



HAL
open science

Caractéristiques vasculaires rétinienne : modifications lors du vieillissement et en pathologie vasculaire systémique (cardiaque et cérébrale)

Louis Arnould, Charles Guenancia, Christine Binquet, Cécile Delcourt, Christophe Chiquet, Vincent Daien, Yves Cottin, Alain Marie Bron, Niyazi Acar, Catherine Creuzot-Garcher

► To cite this version:

Louis Arnould, Charles Guenancia, Christine Binquet, Cécile Delcourt, Christophe Chiquet, et al.. Caractéristiques vasculaires rétinienne : modifications lors du vieillissement et en pathologie vasculaire systémique (cardiaque et cérébrale). *Journal Français d’Ophtalmologie*, 2022, 45 (1), pp.104-118. 10.1016/j.jfo.2021.09.004 . hal-03461888

HAL Id: hal-03461888

<https://hal.inrae.fr/hal-03461888>

Submitted on 8 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Caractéristiques vasculaires réiniennes : modifications lors du vieillissement et en pathologie vasculaire systémique (cardiaque et cérébrale)

Retinal vascular network: description in elderly and pathological process

L. Arnould^{1,2,3}, C. Guenancia^{4,5}, C. Binquet², C. Delcourt⁶, C. Chiquet⁷, V. Daien⁸, Y. Cottin⁴, AM. Bron^{1,3}, N. Acar³, C. Creuzot-Garcher^{1,3}.

¹ Service d'ophtalmologie, CHU de Dijon, France

² Centre d'investigation clinique 1432, Dijon, France

³ Laboratoire Œil et Nutrition, CSGA, UMR 1324 INRA, Dijon, France

⁴ Service de cardiologie, CHU de Dijon, France

⁵ Laboratoire PEC 2, Dijon, France

⁶ Inserm U1219, Equipe LEHA, Université de Bordeaux, France

⁷ Service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble, France

⁸ Service d'ophtalmologie, CHU de Montpellier, France

Auteur correspondant

Louis Arnould, MD, PhD, Service d'ophtalmologie, 14 rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon
CEDEX, France.

Tel/Fax : +33380293536/+33380293879

Email : louis.arnould@chu-dijon.fr

Word Count : 6333

1 **Caractéristiques vasculaires rétiniennes : modifications lors du vieillissement et**
2 **en pathologie vasculaire systémique (cardiaque et cérébrale)**

3
4 **Retinal vascular network: changes with aging and systemic vascular disease**
5 **(cardiac and cerebral)**

6
7 **Résumé**

8 La description du réseau microvasculaire rétinien bénéficie depuis plus de 10 ans du
9 développement de nouvelles techniques d'imagerie. Les logiciels automatiques
10 d'analyse d'images ainsi que l'OCT-angiographie (OCT-A) permettent de mettre en
11 évidence des modifications subtiles et précoces de l'arbre vasculaire rétinien grâce à
12 de nombreuses données quantitatives microvasculaires. L'enjeu des recherches
13 actuelles est de démontrer l'association entre ces modifications microvasculaires, le
14 vieillissement vasculaire systémique et les pathologies cérébro et cardiovasculaires.
15 En effet, un continuum physiopathologique existe entre altérations microvasculaires
16 rétiniennes et pathologies vasculaires systémiques. Dans l'étude de population
17 Montrachet, nous avons montré qu'un réseau vasculaire suboptimal évalué sur fond
18 d'œil avec le logiciel *Singapore I Vessel Assessment* (SIVA) était significativement
19 associé à l'existence d'un diabète traité et d'un sur risque de mortalité
20 cardiovasculaire. Par ailleurs, nous avons complété nos recherches sur le réseau
21 vasculaire rétinien avec l'utilisation de l'OCT-A. Dans l'étude EYE-MI, nous avons
22 démontré le potentiel intérêt de caractériser de manière quantitative le réseau
23 microvasculaire rétinien en OCT-A afin d'évaluer le profil de risque cardiovasculaire
24 des patients atteints de cardiopathies ischémiques. Un score de risque AHA
25 (American Heart Association) élevé était associé à une faible densité vasculaire

26 rétinienne indépendamment des modifications hémodynamiques systémiques. Ainsi,
27 une meilleure compréhension du lien entre microvascularisation rétinienne et
28 pathologie macrovasculaire permettrait d'envisager son utilisation pour une
29 identification précoce des patients à risque et de leur proposer un programme de
30 prévention primaire personnalisée. Le réseau vasculaire rétinien pourrait donc être un
31 témoin de l'histoire vasculaire systémique mais aussi un biomarqueur prédictif
32 intéressant d'évènements vasculaires systémiques.

33 **Mots clés : imagerie rétinienne, microcirculation, maladie cardiovasculaire,**
34 **vieillessement, étude de cohorte**

35 **Abstract**

36 For over 10 years, the description of the retinal microvascular network has benefited
37 from the development of new imaging techniques. Automated retinal image analysis
38 software, as well as OCT angiography (OCT-A), are able to highlight subtle, early
39 changes in the retinal vascular network thanks to a large amount of microvascular
40 quantitative data. The challenge of current research is to demonstrate the association
41 between these microvascular changes, the systemic vascular aging process, and
42 cerebrovascular and cardiovascular disease. Indeed, a pathophysiological continuum
43 exists between retinal microvascular changes and systemic vascular diseases. In the
44 Montrachet study, we found that a suboptimal retinal vascular network, as identified by
45 the Singapore I Vessel Assessment (SIVA) software, was significantly associated with
46 treated diabetes and an increased risk of cardiovascular mortality. In addition, we
47 supplemented our research on the retinal vascular network with the use of OCT-A. In
48 the EYE-MI study, we showed the potential role of quantitative characterization of the
49 retinal microvascular network by OCT-A in order to assess the cardiovascular risk
50 profile of patients with a history of myocardial infarction. A high AHA (American Heart
51 Association) risk score was associated with low retinal vascular density independently
52 of hemodynamic changes. Thus, a better understanding of the association between
53 the retinal microvasculature and macrovascular disease might make its use
54 conceivable for early identification of at-risk patients and to suggest a personalized
55 program of preventative care. The retinal vascular network could therefore represent
56 an indicator of systemic vascular disease as well as an interesting predictive
57 biomarker for vascular events.

58 **Keywords: retinal imaging, microcirculation, cardiovascular disease, aging**
59 **process, population-based study**

60 INTRODUCTION

61 1. Anatomie et physiologie de la vascularisation rétinienne

62 La vascularisation de la rétine est assurée par deux systèmes alimentés par des
63 branches de l'artère ophtalmique : le réseau capillaire rétinien et le réseau choroïdien.
64 Le réseau choroïdien présente une anatomie et une physiologie indépendantes. Le
65 réseau capillaire rétinien assure la vascularisation directe des couches internes de la
66 rétine. Cette vascularisation rétinienne est un système terminal issu de l'artère
67 centrale de la rétine qui émerge principalement de l'artère ophtalmique, une branche
68 primitivement issue de la carotide interne. L'artère centrale traverse la lame criblée au
69 niveau de la papille puis rejoint conjointement avec la veine centrale la surface de la
70 rétine. Le calibre des artère et veine centrales de la rétine sont respectivement
71 compris entre 80-100 μm et 100-125 μm . Par la suite, l'artère centrale de la rétine se
72 divise en ses quatre branches terminales : temporales et nasales, supérieures et
73 inférieures. Dans 10 à 25 % des cas, une variante anatomique irrigue la région
74 maculaire avec une artère ciliorétinienne qui émerge du bord temporal de la papille.
75 Les artères temporales et nasales se divisent ensuite en collatérales (artérioles dont le
76 calibre est compris entre 10 et 20 μm), lesquelles se divisent de façon dichotomique
77 jusqu'à former un réseau capillaire en grillage couvrant la rétine interne. Les capillaires
78 rétiniens présentent un calibre de 5-6 μm . Ils s'organisent en trois couches de réseaux
79 capillaires : le premier recouvre la couche des cellules ganglionnaires et les deux plus
80 profonds interconnectés par des capillaires communicants perpendiculaires sont
81 réparties dans la couche plexiforme interne et externe. Une zone fovéolaire centrale
82 est dépourvue de capillaire rétinien, c'est la zone avasculaire centrale (ZAC). Selon les
83 premières études sur autopsies, elle mesure chez un sujet sain de 400 à 500 μm .
84 Enfin, le drainage rétinien est assuré par les veinules post-capillaires puis par la veine

85 rétinienne qui se déverse *in fine* dans la veine ophtalmique supérieure. Les artères et
86 artérioles sont formées d'une intima (couche de cellules endothéliales), d'une média,
87 formée de cellules musculaires lisses et d'une adventice riche en collagène. De plus,
88 les vaisseaux rétiniens constituent une structure neurovasculaire où ils sont associés
89 à la glie rétinienne (astrocytes, cellules de Müller et microglie) qui joue un rôle
90 primordiale dans l'homéostasie vasculaire rétinienne.

91 **2. Imagerie rétinienne**

92 2.1. Analyse quantitative et fond d'œil

93 Les ophtalmologistes se sont intéressés dès les années 1940 à l'association entre
94 signes vasculaires rétiniens subjectifs et qualitatifs au fond d'œil (hémorragies
95 rétiniennes, exsudats, nodules cotonneux, diminution diffuse ou focale du calibre
96 vasculaire) et pathologies vasculaires périphériques (hypertension artérielle et
97 artériosclérose) (1,2). La possibilité d'imager la rétine et sa vascularisation a été un
98 tournant dans cette approche. Parr JC *et al.* ont été parmi les précurseurs à
99 développer une mesure quantitative objective et reproductible des calibres vasculaires
100 rétiniens à partir de photographies du fond d'œil (3). Par la suite, les études se sont
101 multipliées et se sont appuyées sur des cohortes comme l'étude ARIC
102 (*Atherosclerosis Risk in Communities study*) avec des mesures standardisées
103 d'équivalence des calibres de l'artère et de la veine centrales de la rétine (4). La
104 correspondance entre mesure manuelle sur l'image du fond d'œil et calibre vasculaire
105 *in vivo* reposait sur le principe issu des dimensions de la tête du nerf optique : cette
106 dimension est de 3,4 mm sur rétinophotographie ce qui est égal à 1850 microns.
107 Rapidement, ces mesures de correspondances ont été remplacées par des logiciels
108 d'analyse d'images. Trois logiciels sont plus particulièrement utilisés (*Singapore I*
109 *Vessel Assessment* [SIVA], *Integrative Vessel Analysis* [IVAN], *Vascular Assessment*

110 *and Measurement Platform for Images of the Retina* [VAMPIRE]). A partir d'une
111 photographie du fond d'œil (30, 45 ou 50° selon les protocoles), les logiciels d'analyse
112 d'images permettent une segmentation vasculaire, une classification (veine ou artère)
113 et un repérage de la tête du nerf optique automatiques. Par ailleurs, des algorithmes
114 permettent d'extraire des mesures quantitatives de description fine de la
115 microvascularisation rétinienne. Ainsi, nous disposons des mesures du calibre et de la
116 tortuosité vasculaire, de l'angulation, exposant de jonction entre les branches
117 vasculaires et de la dimension fractale pour les artérioles et veinules. Ces indices sont
118 évalués dans deux zones du fond d'œil centrées sur la papille (zone B = 1 diamètre
119 papillaire, zone C = 2 diamètre papillaire) (Figure 1 et 2). Ces mesures géométriques
120 obtenues notamment à l'aide du logiciel SIVA décrivant l'architecture microvasculaire
121 rétinienne sont précises et reproductibles (5). Les associations entre paramètres
122 rétiens SIVA et des pathologies vasculaires systémiques ont été exploré par de
123 nombreuses équipes notamment : hypertension artérielle (5) ; diabète (6) ;
124 cardiopathie ischémique (7) ; infarctus lacunaires cérébraux (8).

