



**HAL**  
open science

# Évolution de l'épaisseur choroïdienne sous fovéolaire en population générale âgée en fonction des facteurs oculaires et cardiovasculaires : l'étude ALIENOR

Gobain Chan

► **To cite this version:**

Gobain Chan. Évolution de l'épaisseur choroïdienne sous fovéolaire en population générale âgée en fonction des facteurs oculaires et cardiovasculaires : l'étude ALIENOR. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02427090

**HAL Id: dumas-02427090**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02427090>**

Submitted on 3 Jan 2020

**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.

**THESE**

Pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**U.F.R. des sciences médicales**

Discipline : Ophtalmologie

**Présentée et soutenue publiquement**

Le 29 mai 2019

Par Gobain CHAN

Né le 11/09/1989 à Corbeil-Essonnes

**Évolution de l'épaisseur choroïdienne sous fovéolaire en population générale âgée en fonction des facteurs oculaires et cardiovasculaires : L'étude ALIENOR**

**Directeur de Thèse :**

Madame le Docteur Sarra GATTOUSSI

Membres du jury

**Président :**

Monsieur le Professeur Jean-François KROBELNIK

**Juges :**

Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER

Monsieur le Professeur Jean-François DARTIGUES

Madame le Docteur Cécile DELCOURT

Madame le Docteur Marie-Bénédicte ROUGIER

**Rapporteur de Thèse :**

Monsieur le Professeur Vincent DAIEN

# REMERCIEMENTS

## ***Aux membres du jury***

Au président du Jury, Monsieur le Professeur Jean-François KROBELNIK,  
Vous me faites l'honneur de présider ce Jury et de juger ce travail. Votre expertise dans le domaine de la rétine médicale et vos qualités chirurgicales resteront un exemple pour ma pratique future. Je suis honoré d'avoir pu me former dans votre service. Soyez assuré de mon plus grand respect.

A ma directrice de Thèse, Madame le Docteur Sarra GATTOUSSI,  
J'ai énormément apprécié le temps passé avec toi en stage qui est d'ailleurs passé très vite. J'ai beaucoup appris et ce dans la bonne humeur. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, le partage de tes connaissances, tes conseils (même et surtout celui de chauffer les sandwiches), tes qualités pédagogiques, pratiques, ainsi que pour ton aide tout au long de ce travail.

A Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER,  
Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, de votre disponibilité et de votre combat quotidien pour la formation des internes. Soyez assuré de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François DARTIGUES,  
Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, vous me faites l'honneur d'apporter votre expertise dans ce travail.

A Madame le Docteur Cécile DELCOURT,  
Je te remercie pour l'accueil dans ton équipe et pour ton aide ayant permis la réalisation de ce travail. C'est un privilège d'avoir pu bénéficier de ton expertise dans le monde de la recherche. J'espère être à la hauteur du travail attendu.

A Madame le Docteur Marie-Bénédicte ROUGIER,  
J'ai eu la chance de bénéficier de vos compétences pédagogiques me permettant de commencer à comprendre des domaines passionnants. Votre rigueur, votre sens du détail, votre sens de l'humour et votre côté pragmatique m'ont permis de comprendre certains aspects de l'ophtalmologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon rapporteur, Monsieur le Professeur Vincent DAIEN,  
Je vous remercie d'avoir accepté de relire et de juger ce travail. C'est un honneur de bénéficier de votre expertise. Soyez assuré de mon estime et de ma profonde reconnaissance.

## ***A ceux rencontrés pendant l'internat***

### A toute l'équipe d'ophtalmologie de Robert Picqué :

Dr Serge Bazin, Dr Xavier Burelle, Alexandra, Béa, Sophie, Fanny, Coralie : votre gentillesse, votre accueil ainsi que votre patience dans le début de ma formation n'a fait que renforcer le choix de l'ophtalmologie. C'était un immense plaisir de partager 6 mois avec vous, remplis de gouters, de box piégés, de petits ballons et de surprises dans les photocopieuses et je vous en remercie.

