610, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.msard.2020.102610.

[15] A. De Miguel-Rubio, M. D. Rubio, A. Salazar, R. Camacho, and D. Lucena-Anton, “Effectiveness of Virtual Reality on Functional Performance after Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Metanalysis of Randomized Controlled Trials,” JCM, vol. 9, no. 7, p. 2065, Jul. 2020, doi: 10.3390/jcm9072065.

[16] G. Everard et al., “Concurrent validity of an immersive virtual reality version of the Box and Block Test to assess manual dexterity among patients with stroke,” J NeuroEngineering Rehabil, vol. 19, no. 1, p. 7, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12984-022-00981-0.

[17] C. Gagnon, J. Mathieu, and J. Desrosiers, “Standardized Finger-Nose Test Validity for Coordination Assessment in an Ataxic Disorder,” Can. j. neurol. sci., vol. 31, no. 4, pp. 484–489, Nov. 2004, doi: 10.1017/S031716710000367X.

[18] C. Barut, E. Kiziltan, E. Gelir, and F. Kokturk, “Advanced analysis of finger-tapping performance: A preliminary study,” Balkan Med J, Nov. 2012, doi: 10.5152/balkanmedj.2012.106.

[19] P. Bimberg, T. Weissker, and A. Kulik, “On the Usage of the Simulator Sickness Questionnaire for Virtual Reality Research,” in 2020 IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces Abstracts and Workshops (VRW), Atlanta, GA, USA, Mar. 2020, pp. 464–467. doi: 10.1109/VRW50115.2020.00098.

[20] B. G. Witmer and M. J. Singer, “Measuring Presence in Virtual Environments: A Presence Questionnaire,” *Presence*, vol. 7, no. 3, pp. 225–240, Jun. 1998, doi: 10.1162/105474698565686.

[21] A. Kovacs, M. Kiss, N. Pintér, I. Szirmai, and A. Kamondi, “Characteristics of Tremor Induced by Lesions of the Cerebellum,” *Cerebellum*, vol. 18, no. 4, pp. 705–720, Aug. 2019, doi: 10.1007/s12311-019-01027

## LISTE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abel, L. A., Traccis, S., Dell'osso, L. F., Daroff, R. B., & Troost, B. T. (1984). Square wave oscillation the relationship of saccadic intrusions and oscillations. *Neuro-Ophthalmology*, 4(1), 21-25. <https://doi.org/10.3109/01658108409019492>
- Anagnostou, E., Karavasilis, E., Potiri, I., Constantinides, V., Efstatopoulos, E., Kapaki, E., & Potagas, C. (2020). A Cortical Substrate for Square-Wave Jerks in Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Clinical Neurology*, 16(1), 37. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.1.37>
- Bargary, G., Bosten, J. M., Goodbourn, P. T., Lawrence-Owen, A. J., Hogg, R. E., & Mollon, J. D. (2017). Individual differences in human eye movements: An oculomotor signature? *Vision Research*, 141, 157-169. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.001>
- Bertram, J., Krüger, T., Röhling, H. M., Jelusic, A., Mansow-Model, S., Schniepp, R., ... Otte, K. (2023). Accuracy and repeatability of the Microsoft Azure Kinect for clinical measurement of motor function. *PLOS ONE*, 18(1), e0279697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279697>
- Bier, J. C., Dethy, S., Hildebrand, J., Jacquy, J., Manto, M., Martin, J.-J., & Seeldrayers, P. (2003). Effects of the oral form of ondansetron on cerebellar dysfunction. *Journal of Neurology*, 250(6), 693-697. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1061-9>
- Bonnechère, B., Jansen, B., Haack, I., Omelina, L., Feipel, V., Van Sint Jan, S., & Pandolfo, M. (2018). Automated functional upper limb evaluation of patients with Friedreich ataxia using serious games rehabilitation exercises. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 15(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0430-7>
- Carnevale, A., Mannocchi, I., Sassi, M. S. H., Carli, M., De Luca, G. D., Longo, U. G., ... Schena, E. (2022). Virtual Reality for Shoulder Rehabilitation: Accuracy Evaluation of Oculus Quest 2. *Sensors*, 22(15), 5511. <https://doi.org/10.3390/s22155511>
- Corben, L. A., Tai, G., Wilson, C., Collins, V., Churchyard, A. J., & Delatycki, M. B. (2010). A comparison of three measures of upper limb function in Friedreich ataxia. *Journal of Neurology*, 257(4), 518-523. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5352-7>