125

126 2.2. Tomographie en Cohérence Optique – Angiographie

127 Depuis les années 1960, le *gold standard* de l'étude vasculaire rétinienne est
128 l'angiographie à la fluorescéine. Cette technique invasive nécessite une injection de
129 produit de contraste iodé. Si elle a permis pour la première fois de mettre en évidence
130 le concept de « rupture de la barrière hémato-rétinienne », elle ne permet ni une
131 analyse tri-dimensionnelle ni une analyse quantitative automatisée de la
132 vascularisation rétinienne. La description de la microvascularisation rétinienne a
133 récemment bénéficié du développement d'une nouvelle technique d'imagerie : la
134 Tomographie en Cohérence Optique – Angiographie (OCT-A). L'OCT-A a bénéficié

135 des travaux sur le flux sanguin rétinien en doppler-OCT puis sur l'angiographie en
136 cohérence optique pour se développer (9). Les premières coupes vasculaires
137 rétiniennes en OCT-A 3 mm X 3mm ont été obtenues en 2011 grâce à la technologie
138 *Spectral Domain* – OCT (125000 A-scan par seconde) (10). Par la suite, le
139 développement d'algorithmes a permis une commercialisation rapide (Optovue,
140 Topcon et Zeiss) et une utilisation en clinique courante pour le diagnostic et le suivi de
141 pathologies vasculaires maculaires (dégénérescence maculaire liée à l'âge, diabète et
142 occlusions vasculaires). La technique d'imagerie de l'OCT-A repose sur le principe de
143 détection du contraste de mouvement entre plusieurs B-scans successifs qui permet à
144 l'aide d'un algorithme de décorrélation de modéliser la vascularisation rétinienne (la
145 seule entité en mouvement entre 2 images dans la rétine est le flux sanguin).

146

147 **3. Le vieillissement de la population et son influence sur la prévalence des** 148 **pathologies cérébro- et cardiovasculaires**

149 Le rapport 2019 de l'Organisation des Nations Unis confirme un vieillissement de la
150 population mondiale. A l'échelle mondiale, il existe de fortes disparités régionales en
151 terme d'espérance de vie. Néanmoins, le nombre d'individus âgés de plus de 65 ans
152 ne cesse d'augmenter. En effet, 703 millions de personnes âgées de 65 ans ou plus
153 dans le monde ont été recensés en 2019 et ce chiffre pourrait atteindre 1,5 milliard en
154 2050. Ce vieillissement de la population a un impact direct sur la prévalences des
155 pathologies cardio et cérébro-vasculaires indépendamment de l'augmentation de la
156 population mondiale. L'organisation mondiale de la santé estimait en 2016 que 17,9
157 millions de personnes étaient décédées de maladies cardiovasculaires (31% de
158 l'ensemble des décès dans le monde). Selon les projections à l'horizon 2030, 23,6

159 millions de personnes décèderont de maladies vasculaires périphériques
160 (cardiopathies ischémiques et d'accidents vasculaires cérébraux).

161

162 **4. Les marqueurs oculaires du vieillissement**

163 Le vieillissement physiologique impacte la structure et la fonction de l'ensemble des
164 éléments anatomiques de l'œil (notamment surface oculaire, cornée, cristallin, nerf
165 optique et rétine). Nous nous concentrerons uniquement sur les modifications
166 vasculaires rétinienne liées à l'âge. Une étude récente sur une cohorte rapporte une
167 simplification de l'arborescence vasculaire rétinienne avec l'âge (11). En effet, NV
168 Orlov et al. retrouvent une diminution des bifurcations vasculaires rétinienne et du
169 nombre de points terminaux. Ces éléments sont importants à prendre en compte dans
170 l'étude des associations entre altérations microvasculaires rétinienne et pathologies
171 macrovasculaires systémiques car ces dernières sont plus fréquentes en population
172 âgée.

173 **5. Facteurs de risque cardiovasculaires et importance de biomarqueurs** 174 **innovants**

175 L'étude américaine *The Framingham study* a été l'une des premières à s'intéresser
176 aux facteurs de risque cardiovasculaires (12). Ces facteurs de risque sont à présent
177 bien identifiés (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité). De
178 nombreux modèles de prédiction et des scores de risque cliniques sont utilisés en
179 clinique courante aussi bien en prévention primaire que secondaire (13). Cependant,
180 les événements cardiovasculaires récurrents demeurent fréquents (14), l'impact
181 mondial des maladies cardiovasculaires à l'échelle internationale ne cesse
182 d'augmenter (15). De plus, la précision de prédiction du modèle Framingham est

183 parfois mise à défaut (16) notamment chez les patients asymptomatiques et ceux qui
184 présentent des formes infra-cliniques d'athérosclérose. Par ailleurs, certains
185 évènements cardiovasculaires ne sont pas expliqués par les facteurs de risques
186 cardiovasculaires usuels. Ainsi, le développement de biomarqueurs individuels
187 pourrait améliorer la prévention. L'apport de l'examen quantitatif de la
188 microvascularisation rétinienne comme biomarqueur, compte-tenu de sa mesure non
189 invasive, mérite d'être étudié.

190 **6. Microvascularisation périphérique**

191 6.1. Définition et intérêt d'étude

192 La microcirculation est définie comme un ensemble anatomique et fonctionnel
193 composé de 3 compartiments : artérioles, veinules et réseau capillaire. Les artérioles
194 (calibre : 10 à 100 microns) jouent un rôle dans la régulation du flux sanguin
195 (résistance vasculaire périphérique) et le transport tissulaire en oxygène. Le réseau
196 capillaire (calibre : 5 à 10 microns) constitue une zone d'échange tissulaire
197 (électrolytes, macromolécule, gaz). Les veinules (calibre : 10 à 150 microns)
198 participent au maintien de la pression hydrostatique, du flux érythrocytaire et de
199 l'interaction avec les leucocytes circulants (17). L'analyse de la microvascularisation
200 périphérique (rétinienne, rénale ou sublinguale par exemple) présente plusieurs
201 avantages par rapport à l'analyse macrovasculaire cardiaque (coronaire), périphérique
202 (aortique) et cérébrale (système vertébro-basilaire et territoire sylvien). Tout d'abord,
203 les premiers sont simples à réaliser et non invasifs. De plus, il semblerait que les
204 atteintes microvasculaires surviennent précocement et persistent malgré le
205 rétablissement des paramètres vitaux dans les contextes de défaillance multiviscérale.
206 Ainsi, certaines analyses quantitatives microvasculaires comme les données
207 sublinguales par technique d' *Orthogonal polarization spectral* (OPS) pourraient être

208 des biomarqueurs prédictifs de décès en situation de choc septique (18). Par ailleurs,
209 l'analyse microvasculaire périphérique ne paraît pas uniquement intéressante dans
210 des situations d'instabilité hémodynamique aiguë. En effet, la microvascularisation
211 périphérique peut refléter des processus chroniques comme l'athérosclérose (phase
212 inflammatoire initiale) (19), les dysfonctions endothéliales (stress oxydatif) (20) et le
213 vieillissement artériel (artériosclérose) (21).

214

215 6.2. Modèles d'étude de la microvascularisation

216 Différents modèles ont été proposés :

- 217 - La microvascularisation sous cutanée : de nombreuses études ont démontré
218 une diminution de la perfusion capillaire dans des contextes d'hypoxie et de
219 sepsis sévères (22). Ces protocoles nécessitent une compression brachiale et
220 un laser doppler (23).
- 221 - La capillaroscopie unguéale semble être un témoin de la microvascularisation
222 périphérique et pourrait être un marqueur intéressant dans les pathologies
223 inflammatoires : telles que la dermatomyosite et la sclérodermie (24–26). Ainsi
224 la gravité de l'atteinte systémique inflammatoire serait corrélée à une
225 raréfaction de la trame capillaire unguéale.
- 226 - La microvascularisation sublinguale pourrait être intéressante dans la prise en
227 charge des patients avec une défaillance hémodynamique : insuffisance
228 cardiaque (27) et cardiopathie ischémique (28). Ces paramètres
229 microvasculaires semblent intéressants pour caractériser des événements
230 vasculaires aigus. Il sera important d'explorer et confirmer leur intérêt dans les
231 processus vasculaires chroniques.

232 6.3. Microvascularisation rétinienne

233 La microvascularisation rétinienne constitue un modèle prometteur. En effet, l'accès à
234 l'architecture vasculaire rétinienne est simple, rapide, non invasif et peu onéreux grâce
235 à la réalisation de photographies du fond d'œil ou de coupes d'OCT-A. Le matériel
236 nécessaire, rétinophotographe et OCT-A, sont disponibles en clinique courante. Ces
237 acquisitions peuvent être réalisées par du personnel paramédical et peuvent être
238 répétées dans le temps. Les logiciels d'analyse d'images décrits précédemment (SIVA
239 et Angioplex v10) permettent d'obtenir beaucoup plus de données quantitatives que
240 les analyses de capillaroscopie et sublinguale. Ainsi la vascularisation rétinienne est
241 très souvent présentée comme un accès *in vivo*, telle une fenêtre, sur la
242 vascularisation périphérique systémique. D'autres techniques d'imagerie comme le
243 doppler peuvent aussi permettre de caractériser la microvascularisation rétinienne.
244 Cependant, ces données ne sont pas disponibles pour des études de population. Par
245 ailleurs, ces instruments ne sont pas utilisés en clinique courante. Enfin, la pression de
246 perfusion oculaire comme biomarqueurs semble actuellement moins pertinente car sa
247 mesure est décriée et trop dépendante de la pression intraoculaire (29).

248

249 **7. Lien entre œil et système cardiovasculaire**

250 L'association entre microvascularisation rétinienne et atteintes macrovasculaires
251 cardiovasculaires (remodelage du ventricule gauche et rigidité aortique) a été attestée
252 par de nombreuses études (30,31). Par ailleurs, une étude longitudinale d'envergure
253 (10 470 participants de l'étude ARIC) avec un suivi moyen de 16 ans a retrouvé qu'un
254 rétrécissement artériolaire et un élargissement veinulaire étaient associés à un risque
255 accru de décès et d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les deux sexes et

256 de cardiopathies ischémiques uniquement chez les femmes (32). En outre, de
257 nombreuses études et méta-analyse ont retrouvé une association entre modifications
258 du calibre vasculaire et risque d'hypertension artérielle (33,34). D'autres facteurs de
259 risque cardiovasculaires comme l'indice de masse corporelle, l'exposition tabagique et
260 le diabète et leurs relations avec l'architecture microvasculaire rétinienne ont aussi été
261 étudiés (35–37). La littérature scientifique est donc très riche concernant la relation
262 entre vascularisation rétinienne et appareil cardiovasculaire. Cependant, les études
263 portent essentiellement sur le calibre vasculaire et les indicateurs résumés (ratio
264 calibre artérioles/veinules). En effet les nouveaux paramètres vasculaires comme la
265 dimension fractale ont été moins étudiés jusqu'à présent. La particularité des données
266 en population âgée (>75 ans) est moins abordée avec ces technologies innovantes.
267 Enfin, actuellement les relations entre les données OCT-A et les données
268 cardiovasculaires restent peu analysées.