### A l'équipe de neurochirurgie B :

Merci au Pr CUNY, votre dextérité chirurgicale et votre sympathie resteront un exemple pour moi, Merci au Pr LOISEAU, je m'inspirerais de votre gentillesse et votre implication, Merci au Dr PENCHET, votre humour et votre hospitalité resteront de très bons souvenirs, Merci au Dr MONTEIL, pour vos conseils, votre humour noir et vos attentions ! Merci à Julien pour ta sympathie et de nous avoir soulagé de quelques astreintes ! Olivier, Merci pour ta disponibilité, ta sympathie et ton soutien durant le stage, nous te sommes redevables à vie pour le Marathon du Médoc et c'est toujours un plaisir de te revoir. La « vraie » chirurgie m'a énormément appris, vos compétences pour gérer les situations compliquées resteront un exemple. Je garde un excellent souvenir de mon passage chez vous.

### A l'équipe de Pau :

Dr Williamson, merci pour vos innombrables conseils chirurgicaux, votre dextérité et la simplicité avec laquelle vous gérez les cas parfois compliqués sont un exemple pour moi. Merci pour votre formation chirurgicale, pour vos idées de sorties trail/randos, et pour vos bons conseils rendant la vie Paloise si agréable. Vous me faites l'honneur de m'accueillir chez vous, je vous remercie de la confiance que vous m'accordez, et j'espère que j'en serais à la hauteur !  
Audrey, merci pour tes conseils, le partage de tes connaissances, ton dynamisme quotidien, et tes bons plans Pallois. Hâte de vous retrouver à Pau !  
Mor, tu es un exemple de sérénité et je te remercie de m'avoir accueilli dans tes blocs pour partager ton expérience. Ta bonne humeur et ton humour sont toujours aussi agréables !  
Irina, merci pour tes conseils et ta bonne humeur.  
Merci à Béa, Joce et Corinne pour votre aide quotidienne dans la bonne humeur. C'était un plaisir de travailler avec vous. Je suis ravi d'avoir la chance de revenir parmi vous pour poursuivre la route. Et un immense merci à Nadine, (Adishatz Gujat ?) toujours de bonne humeur, et tu as toujours une bonne anecdote ou une belle phrase à caler ! Merci à Hélène, pour ta bonne humeur permanente et tes conseils de patois Béarnais ! Merci à Céline pour ton clémence vis-à-vis de la diction et pour ta bonne humeur !  
Antoine B, je te remercie de m'avoir appris le concept du vrai bloc : celui du Bloc-Bavette-Mariokart. J'espère avoir la carrure de réaliser un jour un sans-faute jusqu'à la ligne d'arrivée. Merci pour ta patience au bloc qui m'aura permis de progresser tranquillement et pour le partage de tes connaissances. J'ai hâte de partir à la conquête des cols Pyrénéens en ta compagnie.

### A l'équipe du CHU de Bordeaux

#### *A ceux qui m'ont formé*

Au Pr Touboul, pour votre humour et votre expertise en segment antérieur.

Au Dr Schweitzer, pour pédagogie et votre implication dans la formation des internes.

Au Dr Tournaire, pour votre soutien devant les cas compliqués.

A Joy et Laury qui m'ont encadré lors de mes premiers pas au CHU. Merci pour votre gentillesse et de vos conseils !

A Camille Seguy, merci pour ta patiente au décours d'un avis !  
A Clément Paya, merci d'avoir partagé tes photos de l'océan et pour tes conseils avisés.  
A Hélène, former un duo de CHAN au CHU aura été un privilège, ça sentait la Chine jusqu'au bloc !  
Merci pour ta gentillesse, tes nombreux conseils et pour ces barbecues de folie chez vous avec Cyril !  
A Valentine Coste, merci pour tes conseils, ta patience, tes idées et le partage de ton expérience, j'ai beaucoup appris à tes côtés et je t'en remercie !  
Au Dr Eric Longueville, votre expertise chirurgicale des cas complexe, votre sens clinique et votre culture musicale m'impressionneront toujours ! Merci pour vos nombreux conseils, votre accueil dans vos blocs et votre sympathie !  
A Antoine R, merci pour tes retours, ton incroyable disponibilité et gentillesse et tes explications.  
A Quentin, merci pour le partage de tes connaissances et de ta disponibilité.  
A Marc, merci pour ta sympathie depuis le début et pour tes précieux conseils.  
A Thomas C., merci pour ta disponibilité, ta sympathie au cours des avis et de tes explications !