- Corben, Louise A., Collins, V., Milne, S., Farmer, J., Musheno, A., Lynch, D., ... Zesiewicz, T. (2022). Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 415. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02568-3>
- Corben, Louise A., Nguyen, K. D., Pathirana, P. N., Horne, M. K., Szmulewicz, D. J., Roberts, M., & Delatycki, M. B. (2021). Developing an Instrumented Measure of Upper Limb Function in Friedreich Ataxia. *The Cerebellum*, 20(3), 430–438. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01228-1>
- Corben, Louise A., Yiu, E. M., Tai, G., Milne, S. C., Lynch, B., & Delatycki, M. B. (2019). Probing the multifactorial source of hand dysfunction in Friedreich ataxia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 64, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.009>
- Cossée, M., Schmitt, M., Campuzano, V., Reutenauer, L., Moutou, C., Mandel, J.-L., & Koenig, M. (1997). Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: Founder effect and premutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(14), 7452–7457. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7452>
- De Miguel-Rubio, A., Rubio, M. D., Salazar, A., Camacho, R., & Lucena-Antón, D. (2020). Effectiveness of Virtual Reality on Functional Performance after Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2065. <https://doi.org/10.3390/jcm9072065>
- Delatycki, M. B. (2000). Friedreich ataxia: an overview. *Journal of Medical Genetics*, 37(1), 1–8. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.1.1>
- Delatycki, Martin B. (2009). Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. *Journal of Neurology*, 256(S1), 36–41. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-1007-y>
- Delatycki, Martin B., & Bidichandani, S. I. (2019). Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiology of Disease*, 132, 104606. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104606>
- Domínguez-Téllez, P., Moral-Muñoz, J. A., Salazar, A., Casado-Fernández, E., & Lucena-Antón, D. (2020). Game-Based Virtual Reality Interventions to Improve Upper Limb Motor Function and Quality of Life After Stroke: Systematic Review and Meta-analysis. *Games for Health Journal*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1089/g4h.2019.0043>
- Epplen, C., Epplen, J. T., Frank, G., Miterski, B., Santos, E. J. M., & Schöls, L. (1997). Differential stability of the (GAA) n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Human Genetics*, 99(6), 834–836. <https://doi.org/10.1007/s004390050458>

- Everard, G., Otmane-Tolba, Y., Rosselli, Z., Pellissier, T., Ajana, K., Dehem, S., ... Lejeune, T. (2022). Concurrent validity of an immersive virtual reality version of the Box and Block Test to assess manual dexterity among patients with stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 19(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12984-022-00981-0>
- Fahey, M. C., Cremer, P. D., Aw, S. T., Millist, L., Todd, M. J., White, O. B., ... Delatycki, M. B. (2008). Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain*, 131(4), 1035–1045. <https://doi.org/10.1093/brain/awm323>
- Ferreira Dos Santos, L., Christ, O., Mate, K., Schmidt, H., Krüger, J., & Dohle, C. (2016). Movement visualisation in virtual reality rehabilitation of the lower limb: a systematic review. *BioMedical Engineering OnLine*, 15(S3), 144. <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0289-4>
- Gagnon, C., Mathieu, J., & Desrosiers, J. (2004). Standardized Finger-Nose Test Validity for Coordination Assessment in an Ataxic Disorder. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 31(4), 484–489. <https://doi.org/10.1017/S031716710000367X>
- Hocking, D. R., Fielding, J., Corben, L. A., Cremer, P. D., Millist, L., White, O. B., & Delatycki, M. B. (2010). Ocular Motor Fixation Deficits in Friedreich Ataxia. *The Cerebellum*, 9(3), 411–418. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0178-5>
- Hopf, S., Liesenfeld, M., Schmidtmann, I., Ashayer, S., & Pitz, S. (2018). Age dependent normative data of vertical and horizontal reflexive saccades. *PLOS ONE*, 13(9), e0204008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204008>
- Imaoka, Y., Flury, A., & De Bruin, E. D. (2020). Assessing Saccadic Eye Movements With Head-Mounted Display Virtual Reality Technology. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 572938. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.572938>
- Jalobeanu, M., Shirakyan, G., Parent, G., Kikkeri, H., Peasley, B., & Feniello, A. (2015). Reliable kinect-based navigation in large indoor environments. Dans *2015 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)* (pp. 495–502). Seattle, WA, USA : IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICRA.2015.7139225>
- Johnson, C. I., Whitmer, D. E., Entinger, J., Peterson, E. K., & Sobel, B. M. (2022). Interacting with Virtual Reality with a Controller Instead of the Body Benefits Performance and Perceptions. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 66(1), 1294–1298. <https://doi.org/10.1177/1071181322661371>