269

270 **8. Lien entre œil et cerveau**

271 Le vieillissement vasculaire oculaire et cérébral partagent au moins partiellement
272 certains mécanismes physiopathologiques: athérosclérose, stress oxydatif, système
273 de régulation de la circulation sanguine et similitudes anatomiques (38–40). L'analyse
274 quantitative de la microvascularisation rétinienne à l'aide de photographies du fond
275 d'œil a été proposée depuis plusieurs décennies pour étudier *in vivo* le réseau
276 vasculaire humain et son association avec des pathologies neurologiques comme les
277 AVC ischémique, les lésions de la substance blanche cérébrale ou les démences (41–
278 43). De même que pour les pathologies cardiovasculaires, les nouveaux paramètres
279 géométriques rétiniens ont été peu étudiés et certaines pathologies comme la maladie
280 des petits vaisseaux cérébraux restent à explorer.

281 **DISCUSSION**

282 **1. Intérêt des données quantitatives lors du vieillissement et en pathologie**

283 **1.1. Données vasculaires rétinienne SIVA**

284 Dans notre étude en population âgée, nous avons mis en évidence un profil vasculaire
285 dominant permettant d'expliquer 17,4% de la variance totale : le réseau vasculaire
286 suboptimal (diminution de la dimension fractale et hétérogénéité de la lumière
287 vasculaire) (44). Par ailleurs, après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau
288 d'éducation, l'adhésion à ce profil était significativement associée à l'existence d'un
289 diabète traité et d'un sur-risque de mortalité cardiovasculaire (*Heart SCORE*
290 correspondant à un risque de mortalité d'origine cardiovasculaire modéré à élevé).
291 Ces résultats renforcent l'intérêt porté par de nombreuses études sur le biomarqueur
292 rétinien de la dimension fractale (7,45). Ce paramètre permet de décrire
293 l'arborescence du réseau vasculaire rétinien. Notre travail vient compléter les données
294 de la littérature qui avaient mis en évidence une raréfaction du réseau vasculaire
295 rétinien (diminution de la dimension fractale) avec l'âge mais aussi avec les principaux
296 facteurs de risque cardiovasculaires (46,47). Nos résultats concernant l'association
297 entre paramètres vasculaires rétinien et données cardiovasculaires systémiques
298 viennent compléter une littérature scientifique riche. Nous avons ainsi confirmé l'intérêt
299 du paramètre dimension fractale pour la caractérisation de la microvascularisation
300 rétinienne à partir d'une photographie d'un fond d'œil. Nos résultats sont concordants
301 avec la littérature basée sur des études de cohortes (Tableau 1). De nombreuses
302 études ont retrouvé une association entre raréfaction de la trame microvasculaire
303 rétinienne (diminution de la dimension fractale) et âge (45,46,48), hypertension
304 artérielle (45,49), survenue d'accident vasculaire cérébral (50) et risque de mortalité
305 cardiovasculaire (7). En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association entre

306 calibre vasculaire et profil vasculaire systémique. Cette absence de résultat s'explique
307 probablement par le fait que notre population soit très âgée ($80,0 \pm 3,8$ ans). En effet,
308 Wang et al. ont démontré en regroupant les données de 2 cohortes (*Beaver Dam Eye*
309 *Study*, $n = 4926$ et *Blue Mountains Eye Study*, $n = 3654$; âge 49 – 69 ans) qu'une
310 diminution du calibre artériolaire et une augmentation du calibre veinulaire étaient
311 significativement associée à une augmentation du risque de décès d'origine
312 cardiovasculaire (51). Cette association n'était pas retrouvée chez les participants
313 âgés de plus de 70 ans. L'hypothèse évoquée serait que les participants âgés
314 présenteraient une artériosclérose avancée à l'origine d'une rigidité vasculaire
315 empêchant une modification du calibre artériolaire (52). Par ailleurs, contrairement à V
316 Daien et al. dans la *POLA study*, nous n'avons ni étudié la fonction rénale (53), ni les
317 marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif (54). Enfin, contrairement à Cheung
318 et al. (*Singapore Malay Eye Study*, $n = 3266$, âge 40 – 80 ans), nous n'avons pas
319 retrouvé d'association entre tortuosité vasculaire rétinienne (diminution de la tortuosité
320 artériolaire et augmentation de la tortuosité veinulaire) et paramètres cardiovasculaires
321 (55).

	Echantillon	Age	Logiciel d'analyse d'image	Paramètres vasculaires réiniens étudiés	Paramètres vasculaires systémiques associés	Etude
Montrachet study	N = 1069	80 ± 3,8	SIVA	Réseau vasculaire suboptimal	- Diabète traité - Risque de mortalité cardiovasculaire (Heart SCORE < 5%)	Transversale
ARIC study	N = 10470	45 - 64	Technicien	- Augmentation du calibre veinulaire - Diminution du calibre artériolaire - Diminution AVR	- AVC ischémique - Inflammation - Cardiopathie ischémique - Obésité - Décès d'origine cardiovasculaire - Athérome carotidien - Tabac actif	Longitudinale
Beaver Dam study	N = 4926	43 - 84	Matlab	- Diminution du calibre vasculaire - Diminution de la tortuosité artériolaire - Anomalie de bifurcation	- HTA - Cardiopathie ischémique létale - AVC ischémique	- Transversale - Etude cas-témoins au sein d'une cohorte
Blue Mountains eye study	N = 3654	> 49	Retinal Analysis	- Augmentation du calibre veinulaire - Diminution de la dimension fractale rétinienne	- Survenue d'un diabète - AVC ischémique	Longitudinale
Singapore Malay Eye study	N = 2913	58 ± 10,7	SIVA	- Diminution de la dimension fractale vasculaire - Augmentation de la tortuosité vasculaire - Augmentation du calibre veinulaire - Diminution du calibre artériolaire - Asymétrie de bifurcation artériolaire	- HTA - Tabagisme actif - Obésité - Dyslipidémie - Hyperglycémie - Diminution HDL - Age	Transversale
Rotterdam study	N = 5674	68 ± 8,2	Retinal Analysis	- Augmentation du calibre veinulaire - Diminution du calibre artériolaire	- HTA - Athérosclérose (indice de pression systolique, calcification aortique, plaque d'athérome) - Dyslipidémie - Tabac actif - Inflammation (hyperleucocytose, VS élevée)	Transversale
POLA study	N = 1224	68 [64 - 72]	IVAN	- Augmentation du calibre artériolaire et veinulaire - Diminution du calibre artériolaire et veinulaire	- Marqueur de l'inflammation et du stress oxydatif - HTA - Dysfonction rénale	Transversale

Tableau 1 : Paramètres vasculaires réiniens, atteintes vasculaires systémiques et facteurs de risque cardiovasculaires dans différentes études de population.

ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities; SIVA = Singapore "I" Vessel Assessment ; IVAN = Interactive Vessel Analyzer; HTA = hypertension artérielle ; AVC = accident vasculaire ischémique ; VS = vitesse de sédimentation ; HDL = High Density Lipoproteins Vasculaire = veinule + artériole.

323

324 **1.2. Données vasculaires rétinienne OCT-A**

325 Dans l'étude EYE-MI, nous avons exploré le potentiel intérêt de caractériser de
326 manière quantitative le réseau microvasculaire rétinien en OCT-A afin d'évaluer le
327 profil de risque cardiovasculaire des patients atteints de cardiopathies ischémiques
328 (56). Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et un score
329 de risque AHA élevé étaient associés à une faible densité vasculaire rétinienne. De
330 plus, nous avons trouvé des corrélations modérées entre la densité vasculaire
331 rétinienne et les scores GRACE et REACH (Spearman $r = -0,33$; $p < 0,001$ et $r =$
332 $-0,49$; $p < 0,001$), respectivement).

333 L'étude EYE-MI nous a permis de mettre en évidence qu'une faible densité
334 vasculaire rétinienne pourrait être un biomarqueur rétinien intéressant des lésions
335 macrovasculaires (figure 3). Ainsi, la densité vasculaire rétinienne est
336 significativement associé au niveau d'atteinte vasculaire (score de risque AHA) chez
337 des patients à haut risque cardiovasculaire. Cette association semblerait être
338 indépendante des paramètres hémodynamiques systémiques (57). Nos résultats
339 sont concordants avec d'autres études. Lee et al. ont montré une diminution
340 significative des densités vasculaire et de perfusion chez des patients hypertendus,
341 des patients hypertendus avec rétinopathies comparés à des participants normo-
342 tendus contrôles appariés sur l'âge (58). Par ailleurs, de nombreuses études ont
343 retrouvé des altérations vasculaires en OCT-A (microanévrismes, diminution de la
344 densité de perfusion choroïdienne, modification de la surface de la ZAC) chez des
345 patients diabétiques sans rétinopathie (59–61). Contrairement aux données
346 vasculaires issues de clichés rétinophotographiques, les études entre données OCT-
347 A et pathologies cardiovasculaires sont plus rares. Wang et al. ont retrouvé une

348 association significative entre densité vasculaire rétinienne et lésions objectivées en
349 coronarographie (sténose coronarienne) (62). Par ailleurs, lors d'une étude ancillaire
350 nous avons récemment comparé les densités vasculaires rétiniennes en OCT-A de 2
351 populations : des patients sans antécédent cardiovasculaire (>40 ans recrutés en
352 consultation d'ophtalmologie lors d'une consultation pré-opératoire de cataracte) et
353 des patients de l'étude EYE-MI. Sur 104 participants appariés sur l'âge, nous avons
354 retrouvé une diminution significative de la densité vasculaire rétinienne en OCT-A
355 entre ces 2 populations (plexus capillaire superficiel, densité interne) [$19,76 \text{ mm}^{-1} \pm$
356 $1,77$ et $20,67 \text{ mm}^{-1} \pm 1,33$ ($P = 0,004$)]. L'analyse des courbes ROC, du cut-off de
357 $20,05 \text{ mm}^{-1}$, retrouve une spécificité à 64% et une sensibilité à 55% pour détecter un
358 participant avec un haut risque cardiovasculaire. De plus, l'objectif secondaire de
359 cette étude était d'explorer la corrélation entre biomarqueurs sériques de
360 l'angiogénèse et densité vasculaire rétinienne en OCT-A. Nous avons retrouvé
361 qu'une densité microvasculaire rétinienne diminuée était associée à des taux
362 sanguins plus élevés d'Ostéoprotégérine et d'Angiopoïétine-2 (63). Ces résultats
363 mettent en évidence un lien entre la densité vasculaire rétinienne mesurée en OCT-A
364 et des biomarqueurs sériques. Par conséquent, ces résultats apportent une
365 explication physiopathologique à notre hypothèse selon laquelle la raréfaction des
366 capillaires rétiniens en OCT-A pourrait être considérée comme un bon reflet des
367 atteintes cardiovasculaires systémiques.