### *A mes cointernes*

A Laura, j'ai rarement vu de pareilles tempêtes de paillettes étaler autant de Swag. Merci d'être là depuis le début de l'internat, c'est un plaisir de t'avoir comme amie. Big-up à Nico que je suis ravi de connaître !  
A Maxence, parce que je retiens 3, mais je ne peux pas diviser par 0, donc je reviens en case départ en marchant sur une loutre ! Merci pour toutes ces belles phrases, accompagné de ta collection de Whisky ou d'une bière de caractère ! À bientôt pour une battue Pyrénéenne ! (Flumsy-duck en approche). Big-up à Lucille pour la France.  
A Hélène, parce que c'est vraiment NIICCE qu'on se retrouve à Pau pour la suite ! Merci pour tout ! Et un Slicks pour la route !  
A Rabia, merci pour ta gentillesse tout au long de l'internat, c'était un plaisir de partager ces semestres au CHU.  
A Gabrielle, pour ta sympathie et ton organisation sans faille.  
A Pierre, pour ces sessions de surf, le noseriding s'offre maintenant à toi !  
A Grégoire, pour tes calins de tête !  
A Paulin, pour ces sessions de surf, ton maravage au Squash et pour ces bonnes soirées ! Ton Brawl est puissant.  
A Boris, pour tous ces bons moments autour d'une bière, d'un lac ou d'un ampli !  
A Sarah K., pour tes conseils et ton expertise des States' ! J'ai rarement vu une telle experte.  
A Cyril, merci pour ton accueil, tes barbecues et tes précieux conseils entre autre de simulateur !  
A Maxime, pour ton amour et ta connaissance des boissons du Nord, je te promets que je montrerai la Baine la prochaine fois qu'on ira à l'eau !  
A Marine, pour ta bonne humeur permanente.  
A Caroline D, pour tes remarques incroyables !  
A Caroline M, pour ton aide en début d'internat en tant que novice au CHU et ta gentillesse.  
A Camille C, pour ton dynamisme et ta bonne humeur.  
A Thibaut G, pour tes précieux conseils et ton sens de l'efficacité.  
A Julia, pour tous ces délicieux Coca partagés, ton sourire et ta bonne humeur !  
A Arhur, pour ton humour, ton pragmatisme, c'était un plaisir d'être au troisième avec toi.  
A Benoit, pour ton humour, ta bonne humeur et ton brawl puissant.  
A Elise, pour tes histoires de course à pied et ta joie de vivre.  
A Camille M, pour ta gentillesse et ta bienveillance.  
A Moerani pour ta bonne humeur.  
A Anais, pour ton énergie et ton dynamisme.  
A Diane, pour ta bonne humeur constante.  
A ceux que je connais moins : Marie, Delphine, Maud, Guillaume, Thomas H, Nicolas, Axel, PH, Thibault A, Nathalie-Nicky, Emilie, Anis, Marion.

### *A l'équipe du CHU*

Aux cadres Mme Maury, Mme Pruvot, Mme Haidar et Mme Tubiana.

A l'équipe du bloc, Marie-Pierre, Sylvie, Béatrice, Nathalie, Tania, Nicolas, Barbara, Mélanie et bien sûr aux traileurs fous Xavier, Alexis, Christophe !! Merci pour votre patiente et votre soutien !

Aux secrétaires de la consultation pour leur immense travail leur clémence vis-à-vis de ma diction, Marie, Florence, Isa, Fanny, Laetitia, Catherine, Severine, Valérie, .