- Kadirvelu, B., Gavriel, C., Nageshwaran, S., Chan, J. P. K., Nethisinghe, S., Athanasopoulos, S., ... Faisal, A. A. (2023a). A wearable motion capture suit and machine learning predict disease progression in Friedreich's ataxia. *Nature Medicine*, 29(1), 86–94. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02159-6>
- Kadirvelu, B., Gavriel, C., Nageshwaran, S., Chan, J. P. K., Nethisinghe, S., Athanasopoulos, S., ... Faisal, A. A. (2023b). A wearable motion capture suit and machine learning predict disease progression in Friedreich's ataxia. *Nature Medicine*, 29(1), 86–94. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02159-6>
- Khorrami-Nejad, M., Khodair, A. M., Khodaparast, M., Babapour Mofrad, F., & Dehghanian Nasrabadi, F. (2023). Comparison of the ocular ultrasonic and optical biometry devices in the different quality measurements. *Journal of Optometry*, 16(4), 284–295. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2023.05.001>
- Kovács, A., Kiss, M., Pintér, N., Szirmai, I., & Kamondi, A. (2019). Characteristics of Tremor Induced by Lesions of the Cerebellum. *The Cerebellum*, 18(4), 705–720. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01027-3>
- Krishna, R., Pathirana, P. N., Horne, M. K., Szmulewicz, D. J., & Corben, L. A. (2021). Objective Assessment of Progression and Disease Characterization of Friedreich Ataxia via an Instrumented Drinking Cup: Preliminary Results. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 29, 2365–2377. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2021.3124869>
- La Pean, A., Jeffries, N., Grow, C., Ravina, B., & Di Prospero, N. A. (2008). Predictors of progression in patients with Friedreich ataxia. *Movement Disorders*, 23(14), 2026–2032. <https://doi.org/10.1002/mds.22248>
- Larsson, L., Nystrom, M., & Stridh, M. (2013). Detection of Saccades and Postsaccadic Oscillations in the Presence of Smooth Pursuit. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(9), 2484–2493. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2258918>
- Maudoux, A., Teissier, N., Francois, M., Van Den Abbeele, Th., Alberti, C., Husson, I., & Wiener-Vacher, S. R. (2020). Vestibular impact of Friedreich ataxia in early onset patients. *Cerebellum & Ataxias*, 7(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40673-020-00115-z>
- Nguyen, K. D., Corben, L. A., Pathirana, P. N., Horne, M. K., Delatycki, M. B., & Szmulewicz, D. J. (2020). The Assessment of Upper Limb Functionality in Friedreich Ataxia via Self-Feeding Activity. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 28(4), 924–933. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.2977354>

- Noffs, G., Cobler-Lichter, M., Perera, T., Kolbe, S. C., Butzkueven, H., Boonstra, F. M. C., ... Vogel, A. P. (2023). Plug-and-Play Microphones for Recording Speech and Voice with Smart Devices. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 1, 14. <https://doi.org/10.1159/000535152>
- Novacek, T., & Jirina, M. (2020). Overview of Controllers of User Interface for Virtual Reality. *PRESENCE: Virtual and Augmented Reality*, 29, 37-90. [https://doi.org/10.1162/pres\\_a\\_00356](https://doi.org/10.1162/pres_a_00356)
- Orlosky, J., Itoh, Y., Ranchet, M., Kiyokawa, K., Morgan, J., & Devos, H. (2017). Emulation of Physician Tasks in Eye-Tracked Virtual Reality for Remote Diagnosis of Neurodegenerative Disease. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 23(4), 1302 1311. <https://doi.org/10.1109/TVCG.2017.2657018>
- Otero-Millan, J., Schneider, R., Leigh, R. J., Macknik, S. L., & Martinez-Conde, S. (2013). Saccades during Attempted Fixation in Parkinsonian Disorders and Recessive Ataxia: From Microsaccades to Square-Wave Jerks. *PLoS ONE*, 8(3), e58535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058535>
- Papageorgiou, E., McLean, R. J., & Gottlob, I. (2014). Nystagmus in Childhood. *Pediatrics & Neonatology*, 55(5), 341-351. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.02.007>
- Passaro, V. M. N., Cuccovillo, A., Vaiani, L., De Carlo, M., & Campanella, C. E. (2017). Gyroscope Technology and Applications: A Review in the Industrial Perspective. *Sensors*, 17(10), 2284. <https://doi.org/10.3390/s17102284>
- Pastel, S., Chen, C.-H., Martin, L., Naujoks, M., Petri, K., & Witte, K. (2021). Comparison of gaze accuracy and precision in real-world and virtual reality. *Virtual Reality*, 25(1), 175 189. <https://doi.org/10.1007/s10055-020-00449-3>
- Phokaewvarangkul, O., & Bhidayasiri, R. (2019). How to spot ocular abnormalities in progressive supranuclear palsy? A practical review. *Translational Neurodegeneration*, 8(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0160-1>
- Rance, G., Fava, R., Balcock, H., Chong, A., Barker, E., Corben, L., & Delatycki, M. B. (2008). Speech perception ability in individuals with Friedreich ataxia. *Brain*, 131(8), 2002 2012. <https://doi.org/10.1093/brain/awn104>
- Rojas, P., Ramírez, A. I., Hoz, R. D., Cadena, M., Ferreras, A., Monsalve, B., ... Ramírez, J. M. (2020). Ocular Involvement in Friedreich Ataxia Patients and Its Relationship with Neurological Disability, a Follow-Up Study. *Diagnostics*, 10(2), 75. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020075>