368 **1.3. Autre application clinique**

369 Dans les suites de l'étude EYE-MI, nous avons exploré l'intérêt des données
370 vasculaires rétinienne et leurs associations avec d'autres anomalies
371 microvasculaires périphériques. Dans le cadre de la prise en charge des syndromes
372 coronariens aigus, une complication est redoutée : l'insuffisance rénale aigue post
373 coronarographie (néphropathie aigue aux produits de contraste iodés) (64). Plusieurs
374 études ont permis de valider le score de risque Mehran (hypotension systolique,
375 insuffisance cardiaque, âge, anémie, diabète, créatininémie et quantité de produit de
376 contraste) pour la survenue d'une néphropathie aux produits de contraste iodés (65).
377 Par ailleurs, de nouveaux biomarqueurs de risque ont récemment été identifiés : un
378 score GRACE > 160 et un niveau élevé de NT-proBNP à l'admission (66,67).
379 L'objectif de notre étude était d'étudier la valeur potentielle de la mesure de la
380 densité vasculaire rétinienne en OCT-A comme marqueur de dysfonctionnement
381 microvasculaire lié à la survenue d'une néphropathie aigue aux produits de contraste
382 iodés après coronarographie dans l'étude EYE-MI (68). L'analyse des courbes ROC
383 ne montrait pas de différence significative concernant la prédiction de l'atteinte rénale
384 par la mesure de la densité vasculaire rétinienne (area under the ROC curve (AUC)
385 0,745; 95% CI 0,649–0,841; P < 0,001) par rapport au score Mehran (AUC 0,801;
386 95% CI 0,696–0,912; P < 0,001), le dosage des NT-proBNP à l'admission (AUC
387 0,794; 95% CI 0,688–0,899; P < 0,001) et le score GRACE (AUC 0,828; 95% CI
388 0,724–0,932; P < 0,001).

389

390

391

392 **2. Biomarqueurs oculaires, pathologies cérébrovasculaires et**
393 **neurodégénératives**

394

395 Nous nous sommes intéressés tout particulièrement à la vascularisation rétinienne
396 mais il existe de nombreux autres biomarqueurs oculaires. L'épaisseur choroïdienne
397 et la mesure de l'épaisseur des RNFL sont en effet d'autres éléments anatomiques
398 qui pourraient aider à mieux caractériser le risque cardiovasculaire et
399 neurodégénératif des patients. L'intérêt de la description du réseau vasculaire
400 rétinien en tant que biomarqueur de données cardiovasculaires a été confirmé par de
401 nombreuses études, en revanche l'étude de la choroïde pour cette application
402 semble plus débattue. En effet, nos résultats diffèrent de ceux présentés par l'équipe
403 Bordelaise sur la population Alienor – 3C (69). Gattoussi et al. avaient retrouvé une
404 association entre amincissement choroïdien et tabagisme important, glycémie > 7
405 mmol/L et la prise d'un traitement hypolipidémiant. Dans notre étude (70), nous
406 n'avons pas retrouvé d'association significative entre modification de l'épaisseur
407 choroïdienne, facteurs de risque cardiovasculaires et score prédictif de mortalité
408 d'origine cardiovasculaire (*Heart SCORE*). Il semblerait que l'épaisseur choroïdienne
409 soit essentiellement dépendante d'un système d'autorégulation locale et qu'elle ne
410 soit pas impactée par des éléments systémiques tels que l'athérosclérose ou
411 l'inflammation chronique. Par ailleurs, la choroïde n'est pas seulement une unité
412 vasculaire car elle est aussi composée d'éléments extravasculaires (fibre collagène,
413 réseau lymphatique et cellules musculaires) qui n'interviennent pas à priori dans les
414 atteintes micro et macrovasculaires.

415 Un autre biomarqueur oculaire est particulièrement intéressant à étudier lors du
416 vieillissement et en pathologie neurodégénérative : l'épaisseur de la couche des

417 fibres nerveuses (RNFL). Ainsi, dans l'étude Alienor, la mesure de l'épaisseur des
418 RNFL en population saine âgée (sans démence) et son association avec l'altération
419 précoce de tests cognitifs a été étudié (71). De plus, ils ont rapporté que l'épaisseur
420 globale des RNFL était associée aux paramètres d'IRM cérébrale au niveau du
421 système limbique qui est une région sensible au processus neurodégénératif de la
422 maladie d'Alzheimer (72). Par ailleurs, l'association entre RNFL et maladie
423 neurodégénérative a été confirmée dans une étude de population (*Rotterdam study*)
424 (73). Ainsi une diminution de l'épaisseur des RNFL était associée à un risque accru
425 de démence ce qui confirme l'intérêt des paramètres rétinien en tant que
426 biomarqueur préclinique de la neurodégénérescence. Les liens étroits qui unissent
427 physiologies vasculaires et processus de neurodégénérescence nous ont amené à
428 envisager une nouvelle étude dans la population de Montrachet. Dans ce travail
429 récent, nous avons cherché à mettre en évidence des associations entre paramètres
430 vasculaires rétinien SIVA et épaisseur des RNFL chez des participants sans
431 antécédent de neuropathie optique. L'étude porte sur 970 individus avec analyse
432 SIVA du fond d'œil. L'analyse multivariée (ajustement sur l'âge, le sexe, la longueur
433 axiale, les antécédents de diabète et hypertension) retrouve une association
434 significative entre réduction du calibre vasculaire rétinien (artériole et veinule) et
435 diminution de l'épaisseur globale des RNFL. La diminution d'une déviation standard
436 du calibre des artérioles et veinules de la zone B et du calibre des artérioles et
437 veinules de la zone C était associée à une diminution des RNLF globales ($\beta = -1,62$
438 μm , $P = 0,001$; $\beta = -2,39 \mu\text{m}$, $P < 0,001$; $\beta = -1,56 \mu\text{m}$, $P = 0,002$; and $\beta = -2,64 \mu\text{m}$,
439 $P < 0,001$, respectivement). Il faut noter que cette association était aussi retrouvée
440 dans un analyse en sous-groupe dans un population sans antécédent de diabète ou
441 hypertension ($n = 270$) (74). Ces résultats confortent le lien entre paramètres

442 vasculaires rétiniens et caractéristiques des fibres nerveuses rétiniennes. Ainsi le
443 remodelage microvasculaire rétinien a lui aussi été largement étudié comme
444 biomarqueur des pathologies neurodégénératives (43,75–77). Certaines équipes
445 commencent à décrire l'intérêt potentiel de la description microvasculaire en OCT-A
446 et démence (78).

447

448

449 **3. Limites des données quantitatives de la microvascularisation rétinienne**

450 **3.1. Données vasculaires SIVA**

451 La mesure des paramètres géométriques vasculaires rétiniens doit être interprétés
452 avec prudence. Les principales données à prendre en compte lors de leur utilisation
453 sont la longueur axiale et la réfraction. Les données vasculaires les plus impactées
454 par leurs modifications sont les calibres vasculaires et la dimension fractale.

455 Pour la mesure des calibres vasculaires, le logiciel SIVA utilise la formule révisée de
456 Knudtso-Parr-Hubbard avec une mesure automatisée de la distance entre les murs
457 vasculaires en prenant référence la taille de la papille. De nombreuses études ont
458 montré une diminution du calibre des vaisseaux rétiniens (artériole et veinule) chez
459 des participants myopes. Dans la *Beaver Dam Eye Study* (Wisconsin, USA, n =
460 4926), une association significative, entre erreur réfractive et calibre vasculaire
461 rétinien, a été retrouvée chez des patients de 43 à 84 ans (79). Ainsi, une diminution
462 de 1 dioptrie (shift myopique) était associée à une diminution du diamètre artériolaire
463 de 2,8 μm et de 3 μm pour le diamètre veinulaire. Cette relation a été retrouvé dans
464 d'autres études de population (*Blue Mountains Eye Study* et *Singapore Malay Eye*
465 *Study*) (80,81). Il est difficile de savoir si cette association est secondaire au
466 changement du facteur d'agrandissement des caméras qui permettent l'acquisition

467 du fond d'œil (modification entre un œil myope et un œil hypermétrope) ou si cela
468 reflète d'authentiques différences physiologiques (diminution du flux sanguin
469 chorioretinien chez les myopes) (82).

470 Plusieurs stratégies ont été proposées pour s'affranchir des variations liées à la
471 longueur axiale. Tout d'abord, il est possible d'utiliser le ratio artério-veinule (*arterio-*
472 *venule ratio* AVR) qui n'est pas influencé par le facteur d'agrandissement oculaire.
473 Cette technique est peu utilisée car elle ne permet pas de distinguer les modification
474 des artérioles et veinules qui sont indépendantes. Par ailleurs, il est possible d'utiliser
475 des formules de corrections du facteur d'agrandissement oculaire. Cette stratégie est
476 aussi utilisée pour mesurer la taille de la papille optique (83). La formule de
477 correction la plus utilisée est celle décrite par Bengtsson en 1976 (84). En utilisant
478 ces corrections, l'influence de la réfraction sur le calibre vasculaire semble
479 disparaître (85). Enfin, il est possible d'intégrer la longueur axiale dans les variables
480 d'ajustement ou d'exclure les participants myopes forts.

481 La mesure de la dimension fractale ne semble pas impactée par le facteur
482 d'agrandissement car il s'agit d'une mesure absolue. En revanche, une diminution de
483 la dimension fractale a bien été retrouvée dans les yeux avec une longueur axiale
484 augmentée (86). Cette relation pourrait être expliquée par l'extension sclérale dans
485 les yeux myopes. Ainsi l'analyse semi-automatisée sur photographies, d'éléments
486 anatomiques oculaires, doit nécessairement prendre en compte les caractéristiques
487 géométriques de l'œil et la qualité intrinsèque des fonds d'yeux (qualité des images
488 et résolution). Il existe de nombreux logiciels qui permettent une évaluation des
489 paramètres vasculaires quantitatifs rétiniens (*Retinal Analysis* [RA], *Integrative*
490 *Vessel Analysis* [IVAN] *Vessel assessment and measurement platform for images of*
491 *the Retina* [VAMPIRE]). Les études qui ont comparé les résultats vasculaires de ces

492 logiciels sont rares (87–89). McGrory et al. rapportent un biais de mesure
493 systématique selon les logiciels et le caractère non interchangeable de ces données.
494 En effet, leur mode de calcul peut être différent (RA et IVAN sont indépendants de la
495 taille papillaire contrairement à SIVA et VAMPIRE). Il existe par ailleurs des
496 différences significatives notamment concernant les mesures des calibres
497 vasculaires rétiniens, la stratégie de conversion (pixel et microns) et la segmentation
498 des vaisseaux (VAMPIRE : *2-D Gabor wavelet-supervised classification* versus
499 SIVA : *Daubechies wavelet curvature-based segmentation*) et la détermination d'un
500 pixel vaisseau ou d'un pixel extravasculaire. Enfin, le centrage sur la papille ou la
501 macula de la photographie du fond d'œil peut aussi influencer les paramètres
502 quantitatifs vasculaires rétiniens (90).