Aux IDE et AS de la consult et de l'hospit : Annick pour ta bonne humeur, Céline tout pareil, Sylviane, Cathy, Christine, Elisabeth, Lydia, Anne-Marie, Stéphanie, Sylvie, Ghislaine, Karine, Françoise, Evelyne, Elisabeth, Anthony, Christelle pour ta gentillesse, JB, pour tes Galinetttees, tes histoires de pêche et de chasse, et tous ces moments de fou-rire avec toi, Astrid pour ton aide depuis le début, Léa, qui a toujours un barbecue !

Aux orthoptistes, Brigitte merci pour ton aide ta bonne humeur et ta disponibilité, Marion T., pour ta bonne humeur permanente et ton aide dans mes premiers pas, Susan pour les séances lasers, Béa, pour ton incroyable gentillesse et tes précieux conseils, Corinne pour tes conseils, Aline, Elodie, Axelle, Nathan, Gaëtan et à l'ensemble des élèves orthoptistes pour votre aide et patience.

Aux filles des archives pour votre travail et votre bonne humeur.

### A l'équipe de santé publique

Merci pour votre accueil pendant ces 6 mois, votre sympathie et pour votre aide pour ce travail.

A Mélanie pour ton aide indispensable pour ce travail.

A Audrey, un immense merci pour ta gentillesse, tes innombrables conseils et toute ton aide tout au long de ces 6 mois !

A Sylvie et Bénédicte, voisines de Bureau.

A Catherine pour cette découverte des logiciels.

A Sofiane, pour ta représentation du sexe masculin.

Et à tout le reste de l'équipe pour votre accueil !

### ***A mes Amis que je n'ai pas encore cités***

Aux Samoisiens, Sylvain et Quentin amis depuis toujours. Notre groupe n'aura peut-être pas percé mais c'est toujours un plaisir de se retrouver. C'est un privilège de vous avoir comme amis.

A Pierre et Camille, Nico Verrue, malgré la distance je sais que je peux compter sur vous et vous retrouver demain comme si c'était hier. C'était de très bons moments passés avec vous le long de l'externat.

Aux colocs de l'externat, Arthur merci de m'avoir coaché pour passer la P1 et surtout de m'avoir appris à pêcher et à chasser. J'ai adoré nos innombrables heures à envoyer des cuillères dans l'espoir de ne pas rentrer bredouille ! C'est toujours un plaisir de te voir et d'essayer d'envoyer du RADICAL à l'eau ! Merci aussi à Victoria pour ton accueil incroyable depuis le début et tous ces bons moments, vous formez une magnifique famille. Une immense pensée à Greg. Depsos forever.

Erol, pour ton amitié sans faille, du fond des Pyrénées à l'autre bout du monde, de la plongée au Pilatus, j'ai parfois l'impression qu'on est voisin ! Un poto unique. Plus que 6 ans pour la montgolfière !!! Depsos forever.

Ben, pour ton humour et ton claquage intense ! Je garde un souvenir mémorable de l'externat et de la Malaisie. Just chilllll... Depsos forever.

A Zoé, pour ta force tranquille et ces bons moments.

Aux barons du manoir, Georges et Sam, vous êtes vraiment un super couple ! Merci pour tous ces moments passés avec Vous !

A Louis L, car un homme, un vrai, sait apprécier une bière à la cerise.

A Hugo M, pour ton humour et les bons moments passé à l'internat.

