



**HAL**  
open science

## Caractéristiques vasculaires rétiniennes : 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 M. Bron, Niyazi Acar, Catherine Creuzot-Garcher

### ► To cite this version:

Louis Arnould, Charles Guenancia, Christine Binquet, Cécile Delcourt, Christophe Chiquet, et al.. Caractéristiques vasculaires rétiniennes : 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<sup>1,2,3</sup>, C. Guenancia<sup>4,5</sup>, C. Binquet<sup>2</sup>, C. Delcourt<sup>6</sup>, C. Chiquet<sup>7</sup>, V. Daien<sup>8</sup>, Y. Cottin<sup>4</sup>, AM. Bron<sup>1,3</sup>, N. Acar<sup>3</sup>, C. Creuzot-Garcher<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup> Service d'ophtalmologie, CHU de Dijon, France

<sup>2</sup> Centre d'investigation clinique 1432, Dijon, France

<sup>3</sup> Laboratoire Œil et Nutrition, CSGA, UMR 1324 INRA, Dijon, France

<sup>4</sup> Service de cardiologie, CHU de Dijon, France

<sup>5</sup> Laboratoire PEC 2, Dijon, France

<sup>6</sup> Inserm U1219, Equipe LEHA, Université de Bordeaux, France

<sup>7</sup> Service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble, France

<sup>8</sup> 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](mailto: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  $\mu\text{m}$  et 100-125  $\mu\text{m}$ . 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  $\mu\text{m}$ ), 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  $\mu\text{m}$ . 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  $\mu\text{m}$ .  
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 rétiniens 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 évènements 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 rétinienes 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 rétiniens 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
<b>Montrachet study</b>	N = 1069	80 ± 3,8	SIVA	Réseau vasculaire suboptimal	- Diabète traité - Risque de mortalité cardiovasculaire (Heart SCORE < 5%)	Transversale
<b>ARIC study</b>	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
<b>Beaver Dam study</b>	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
<b>Blue Mountains eye study</b>	N = 3654	> 49	Retinal Analysis	- Augmentation du calibre veinulaire - Diminution de la dimension fractale rétinienne	- Survenue d'un diabète - AVC ischémique	Longitudinale
<b>Singapore Malay Eye study</b>	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
<b>Rotterdam study</b>	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
<b>POLA study</b>	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 rétiniens 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 rétiniens 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  $\mu\text{m}$ ,  $P = 0,001$ ;  $\beta = -2,39 \mu\text{m}$ ,  $P < 0,001$ ;  $\beta = -1,56 \mu\text{m}$ ,  $P = 0,002$ ; 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  $\mu\text{m}$  et de 3  $\mu\text{m}$  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 chorio-rétinien 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 rétiens (*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  $\geq$  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](http://www.a-star.edu.sg) date d'accès 13/10/2020

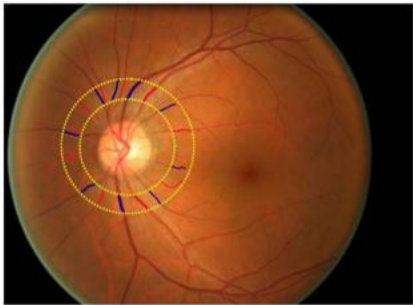
952 Figure 2. Logiciel d'analyse d'images SIVA. Zone B et C. Figure issue Singapore "I"  
953 Vessel Assessment (SIVA): Computer-aided Integrated Platform for Large-scale  
954 Non-invasive Observation of Cardiovascular Disorders Using Retina Image Analysis.  
955 [www.a-star.edu.sg](http://www.a-star.edu.sg)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

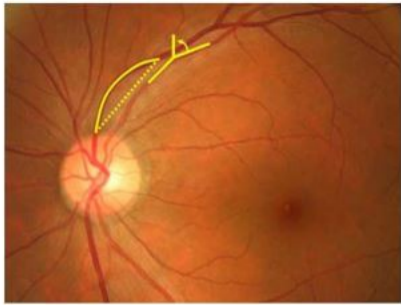
959 Figure 4. Résultats préliminaires de l'étude *machine learning* et paramètres  
960 cardiovasculaires (données OCT-A : croix bleue, données SIVA : cercle rouge,  
961 données OCT-A + SIVA : étoile noire). Cette figure montre la meilleure valeur du taux  
962 de prédiction en fonction du nombre de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

963

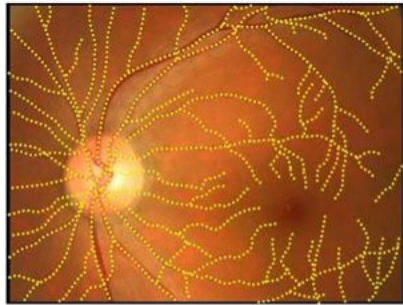
964



A



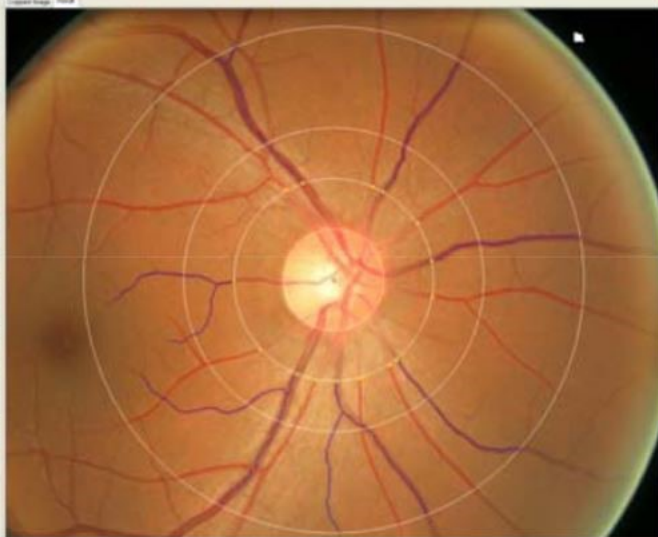
B



C



- 



## Vessel Data

## Vessel Std Dev List

	Value	Units
Is big 6.7	Yes	
<b>Zone C Data</b>		
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 <sub>0</sub>	0.391	
Junctional Exponent	2.705	
Single Tortuosity	1.053	
Curvature Tortuosity	4.32932	10 <sup>-4</sup> /°/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	
<b>Zone B Data</b>		
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