503 Les auteurs évoquent que l'association entre les paramètres vasculaires rétiniens et
504 les données cardiovasculaires pourraient être « logiciel-dépendant ». Ainsi il sera à
505 l'avenir important d'obtenir une standardisation de ces données quantitatives
506 rétiniennes et multiplier les informations microvasculaires sur des plateformes
507 différentes.

508

509 **3.2. Données vasculaires OCT-A**

510 Les données quantitatives vasculaires obtenues en OCT-A doivent elles aussi être
511 interprétées avec prudence. La donnée la plus importante à prendre en compte est la
512 puissance du signal des clichés d'OCT-A. En effet, Lim et al. ont démontré une
513 corrélation positive significative entre la puissance du signal entre 7 et 9 (puissance
514 évaluée de 0 à 10) et les données vasculaires en OCT-A (densité, perfusion et
515 surface de la ZAC) (91). Ainsi la fiabilité et la reproductibilité de ces mesures sont
516 fortement corrélées à la qualité des OCT-A. La puissance du signal peut être

517 impactée par une opacité des milieux (opacification cristallinienne, condensation
518 vitréenne et sècheresse oculaire) et la taille pupillaire. Le recueil de cette donnée est
519 donc important dans les études de population, surtout en population âgée, et un
520 contrôle indépendant de la qualité des images qui sont interprétées est nécessaire.
521 Zhang et al. ont récemment démontré l'impact de l'opacification des milieux oculaires
522 sur les mesures de la zone avasculaire centrale (périmètre et circularité) (92). Par
523 ailleurs, l'acquisition d'OCT-A nécessite une participation active des patients. Cette
524 dernière est améliorée par l'utilisation d'un *eye tracker* qui permet d'intégrer les
525 mouvements oculaires. Cependant nous avons été dans l'obligation de stopper une
526 étude sur OCT-A et accident vasculaire cérébral car les examens ne pouvaient pas
527 être réalisés dans de bonnes conditions chez des patients trop fatigués pour
528 maintenir une fixation prolongée. Les artefacts de segmentation (projection,
529 microsaccade) doivent eux aussi être corrigés pour obtenir une image qui
530 correspond le plus à la vascularisation *in vivo* (93).

531 Dans notre étude, nous n'avons pas pu utiliser les données quantitatives du plexus
532 capillaire profond, la collection des données avec la version de l'Angioplex étant
533 limitée au plexus superficiel. Sun et al. ont montré que les lésions microvasculaires
534 chez des patients hypertendus étaient uniquement retrouvées dans le plexus profond
535 et pas au niveau du plexus capillaire superficiel (94). En outre, ces techniques
536 d'imagerie permettent d'obtenir une cartographie microvasculaire centrale avec un
537 champ limité (pour l'instant il est difficile d'obtenir des données quantitatives
538 automatisées au-delà de 12 X 12 mm). Les atteintes périphériques ne peuvent donc
539 pas être prise en compte à ce jour (sauf manœuvre de reconstruction qui demeurent
540 laborieuses à mettre en place pour des études de population). Par ailleurs, dans
541 l'étude EYE-MI nous avons étudié les caractéristiques vasculaires rétiniennes en

542 OCT-A dans une cohorte sélectionnée sans pathologie ophtalmologique (exclusion
543 des patients présentant une rétinopathie ou neuropathie optique). De nombreux
544 paramètres oculaires doivent être pris en compte pour interpréter les données
545 vasculaires quantitatives d'OCT-A (longueur axiale, épaisseur rétinienne, pression
546 intraoculaire). Enfin, la cartographie vasculaire obtenue avec les acquisitions OCT-A
547 est une image à un temps t de la vascularisation rétinienne. Ainsi cette technologie
548 ne capture pas la dimension dynamique des dysfonctions endothéliales, d'adaptation
549 et de réactivité vasculaire. Ces éléments peuvent avoir un intérêt dans la description
550 de la microvascularisation rétinienne dans les processus pathologiques.

551

552

553 **4. Travaux futurs**

554 **4.1. Nouvelles populations d'étude**

555 Actuellement, les travaux sur vascularisation rétinienne et données cardiovasculaires
556 se sont souvent limités à des études transversales. Afin d'améliorer les
557 connaissances sur la thématique il serait intéressant de pouvoir effectuer des études
558 longitudinales qui sont malheureusement difficiles à organiser et à financer. Par
559 ailleurs, les biomarqueurs oculaires pourraient être particulièrement utiles dans le
560 cadre d'une prévention primaire. Il faudrait donc se concentrer sur une population
561 initialement saine. Ainsi ces études longitudinales pourraient améliorer les
562 connaissances sur la temporalité entre atteinte vasculaire rétinienne et atteinte
563 macrovasculaire systémique ce qui demeure difficile avec des design transversaux.
564 Sont-elles concomitantes ? L'atteinte rétinienne précède t-elles toujours les
565 évènements vasculaires systémiques ? Les atteintes rétiniennes sont-elles

566 réversibles lorsque les facteurs de risque sont corrigés ? Est-ce que ces paramètres
567 individuels rétiniens sont plus efficaces pour prédire des évènements vasculaires
568 systémiques que les facteurs de risque cardiovasculaires classiques ? Sont-ils
569 complémentaires ? En effet ces questions ont rarement été soulevées dans la
570 littérature. K McGeechan et al. ont montré que le calibre vasculaire rétinien
571 permettait de prédire le risque de survenue d'événements coronariens chez les
572 femmes (95). Cependant, cette capacité de prédiction incrémentale par rapport à
573 celle du modèle classique de facteurs de risque cardiovasculaire (modèle de
574 Framingham) demeurait modeste et les données vasculaires rétiniennes ne
575 semblaient pas pouvoir s'appliquer en pratique clinique. Ainsi ces éléments devront
576 être vérifiés afin de pouvoir transférer les résultats des études de cohorte à la
577 clinique.

578

579 **4.2. Intérêt de l'intelligence artificielle**

580 L'augmentation exponentielle des données quantitatives disponibles pour décrire la
581 microvascularisation rétinienne et l'existence de base de données rassemblant des
582 centaines de milliers de fonds d'œil (exemple de la UK Biobank avec les images de
583 fond d'œil de 67.725 participants) ont stimulé l'utilisation de l'intelligence artificielle
584 (IA) en ophtalmologie. Le développement de l'IA en ophtalmologie a été rendu
585 possible grâce à l'évolution des réseaux de neurones profonds, des algorithmes de
586 *machine learning* (ML supervisé ou non) et des méthodes d'apprentissage profond
587 (*deep learning*) (96–98). Historiquement, la première application de l'IA a été le
588 dépistage de la rétinopathie diabétique à l'aide d'algorithmes d'analyse d'image par
589 *deep learning* (DL) (99). Certains algorithmes de *deep learning* ont démontré leurs
590 capacités à prédire les facteurs de risque cardiovasculaires et des scores de

591 prédictions de patients à partir de l'analyse des photographies de fond d'œil (100).
592 Dans cette étude, les performances de prédiction étaient très solides et les zones
593 d'intérêt du fond d'œil utilisées par l'algorithme remettent en cause et bouleversent
594 notre analyse clinique en pratique courante. En effet, les zones d'intérêts de
595 l'algorithme (*heat map*) ne coïncident pas forcément avec des zones d'exams
596 ophtalmologiques usuels.

597 Ainsi, nous avons débuté un projet pilote de *machine learning (ML)* supervisé dans
598 une sous population de l'étude EYE-MI (144 patients). L'objectif de cette étude était
599 de développer un modèle de prédiction avec une approche ML supervisée des
600 paramètres cardiovasculaires en utilisant les caractéristiques quantitatives
601 vasculaires rétinienne mesurées sur fond d'œil avec le logiciel SIVA et grâce à
602 l'angioplex de l'OCT-A (solo et combiné). Notre objectif principal était d'estimer chez
603 144 patients issus de l'étude EYE-MI le score de risque cardiovasculaire (score de
604 risque AHA, score SYNTAX et *risk SCORE*) avec ce modèle ML. L'objectif
605 secondaire était de comparer le taux de prédiction des scores de risque
606 cardiovasculaires et des paramètres systémiques de quatre algorithmes différents
607 (K-Nearest Neighbors, Discriminant Analysis, Naive Bayes et decision trees) (Figure
608 4). Dans ce travail, chaque paramètre cardiovasculaire a été catégorisé en utilisant
609 deux ou trois catégories (*risk SCORE* $\geq 5\%$, risque AHA $\geq 20\%$, score SYNTAX ≥ 33 ,
610 âge > 60 ans, IMC > 25 et > 30). Afin d'éviter un biais de sélection dans le groupe
611 d'apprentissage, la sélection des patients a été faite au hasard. Notre groupe
612 d'apprentissage augmentait par incrément de 10 patients. Pour chaque incrément, le
613 modèle prédictif a été appliqué à la base de données. Tous les programmes ont été
614 écrits à l'aide du logiciel Matlab. Les algorithmes nous ont permis d'obtenir des taux

615 de prédiction très intéressants des principaux score de risque cardiovasculaire (taux
616 supérieur à 80%).
617 D'autres études de validation sont encore nécessaires pour confirmer l'intérêt et la
618 place de l'IA dans l'association entre microvascularisation rétinienne et processus
619 pathologique vasculaire systémique.

620 CONCLUSION

621 L'intérêt de la description de la microvascularisation rétinienne lors du vieillissement
622 et dans l'évaluation du statut vasculaire systémique a été confirmé par de
623 nombreuses études. Le logiciel d'analyse d'image SIVA et l'OCT-A semblent être
624 des outils très intéressants pour obtenir une description quantitative précise du
625 réseau vasculaire rétinien. Nous avons mis en évidence un profil
626 vasculaire suboptimal reposant essentiellement sur la dimension fractale rétinienne
627 et un paramètre de densité vasculaire en OCT-A. Ce profil SIVA est associé à une
628 augmentation du risque de décès d'origine cardiovasculaire (*Heart SCORE*) dans la
629 population âgée ciblée par l'étude Montrachet. La densité vasculaire en OCT-A était
630 associée à un profil cardiovasculaire plus altéré *a priori* indépendamment de
631 l'hémodynamique systémique. Cependant, il faut rester très prudent avant de pouvoir
632 réellement envisager le réseau vasculaire rétinien comme un biomarqueur du
633 système cardiovasculaire. Le lien entre microvascularisation rétinienne et la
634 macrovascularisation n'est pas forcément linéaire et la temporalité reste à confirmer.
635 Une approche longitudinale à long terme et en population initialement saine semble
636 indispensable pour confirmer nos hypothèses et mieux comprendre les mécanismes
637 physiologiques qui lient ces deux unités vasculaires. Afin d'exploiter au mieux ces
638 données quantitatives vasculaires il faudra préciser leurs sensibilités, spécificités et
639 leurs capacités prédictives d'évènements cardiovasculaires majeurs. L'objectif de
640 ces travaux futurs sera de pouvoir discriminer et isoler une population "à risque"
641 pouvant bénéficier de mesures de prévention plus strictes. Il serait alors intéressant
642 de construire des modèles de prédiction basés sur les biomarqueurs vasculaires
643 individuels et les facteurs de risque cardiovasculaires classiques. Par ailleurs, à
644 l'avenir il sera intéressant d'utiliser ces données dans des algorithmes d'intelligence

645 artificielle et des campagnes de prévention de télémédecine. En parallèle, il faudra
646 conforter ces résultats par des études permettant de mieux comprendre les limites
647 de la mesure quantitative d'éléments vasculaires anatomiques en imagerie utilisant
648 des logiciels et des OCT différents. Enfin il faudra confirmer que l'utilisation de ces
649 biomarqueurs rétiniens représente un intérêt pour la prise en charge des patients et
650 qu'ils ne sont pas uniquement des éléments statistiques retrouvés dans des études
651 de population.