A Mathieu C, c'était un plaisir de vivre avec toi pendant 6 mois ! Tes talents au Baseball sont incroyables !  
A Mona et Rudy, toujours au top, vos histoires de danse, violon sont toujours aussi géniales et c'est toujours un plaisir de vous voir !  
A Claire G, qui nous manque.  
A Yannick, tes doigts en titane te permettent de produire un claquage hors du commun, et je m'entraîne sans relâche pour te rattraper ! A bientôt pour le VR !!  
A Antoine D, je m'entraîne pour te rattraper à l'escalade ! Bientôt de belles courses s'offrent à nous !  
A Harisson, Guillaume et Julien, c'est toujours génial de vous voir ! J'adore la manière dont vous jouez !  
A Marie I, et Dan (Jacquie !), Toujours un bon moment à passer avec vous !  
A Claire, Vincent et Léopoldine : vous êtes magnifiques tous les 3, et de belles sessions d'escalade s'offrent à nous !  
A Alexandre K et Charlotte, pour vos bons plans nature, on vous rejoint un jour pour la chasse sous Marine !

### Aux Saint Loulous

A stouf, sous-kholleur de toujours, t'as beau être brillant on fait jamais rien d'intelligent ensemble et j'adore ça ! Trémolat is coming !  
A Arnaud, mon endive, c'est toujours un plaisir de te voir au décours d'une battue ou d'une balade en bord de mer, merci pour ton amitié depuis le début et pour le jeu du guillotiné en cours de français.  
A Mehdi, pour tous ces supers voyages partagés avec toi et tous ces excellents moments !  
A Quentin pour tes histoires toujours incroyables !  
A Alexis (alias KEN) et tous ceux plus haut pour le jeu du dictionnaire !  
A Anne merci pour ces moments de musiques passées ensemble.  
A Héloïse, Simon et Arthur, futurs voisins !  
A tous les autres Thomas, Chloé, Jo, Sofia, Camille D, Lorraine, et surtout Marc Aurèle, tu nous aurais enflammé la salle de TP avec ton catamaran !  
A Mmes Gaudemet, Saux, et Defosseux pour vote accompagnement pendant cette année !

### ***A ma Famille***

A Charlotte W, qui est formidable ! Et à la famille WROBEL, merci de m'avoir accueilli si facilement chez vous, et merci pour tous ces conseils de course à pied, ces belles sorties, ces courses et ces soirées.  
A mes parents pour votre soutien sans faille sans quoi rien n'aurait été possible. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir imprégné de votre sens de la vie, de la musique, de la gastronomie et du partage. Samoïse est vraiment le plus beau village du monde ! On vous doit tout avec les 2 zigotos.  
Aux 2 zigotos, Corentin et Gauthier pour avoir passés de bons moments et de longues parties de mario-kart et superSmashBros. Mention Spéciale à Gauthier pour avoir pris le blanc du poulet depuis toujours ! A Harmony, c'est un Plaisir de t'avoir dans la famille depuis ces années.

### ***A Marion,***

J'aime ce que l'on vit et ce que nous construisons. Ton intelligence, ton art d'être au top et ton mental hors-normes, te permettent de repousser toutes les limites, même celle du confort. Merci pour ton soutien permanent. J'ai l'immense privilège de vivre avec toi et j'espère avoir la chance de poursuivre l'aventure. Le monde nous appartient ! □□□

## TABLE DES MATIERES

I.	LISTE DES ABREVIATIONS.....	p8
II.	TABLE DES ILLUSTRATIONS : Tableaux et figures.....	p9
III.	INTRODUCTION.....	p10
IV.	ARTICLE.....	p24
	a. ABSTRACT.....	p25
	b. MANUSCRIPT.....	p26
	i. Introduction.....	p26
	ii. Sujets and Méthodes.....	p27
	iii. Résultats.....	p30
	iv. Discussion.....	p33
	v. Conclusion.....	p39
	c. REFERENCES.....	p40
	d. FIGURES, COURBES ET TABLES.....	p45
V.	SYNTHESE ET PERSPECTIVES.....	p49
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	p54