- Rummey, C., Corben, L. A., Delatycki, M. B., Subramony, S. H., Bushara, K., Gomez, C. M., ... Lynch, D. R. (2019). Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurology Genetics*, 5(6), 371. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000371>
- Rummey, C., Harding, I. H., Delatycki, M. B., Tai, G., Rezende, T., & Corben, L. A. (2022). Harmonizing results of ataxia rating scales: MFARS , SARA, and ICARS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(12), 2041–2046. <https://doi.org/10.1002/acn3.51686>
- Salman, M. S., Sharpe, J. A., Lillakas, L., & Steinbach, M. J. (2008). Square Wave Jerks in Children and Adolescents. *Pediatric Neurology*, 38(1), 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.011>
- Salvucci, D. D., & Goldberg, J. H. (2000). Identifying fixations and saccades in eye-tracking protocols. Dans Proceedings of the symposium on Eye tracking research & applications - ETRA '00 (pp. 71–78). Palm Beach Gardens, Florida, United States : ACM Press. <https://doi.org/10.1145/355017.355028>
- Seferlis, F., Chimona, T. S., Papadakis, C. E., Bizakis, J., Triaridis, S., & Skoulakis, C. (2015). Age related changes in ocular motor testing in healthy subjects. *Journal of Vestibular Research*, 25(2), 57–66. <https://doi.org/10.3233/VES-150548>
- Schirinzi, T., Sancesario, A., Bertini, E., Castelli, E., & Vasco, G. (2020). Speech and Language Disorders in Friedreich Ataxia: Highlights on Phenomenology, Assessment, and Therapy. *The Cerebellum*, 19(1), 126–130. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01084-8>
- Shallo-Hoffmann, J., & Perersen, J. (s.d.). How Normal ore « Normal » Square Wave Jerks? Lights out.
- Subramony, S. H., May, W., Lynch, D., Gomez, C., Fischbeck, K., Hallett, M., ... Ashizawa, T. (2005). Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*, 64(7), 1261–1262. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79>
- Szpisják, L., Szaraz, G., Salamon, A., Nemeth, V. L., Szepfalusi, N., Veres, G., ... Zadori, D. (2021). Eye-tracking-aided characterization of saccades and antisaccades in SYNE1 ataxia patients: a pilot study. *BMC Neuroscience*, 22(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00612-9>
- Tao, G., Garrett, B., Taverner, T., Cordingley, E., & Sun, C. (2021). Immersive virtual reality health games: a narrative review of game design. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 18(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12984-020-00801-3>

- Termsarasab, P., Thammongkolchai, T., Rucker, J. C., & Frucht, S. J. (2015). The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. *Journal of Clinical Movement Disorders*, 2(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40734-015-0025-4>
- Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., Wessel, K., ... Manyam, B. (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 145(2), 205–211. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00231-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00231-6)
- Webster, A., Poyade, M., Rooney, S., & Paul, L. (2021). Upper limb rehabilitation interventions using virtual reality for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 47, 102610. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102610>
- Witmer, B. G., & Singer, M. J. (1998). Measuring Presence in Virtual Environments: A Presence Questionnaire. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 7(3), 225–240. <https://doi.org/10.1162/105474698565686>
- Yabe, I., Matsushima, M., Soma, H., Basri, R., & Sasaki, H. (2008). Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Journal of the Neurological Sciences*, 266(1–2), 164–166. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.09.021>