652 **REFERENCES**

- 653 1. Leishman R. The eye in general vascular disease: hypertension and arteriosclerosis. *Br J*
654 *Ophthalmol.* 1957;41(11):641-701.
- 655 2. Classification of Retinal Lesions in the Presence of Vascular Hypertension: Report
656 submitted to the American Ophthalmological Society 1947.
- 657 3. Parr JC. Hypertensive generalised narrowing of retinal arteries. *Trans Ophthalmol Soc N*
658 *Z.* 1974;26(0):55-60.
- 659 4. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for
660 evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis
661 in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology.*
662 1999;106(12):2269-80.
- 663 5. Sasongko MB, Hodgson LAB, Wong TY, Kawasaki R, Cheung CY, Hsu W, et al.
664 Correlation and reproducibility of retinal vascular geometric measurements for
665 stereoscopic retinal images of the same eyes. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;19(5):322-7.
- 666 6. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Cheung CY, Shaw JE, Wang JJ. Retinal vascular
667 tortuosity in persons with diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetologia.*
668 2011;54(9):2409-16.
- 669 7. Liew G, Mitchell P, Rochtchina E, Wong TY, Hsu W, Lee ML, et al. Fractal analysis of
670 retinal microvasculature and coronary heart disease mortality. *Eur Heart J.*
671 2011;32(4):422-9.
- 672 8. Cheung N, Liew G, Lindley RI, Liu EY, Wang JJ, Hand P, et al. Retinal fractals and acute
673 lacunar stroke. *Ann Neurol.* 2010;68(1):107-11.
- 674 9. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography.
675 *Opt Express.* 2006;14(17):7821-40.
- 676 10. Kim DY, Fingler J, Werner JS, Schwartz DM, Fraser SE, Zawadzki RJ. In vivo
677 volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence
678 tomography. *Biomed Opt Express.* 2011;2(6):1504-13.
- 679 11. Orlov NV, Coletta C, Asten F van, Qian Y, Ding J, AlGhatrif M, et al. Age-related
680 changes of the retinal microvasculature. *Plos One.* 2019;14(5):e0215916.
- 681 12. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The
682 Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279-86.
- 683 13. Arnett Donna K., Blumenthal Roger S., Albert Michelle A., Buroker Andrew B.,
684 Goldberger Zachary D., Hahn Ellen J., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary
685 Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American
686 College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice
687 Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e563-95.

- 688 14. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, de Peretti C, et al. Combined
689 secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis
690 from a large administrative database. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(4):279-92.
- 691 15. Lozano R, Fullman N, Abate D, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Measuring
692 progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related
693 Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for
694 the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* 2018;392(10159):2091-138.
- 695 16. Scott IA. Evaluating cardiovascular risk assessment for asymptomatic people. *BMJ.*
696 2009;338:a2844.
- 697 17. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de
698 la rétine. 2009
- 699 18. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al.
700 Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of
701 Assessment and Relationship With Outcome*. Read Online: *Critical Care Medicine* |
702 Society of Critical Care Medicine. 2013;41(3):791-9.
- 703 19. Vitiello L, Spoletini I, Gorini S, Pontecorvo L, Ferrari D, Ferraro E, et al. Microvascular
704 inflammation in atherosclerosis. *IJC Metabolic & Endocrine.* 2014;3:1-7.
- 705 20. Ishikawa M, Stokes KY, Zhang JH, Nanda A, Granger DN. Cerebral microvascular
706 responses to hypercholesterolemia: roles of NADPH oxidase and P-selectin. *Circ Res.*
707 2004;94(2):239-44.
- 708 21. Cottart C-H, Laguillier C, Nivet-Antoine V, Klimczak C, Sebban C, Beaudeau J-L.
709 [Biology of arterial ageing and arteriosclerosis]. *C R Biol.* 2009;332(5):433-47.
- 710 22. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow
711 is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98-104.
- 712 23. Treml B, Kleinsasser A, Stadlbauer K-H, Steiner I, Pajk W, Pilch M, et al. Cutaneous
713 Microvascular Blood Flow and Reactivity in Hypoxia. *Front Physiol.* 2018
- 714 24. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE paim, Pinotti AFF,
715 et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic
716 sclerosis. *J Rheumatol.* 2004;31(2):286-94.
- 717 25. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin*
718 *Rheumatol.* 2008;22(6):1093-108.
- 719 26. Barth Z, Witczak BN, Flatø B, Koller A, Sjaastad I, Sanner H. Assessment of
720 Microvascular Abnormalities by Nailfold Capillaroscopy in Juvenile Dermatomyositis
721 After Medium- to Long-Term Followup. *Arthritis Care & Research.* 2018;70(5):768-76.
- 722 27. Wadowski PP, Hülsmann M, Schörghofer C, Lang IM, Wurm R, Gremmel T, et al.
723 Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure. *Eur J Clin Invest.*
724 2018;48(2).

- 725 28. Mulders TA, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H, Pinto-Sietsma S-J. Non-invasive
726 assessment of microvascular dysfunction in families with premature coronary artery
727 disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):5026-8.
- 728 29. Khawaja AP, Crabb DP, Jansonius NM. Time to abandon over-simplified surrogates of
729 ocular perfusion pressure in glaucoma research. *Acta Ophthalmol.* 2015
- 730 30. Cheung N, Bluemke DA, Klein R, Sharrett AR, Islam FMA, Cotch MF, et al. Retinal
731 arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multi-ethnic study of
732 atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):48-55.
- 733 31. Cheung N, Sharrett AR, Klein R, Criqui MH, Islam FMA, Macura KJ, et al. Aortic
734 distensibility and retinal arteriolar narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis.
735 *Hypertension.* 2007;50(4):617-22.
- 736 32. Seidemann SB, Claggett B, Bravo PE, Gupta A, Farhad H, Klein BE, et al. Retinal
737 Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes: The Atherosclerosis
738 Risk in Communities Study. *Circulation.* 2016;134(18):1328-38.
- 739 33. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, et al. Retinal vascular
740 caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant
741 data. *J Hypertens.* 2014;32(2):207-15.
- 742 34. Ponto K, Werner D, Wiedemer L, Laubert-Reh D, Schuster A, Nickels S, et al. Retinal
743 vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension results from the
744 Gutenberg Health Study. *J Hypertens.* 2017;35(8):1635-45.
- 745 35. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, Klein R, Klein B, Ikram MK, et al. Obesity and the
746 Microvasculature: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013
- 747 36. Ikram MK, Cheung CY, Lorenzi M, Klein R, Jones TLZ, Wong TY. Retinal Vascular
748 Caliber as a Biomarker for Diabetes Microvascular Complications. *Diabetes Care.*
749 2013;36(3):750-9.
- 750 37. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Wittteman JCM, Hofman A, Breteler MMB, et al.
751 Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular
752 disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(7):2129-34.
- 753 38. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature.*
754 2005;438(7070):960-6.
- 755 39. Carmeliet P, Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring.
756 *Nature.* 2005;436(7048):193-200.
- 757 40. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image
758 analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on
759 homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005;206(4):319-48.
- 760 41. Ong Y-T, De Silva DA, Cheung CY, Chang H-M, Chen CP, Wong MC, et al.
761 Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke. *Stroke.*
762 2013;44(8):2121-7.

- 763 42. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al. Retinal
764 microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the
765 Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2006;37(1):82-6.
- 766 43. de Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PTVM, Hofman A, et al.
767 Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*.
768 2011;76(9):816-21.
- 769 44. Arnould L, Binquet C, Guenancia C, Alassane S, Kawasaki R, Daien V, et al. Association
770 between the retinal vascular network with Singapore « I » Vessel Assessment (SIVA)
771 software, cardiovascular history and risk factors in the elderly: The Montrachet study,
772 population-based study. *Plos One*. 2018;13(4):e0194694.
- 773 45. Cheung CY, Thomas GN, Tay W, Ikram MK, Hsu W, Lee ML, et al. Retinal vascular
774 fractal dimension and its relationship with cardiovascular and ocular risk factors. *Am J*
775 *Ophthalmol*. 2012;154(4):663-674.e1.
- 776 46. Azemin MZC, Kumar DK, Wong TY, Wang JJ, Mitchell P, Kawasaki R, et al. Age-
777 related rarefaction in the fractal dimension of retinal vessel. *Neurobiol Aging*.
778 2012;33(1):194.e1-4.
- 779 47. Zhu P, Huang F, Lin F, Li Q, Yuan Y, Gao Z, et al. The Relationship of Retinal Vessel
780 Diameters and Fractal Dimensions with Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors.
781 *PLoS One*. 2014
- 782 48. Liew G, Wang JJ, Cheung N, Zhang YP, Hsu W, Lee ML, et al. The retinal vasculature as
783 a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology*.
784 2008;115(11):1951-6.
- 785 49. Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Wang JJ, Hsu W, Lee ML, et al. Quantitative and
786 qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J Hypertens*.
787 2011;29(7):1380-91.
- 788 50. Doubal FN, MacGillivray TJ, Patton N, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Fractal
789 analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke.
790 *Neurology*. 2010;74(14):1102-7.
- 791 51. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD, Klein BEK, et al. Retinal vessel
792 diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations.
793 *Eur Heart J*. 2007;28(16):1984-92.
- 794 52. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal Vessel Diameters and
795 Their Associations with Age and Blood Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
796 2003;44(11):4644-50.
- 797 53. Daien V, Kawasaki R, Villain M, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A, et al. Retinal
798 vascular caliber is associated with renal function in apparently healthy subjects. *Acta*
799 *Ophthalmol*. 2013;91(4):e283-288.
- 800 54. Daien V, Carriere I, Kawasaki R, Cristol J-P, Villain M, Fesler P, et al. Retinal Vascular
801 Caliber Is Associated with Cardiovascular Biomarkers of Oxidative Stress and
802 Inflammation: The POLA Study. *Plos One*. 2013;8(7):e71089.