# I. LISTE DES ABREVIATIONS

**3C:** 3 cités

**AL:** Axial Length

**ALIENOR study :** l'étude Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires

**AMD:** Age Macular Degeneration

**ATC:** Anatomical-Therapeutic-Chemical

**BMI:** Body Mass Index

**CVD:** Cardiovascular Diseases

**CI:** Confidence Interval

**CT:** Choroidal Thickness

**DBP:** Diastolic Blood Pressure

**DMLA :** Degeneration maculaire liée à l'âge

**ECSF:** Epaisseur Choroïdienne Sous Fovéolaire

**EDI-OCT:** Enhanced Depth Imaging - Optical Coherence Tomography

**HDL-C:** High-Density-Lipoprotein-Cholesterol

**ICC:** Inter-correlations Coefficients

**IOP:** intra Ocular Pressure

**LDL-C:** Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol

**MLA :** maculopathie liée à l'âge

**OCT:** Optical Coherence Tomography : Tomographie par cohérence optique

**SD:** Standard Deviation

**SFCT:** Subfoveal Choroidal Thickness

**SS-OCT:** Swept Source - Optical Coherence Tomography

**SBP:** Systolic Blood Pressure

**TC:** Total-Cholesterol

**TG:** High Triglycerides

**VCDR:** Vertical Cup:Disc Ratio

**WHO:** World Health Organization

## II. TABLE DES ILLUSTRATIONS

### a. Sommaire des figures

<u>Figure 1</u> : Asymétrie dans la configuration des troncs supra-aortiques.....	p11
<u>Figure 2</u> : Vascularisation du globe oculaire.....	p12
<u>Figure 3</u> : Coupe axiale du globe oculaire .....	p13
<u>Figure 4</u> : Représentation $\frac{3}{4}$ de l'œil et de la vascularisation choroïdienne.....	p14
<u>Figure 5</u> : Coupe histologique choroïdienne.....	p15
<u>Figure 6</u> : Imagerie grand champ du fond d'œil d'un patient albinos.....	p16
<u>Figure 7</u> : Angiographie au vert d'indocyanine.....	p17
<u>Figure 8</u> : Photographie grand champ du fond d'œil.....	p17
<u>Figure 9</u> : Angiographie grand champ au vert d'indocyanine.....	p18
<u>Figure 10</u> : EDI-OCT permettant une visualisation de la choroïde.....	p19
<u>Figure 11</u> : Artériographie de l'artère ophtalmique.....	p19
<u>Figure 1 (article)</u> : Flow chart.....	p45
<u>Courbe 1</u> : Evolution de l'épaisseur choroïdienne avec le temps selon l'âge.....	p46
<u>Courbe 2</u> : Evolution de l'épaisseur choroïdienne avec le temps selon la longueur axiale....	p46
<u>Courbe 3</u> : Evolution de l'épaisseur choroïdienne avec le temps selon le sexe.....	p46
<u>Figure 12</u> : Coupe histologique choroïdienne .....	p50
<u>Figure 13</u> : Reconstruction 2D centrée sur la choroïde d'un SS.....	p52

### b. Sommaire des tables

<u>Tableau 1</u> : Synthèse des facteurs influençant l'épaisseur choroïdienne dans la littérature...p22
<u>Table 1</u> : Comparaison inclus/non inclus.....p47
<u>Table 2</u> : Modèle linéaire mixte au début du suivi et selon l'évolution avec le temps.....p48

### III. INTRODUCTION

L'augmentation actuelle de l'espérance de vie à l'échelle mondiale associée à une baisse du taux de fécondité entraîne un vieillissement de la population. Entre 2015 et 2050 la proportion des plus de 60 ans passera de 12 à 22 % selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1].

Par ailleurs, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde. Près d'un décès sur trois (31 %) est directement lié à une cause cardiovasculaire [2].

Les principaux facteurs de risque cardiovasculaires sont l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, l'obésité, les antécédents personnels et familiaux de maladie cardiovasculaire. Ces éléments sont pris en compte dans le calcul du risque cardiovasculaire global dans des scores spécifiques afin de prévoir un taux prévisionnel d'évènement cardiovasculaire [3]. Cette stratification du risque permet une prise en charge ciblée de chaque patient et guide la décision thérapeutique [4].

Les microcirculations cérébrales, myocardiques et oculaires auraient des propriétés anatomiques et physiologiques similaires [5]. La vascularisation oculaire rétinienne permet déjà une première approche complémentaire dans la stratification du risque cardio-vasculaire chez les patients à risque faible ou modéré [6]. Ceci constitue un premier biomarqueur oculaire de l'état de santé cardiovasculaire [7].

La choroïde est le tissu ayant le flux sanguin le plus important de l'organisme [8]. De manière similaire au tissu rétinien, il y aurait une corrélation entre l'atteinte de la microcirculation choroïdienne et les facteurs de risque cardiovasculaires. Une des premières descriptions de ces similarités est histologique et date de 1970. Elle montrait une corrélation entre les lésions artériosclérotiques choroïdiennes et les lésions artériosclérotiques cérébrales [9]. Ces éléments supposent que la choroïde pourrait être un biomarqueur cardiovasculaire.

La choroïde est un tissu qui est resté longtemps méconnu de par sa localisation sous l'épithélium pigmentaire rétinien. Ce sont les nouvelles techniques d'imagerie et notamment l'Enhanced-Depth-Imaging-Optical-Coherence-Tomography (EDI-OCT) et le Swept-Source-OCT (SS-OCT) qui ont permis une meilleure visualisation de cette couche.

Le but de ce travail est d'évaluer l'évolution de l'épaisseur de la choroïde en population générale au sein de la cohorte ALIENOR (Antioxydants, Lipides essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes). L'objectif secondaire de cette étude est d'étudier la relation entre facteurs de risque cardio-vasculaires et choroïde.

#### 1. RAPPELS ANATOMIQUES

##### *a. Vascularisation artérielle*

L'aorte, à gauche, donne la carotide commune gauche qui bifurque pour donner la carotide interne gauche. A droite l'aorte donne le tronc artériel brachio-céphalique qui se divise pour donner la carotide commune droite puis la carotide interne droite. Cette description est la plus commune et est sujette à de nombreuses variations anatomiques physiologiques (figure 1).

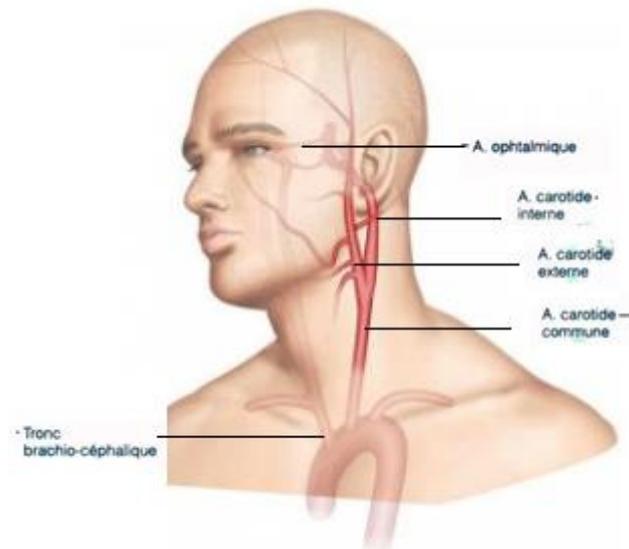


Figure 1 : Asymétrie dans la configuration des troncs supra-aortiques [10]

L'artère ophtalmique est une subdivision de l'artère carotide interne. Elle est elle-même divisée en deux sous-groupes : le groupe oculaire et le groupe orbitaire.

Le groupe oculaire de l'artère ophtalmique contient (figure 2) :

- les artères ciliaires postérieures courtes et longues en direction de la choroïde
- l'artère ciliaire antérieure pour la partie antérieure de l'œil
- l'artère centrale de la rétine en direction de la rétine interne
- les artères musculaires pour les muscles oculomoteurs et le releveur de la paupière supérieure (figure 4)

Le groupe orbitaire de l'artère ophtalmique contient l'artère lacrymale, les artères ethmoïdales antérieure et postérieure, et d'autres nombreuses artères pour les éléments extra-oculaires de l'orbite [11].