- 803 55. Cheung CY-L, Zheng Y, Hsu W, Lee ML, Lau QP, Mitchell P, et al. Retinal vascular
804 tortuosity, blood pressure, and cardiovascular risk factors. *Ophthalmology*.
805 2011;118(5):812-8.
- 806 56. Arnould L, Guenancia C, Azemar A, Alan G, Pitois S, Bichat F, et al. The EYE-MI Pilot
807 Study: A Prospective Acute Coronary Syndrome Cohort Evaluated With Retinal Optical
808 Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.
809 2018;59(10):4299-306.
- 810 57. Arnould L, Guenancia C, Gabrielle P-H, Pitois S, Baudin F, Pommier T, et al. Influence
811 of cardiac hemodynamic variables on retinal vessel density measurement on optical
812 coherence tomography angiography in patients with myocardial infarction. *J Fr
813 Ophtalmol*. 2020;43(3):216-21.
- 814 58. Lee WH, Park J-H, Won Y, Lee M-W, Shin Y-I, Jo Y-J, et al. Retinal Microvascular
815 Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography.
816 *Scientific Reports*. 2019;9(1):156.
- 817 59. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical
818 Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic
819 Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):190-6.
- 820 60. Dai Y, Zhou H, Chu Z, Zhang Q, Chao JR, Rezaei KA, et al. Microvascular Changes in
821 the Choriocapillaris of Diabetic Patients Without Retinopathy Investigated by Swept-
822 Source OCT Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(3):50-50.
- 823 61. Thompson IA, Durrani AK, Patel S. Optical coherence tomography angiography
824 characteristics in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*.
825 2019;33(4):648-52.
- 826 62. Wang J, Jiang J, Zhang Y, Qian YW, Zhang JF, Wang ZL. Retinal and choroidal vascular
827 changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study.
828 *Biomed Opt Express*. 2019;10(4):1532-44.
- 829 63. Hannappe M-A, Arnould L, Méloux A, Mouhat B, Bichat F, Zeller M, et al. Vascular
830 density with optical coherence tomography angiography and systemic biomarkers in low
831 and high cardiovascular risk patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):16718.
- 832 64. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-
833 induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial
834 infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1780-5.
- 835 65. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk
836 score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary
837 intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-9.
- 838 66. Liu YH, Liu Y, Tan N, Chen J-Y, Chen J, Chen S-H, et al. Predictive value of GRACE
839 risk scores for contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-segment elevation
840 myocardial infarction before undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int
841 Urol Nephrol*. 2014;46(2):417-26.

- 842 67. Goussot S, Mousson C, Guenancia C, Stamboul K, Brunel P, Brunet D, et al. N-Terminal
843 Fragment of Pro B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Contrast-Induced Nephropathy
844 After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial
845 Infarction. *Am J Cardiol.* 2015;116(6):865-71.
- 846 68. Alan G, Guenancia C, Arnould L, Azemar A, Pitois S, Maza M, et al. Retinal Vascular
847 Density as A Novel Biomarker of Acute Renal Injury after Acute Coronary Syndrome.
848 *Sci Rep.* 2019;9(1):1-9.
- 849 69. Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik J-F, Rougier M-B, Delyfer M-N,
850 Schweitzer C, et al. Choroidal thickness, vascular factors, and age-related macular
851 degeneration: the alienor Study. *Retina* 2018.
- 852 70. Arnould L, Seydou A, Gabrielle P-H, Guenancia C, Tzourio C, Bourredjem A, et al.
853 Subfoveal Choroidal Thickness, Cardiovascular History, and Risk Factors in the Elderly:
854 The Montrachet Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(7):2431-7.
- 855 71. Méndez-Gómez JL, Rougier M-B, Tellouck L, Korobelnik J-F, Schweitzer C, Delyfer M-
856 N, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and the Evolution of
857 Cognitive Performance in an Elderly Population. *Front Neurol.* 2017;8:93.
- 858 72. Méndez-Gómez JL, Pelletier A, Rougier M-B, Korobelnik J-F, Schweitzer C, Delyfer M-
859 N, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Brain Alterations in
860 the Visual and Limbic Networks in Elderly Adults Without Dementia. *JAMA Netw Open.*
861 2018;1(7):e184406.
- 862 73. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, et al.
863 Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With
864 Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurol.* 2018;75(10):1256-63.
- 865 74. Arnould L, Guillemin M, Seydou A, Gabrielle P-H, Bourredjem A, Kawasaki R, et al.
866 Association between the retinal vascular network and retinal nerve fiber layer in the
867 elderly: The Montrachet study. *Plos One.* 2020;15(10):e0241055.
- 868 75. Cheung CY-L, Ong YT, Ikram MK, Ong SY, Li X, Hilal S, et al. Microvascular network
869 alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*
870 2014;10(2):135-42.
- 871 76. Schrijvers EMC, Buitendijk GHS, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, et
872 al. Retinopathy and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology.*
873 2012;79(4):365-70.
- 874 77. Cheung N, Mosley T, Islam A, Kawasaki R, Sharrett AR, Klein R, et al. Retinal
875 microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a
876 prospective study. *Brain.* 2010;133(7):1987-93.
- 877 78. Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, Erol MK, Cengiz A, Akıdan M, et al. Evaluation of
878 optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J*
879 *Ophthalmol.* 2018;102(2):233-7.
- 880 79. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-
881 assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study:

- 882 methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*.
883 2004;111(6):1183-90.
- 884 80. Li H, Mitchell P, Rochtchina E, Burlutsky G, Wong TY, Wang JJ. Retinal vessel caliber
885 and myopic retinopathy: the blue mountains eye study. *Ophthalmic Epidemiol*.
886 2011;18(6):275-80.
- 887 81. Islam FMA, Nguyen TT, Wang JJ, Tai ES, Shankar A, Saw SM, et al. Quantitative retinal
888 vascular calibre changes in diabetes and retinopathy: the Singapore Malay eye study. *Eye*.
889 2009;23(8):1719-24.
- 890 82. Dimitrova G, Tamaki Y, Kato S, Nagahara M. Retrobulbar circulation in myopic patients
891 with or without myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*.
892 2002;86(7):771-3.
- 893 83. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA.
894 Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular
895 magnification. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82(6):643-9.
- 896 84. Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol*.
897 1976;54(6):804-18.
- 898 85. Cheung N, Tikellis G, Saw SM, Islam FMA, Mitchell P, Wang JJ, et al. Relationship of
899 Axial Length and Retinal Vascular Caliber in Children. *American Journal of*
900 *Ophthalmology*. 2007;144(5):658-662.e1.
- 901 86. Tai ELM, Li L-J, Wan-Hazabbah WH, Wong T-Y, Shatriah I. Effect of Axial Eye Length
902 on Retinal Vessel Parameters in 6 to 12-Year-Old Malay Girls. *PLoS One*. 2017;12(1).
- 903 87. Downie E, Tokarev J, Divani A, Koozekanani DD. Comparison of two free retinal
904 vascular measurement software packages: IVAN and VAMPIRE. *Invest Ophthalmol Vis*
905 *Sci*. 2015;56(7):3320-3320.
- 906 88. McGrory S, Taylor AM, Pellegrini E, Ballerini L, Kirin M, Doubal FN, et al. Towards
907 Standardization of Quantitative Retinal Vascular Parameters: Comparison of SIVA and
908 VAMPIRE Measurements in the Lothian Birth Cohort 1936. *Translational Vision Science*
909 *& Technology*. 2018;7(2).
- 910 89. Silvestri V, Bankhead P, Hubbard LD, Klein BE, Meuer SM, Mosher A, et al.
911 Comparative Analysis of ARIA and IVAN Vessel Caliber Measuring Software
912 Applications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(14):2178-2178.
- 913 90. Mookiah MRK, McGrory S, Hogg S, Price J, Forster R, MacGillivray TJ, et al. Towards
914 Standardization of Retinal Vascular Measurements: On the Effect of Image Centering. In:
915 Stoyanov D, Taylor Z, Ciompi F, Xu Y, Martel A, Maier-Hein L, et al., éditeurs.
916 *Computational Pathology and Ophthalmic Medical Image Analysis 2018*. p. 294-302.
- 917 91. Lim HB, Kim YW, Kim JM, Jo YJ, Kim JY. The Importance of Signal Strength in
918 Quantitative Assessment of Retinal Vessel Density Using Optical Coherence Tomography
919 Angiography. *Sci Rep*. 2018;8(1):12897.

- 920 92. Zhang J, Tang FY, Cheung C, Chen X, Chen H. Different effect of media opacity on
921 automated and manual measurement of foveal avascular zone of optical coherence
922 tomography angiographies. *Br J Ophthalmol*. 2020.
- 923 93. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography
924 angiography. *RETINA*. 2015;35(11):2163-80.
- 925 94. Sun C, Ladores C, Hong J, Nguyen DQ, Chua J, Ting D, et al. Systemic hypertension
926 associated retinal microvascular changes can be detected with optical coherence
927 tomography angiography. *Scientific Reports*. 2020;10(1):9580.
- 928 95. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Sharrett AR, et al. Risk prediction
929 of coronary heart disease based on retinal vascular caliber (from the Atherosclerosis Risk
930 In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol*. 2008;102(1):58-63.
- 931 96. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S, et al.
932 Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*.
933 2018;24(9):1342-50.
- 934 97. Bojikian KD, Lee CS, Lee AY. Finding Glaucoma in Color Fundus Photographs Using
935 Deep Learning. *JAMA Ophthalmol*. 2019.
- 936 98. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip A-M, et al.
937 Fully Automated Detection and Quantification of Macular Fluid in OCT Using Deep
938 Learning. *Ophthalmology*. 2018;125(4):549-58.
- 939 99. Ting DSW, Cheung CY-L, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, et al. Development and
940 Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases
941 Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*.
942 2017;318(22):2211-23.
- 943 100. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, Liu Y, McConnell MV, Corrado GS, et al.
944 Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep
945 learning. *Nature Biomedical Engineering*. 2018;2(3):158.

946 **LÉGENDES**

947 Figure 1. Logiciel d'analyse d'images SIVA. A : Calibre artérioles (rouge) et veinules
948 (bleu). B : Tortuosité et Angulation. C : Dimension fractale. Figure issue Singapore "I"
949 Vessel Assessment (SIVA): Computer-aided Integrated Platform for Large-scale
950 Non-invasive Observation of Cardiovascular Disorders Using Retina Image Analysis.
951 www.a-star.edu.sg date d'accès 13/10/2020

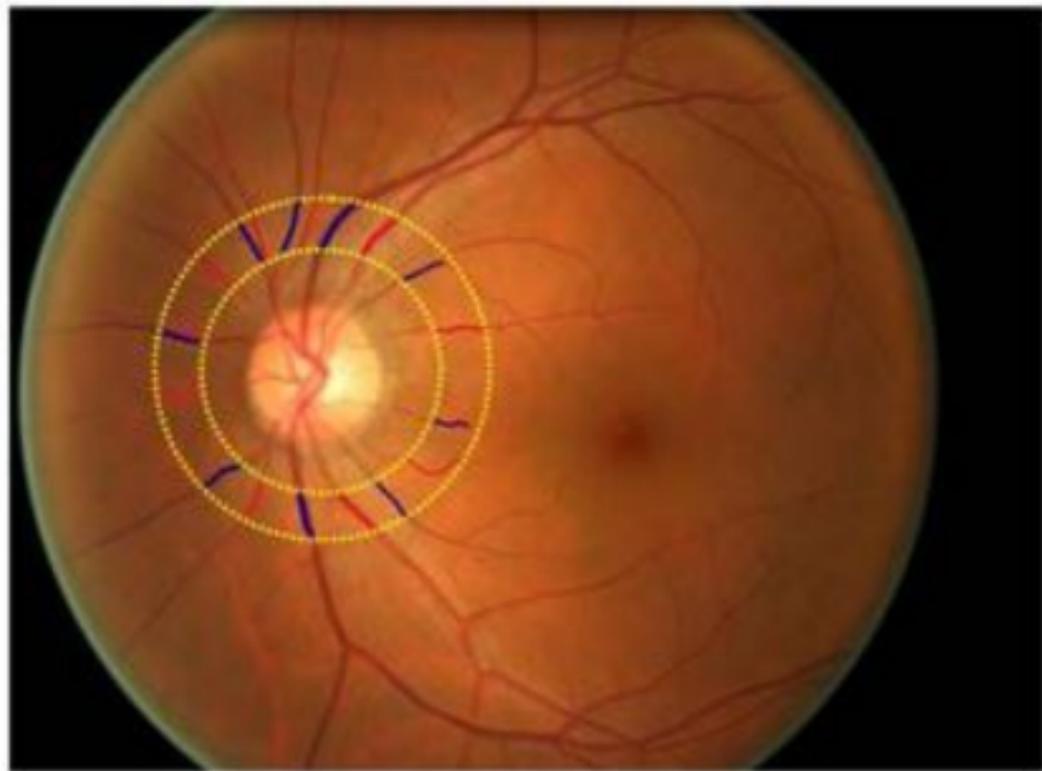
952 Figure 2. Logiciel d'analyse d'images SIVA. Zone B et C. Figure issue Singapore "I"
953 Vessel Assessment (SIVA): Computer-aided Integrated Platform for Large-scale
954 Non-invasive Observation of Cardiovascular Disorders Using Retina Image Analysis.
955 www.a-star.edu.sg date d'accès 13/10/2020

956 Figure 3. Schéma illustrant le lien entre anomalies microvasculaires et lésions
957 macrovasculaires. Le positionnement des examens ophtalmologiques restent
958 hypothétiques dans l'histoire naturelle de ces pathologies.

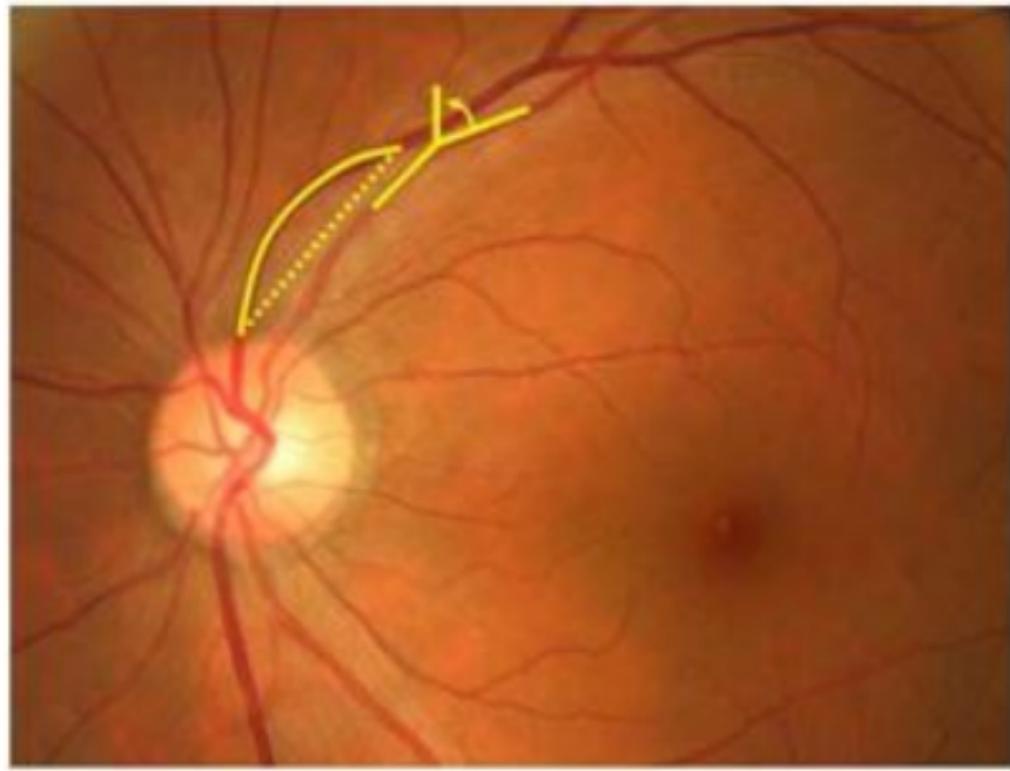
959 Figure 4. Résultats préliminaires de l'étude *machine learning* et paramètres
960 cardiovasculaires (données OCT-A : croix bleue, données SIVA : cercle rouge,
961 données OCT-A + SIVA : étoile noire). Cette figure montre la meilleure valeur du taux
962 de prédiction en fonction du nombre de patients utilisé dans le set d'apprentissage.

963

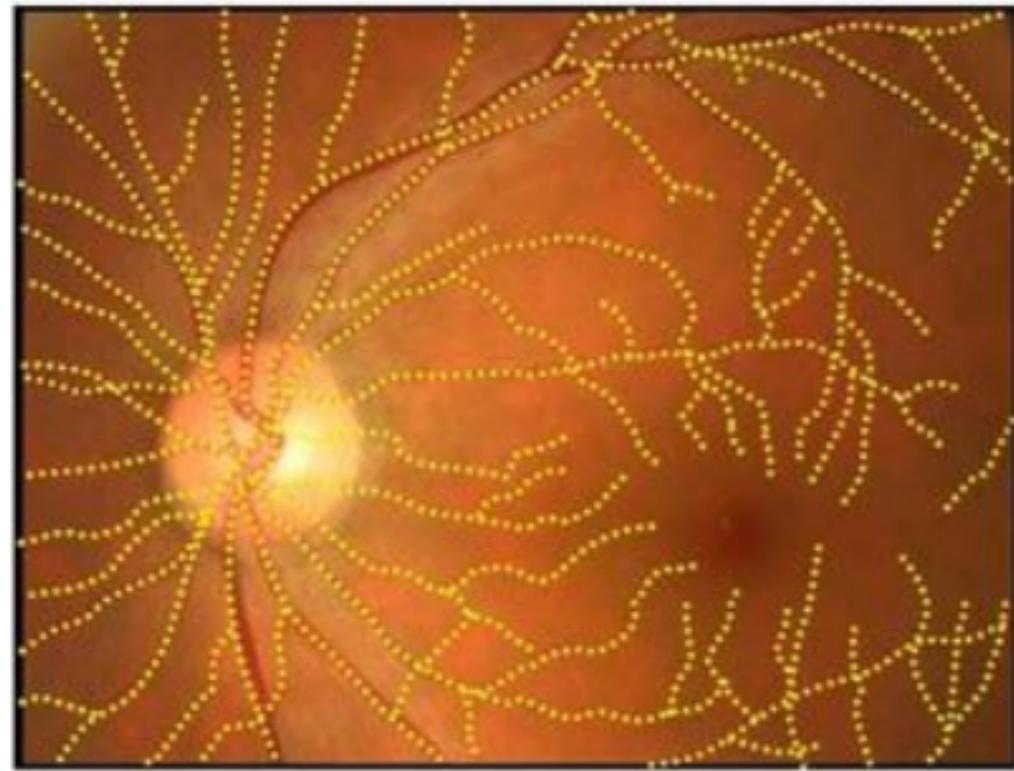
964



A



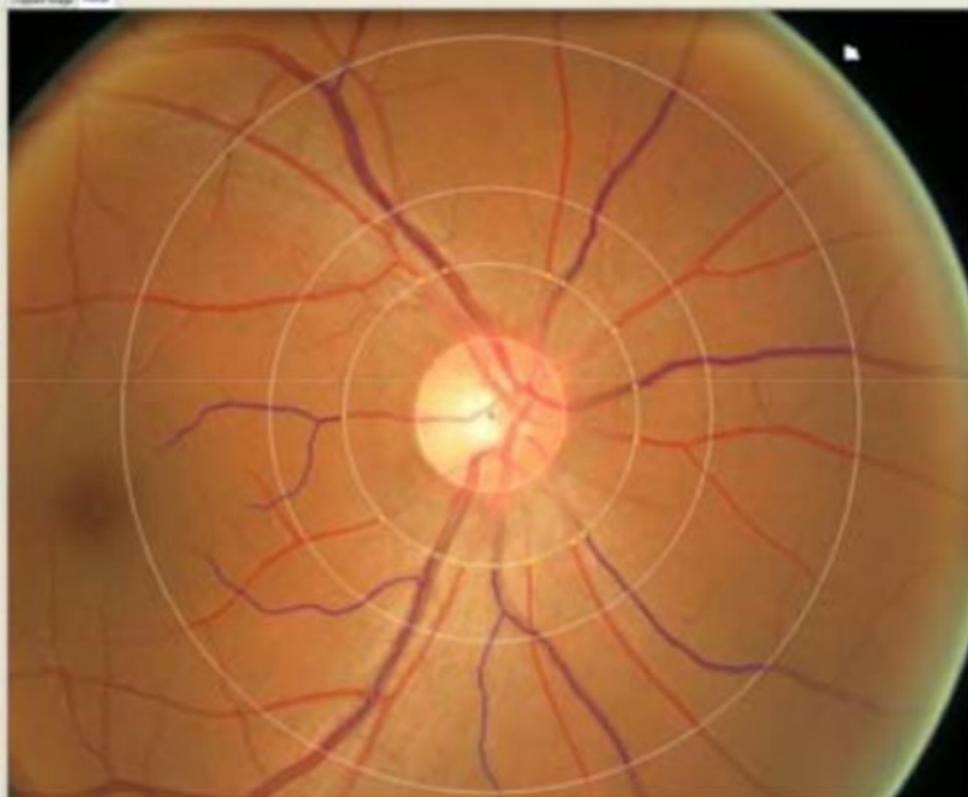
B



C



-



Vessel Data

Vessel Std Dev List

	Value	Units
Is Big 6.7	Yes	
Zone C Data		
Branching Coefficient	1.209	
Asymmetry Factor	0.989	
Branching Angle	65.64	
Angles of Daughters	29.12, 39.51	
Angular Asymmetry	10.309	
Junctional Exponent D ₀	0.391	
Junctional Exponent	2.705	
Single Tortuosity	1.053	
Curvature Tortuosity	4.32932	10 ⁻⁴ /°/s
LDRa	20.549, 0.000	
Mean Width	74.126	Micro
STD of Width	5.763	Micro
CRAE	120.962	Micro
CRVE	189.495	Micro
AVR	0.638	
Fractal Dim.	1.390	
Fractal Dim. Art.	1.173	
Fractal Dim. Ven.	1.302	
Zone B Data		
Mean Width	76.146	Micro
STD of Width	4.977	Micro
CRAE	126.834	Micro
CRVE	183.542	Micro
AVR	0.651	

HTA

Tabac

Obésité

Environnement / génétique

Dyslipidémie

Diabète