Figure 2 : « Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur »  
 Vascularisation du globe oculaire [12] *la vascularisation artérielle de l'œil est assurée par l'artère ophtalmique, elle-même branche de l'artère carotide interne. La carotide interne provient de la carotide commune qui dans 70 % des cas, bifurque du tronc artériel brachio-céphalique à droite et directement de la crosse de l'aorte à gauche.*

#### *b. Anatomie du bulbe oculaire*

Le bulbe oculaire peut être divisé en trois tuniques, respectivement de l'extérieur vers l'intérieur (figure 3) :

- La coque cornéo-sclérale dont la cornée, premier et principal dioptré de l'œil, permet de focaliser les rayons lumineux sur la rétine.
- L'uvée, composée de l'iris en avant puis en arrière des corps ciliaires puis de la choroïde.
- La rétine, neuro-épithélium tapissant l'intérieur de l'œil. Elle permet la photo-transduction et le premier traitement de l'image avant d'acheminer l'information au nerf optique et ainsi au cerveau. Elle est intimement reliée à l'épithélium pigmentaire qui la sépare de la choroïde. L'importante pigmentation de l'épithélium pigmenté et de la choroïde permet à l'œil d'être une véritable chambre noire.

Figure 3 : « Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur »

Coupe axiale du globe oculaire [13]

La rétine convertit la lumière en impulsions électriques au niveau des photorécepteurs, situés dans sa partie externe. Cette fonction nécessite une grande quantité d'énergie continue constituant la plus grande consommation d'oxygène rapporté au poids dans le corps humain. Ainsi, la choroïde bénéficie du débit sanguin le plus élevé de l'organisme. Elle alimente la partie la plus externe de la rétine et est même l'unique source d'échange métabolique pour la fovéa [14]. L'important débit sanguin pallie par ailleurs à la faible quantité d'oxygène passant la barrière épithélium pigmentaire-membrane de Bruch [8]. L'ensemble du réseau choroïdien est ensuite drainé par les veines vorticeuses (aussi appelée vorticineuses), qui se jettent dans les veines ophtalmiques puis dans le sinus caverneux (figure 4).

Figure 4 : « Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur »

Représentation  $\frac{3}{4}$  de l'œil et de la vascularisation choroïdienne [13]

La partie interne de la rétine est alimentée par l'artère centrale de la rétine et ses branches. Elle est drainée par les branches de la veine centrale de la rétine.

Avec ce flux sanguin élevé la choroïde permet un apport constant et massif d'oxygène et de métabolites, l'évacuation des déchets cellulaires, ainsi qu'une dissipation de l'énergie thermique induite par les rayons lumineux [15]. On décrit même un rôle accommodatif chez les animaux en faisant varier l'épaisseur choroïdienne [8].

### c. Histologie

La choroïde s'organise en trois couches :

- La couche des vaisseaux de grand diamètre appelée couche de Haller
- La couche des vaisseaux de diamètre intermédiaire appelée couche de Sattler
- La couche des micro-vaisseaux appelée choriocapillaire.

L'espace entre ces vaisseaux est appelée stroma choroïdien. Il contient de nombreux éléments. Le tissu de soutien est constitué de collagènes, de fibroblastes, de tissu élastique et de cellules musculaires lisses. Les cellules musculaires lisses peuvent expliquer les phénomènes de régulation de flux vasculaires et les variations d'épaisseur choroïdienne rencontrées lors des dilatations pupillaires [16]. En effet, l'iris et la choroïde font partie de la même tunique et détiennent des similarités au niveau des cellules contractiles [17, 18]. Les nombreux mélanocytes et mélanosomes expliquent sa couleur brune foncée. A noter qu'au vu du privilège immunologique que possède l'œil, il n'est pas décrit de vaisseaux lymphatiques à proprement dit dans la choroïde, de manière similaire au cerveau [8, 19]. Cependant certaines équipes décrivent un système « glymphatique » aux propriétés débattues ce jour, pouvant être un système de transport para-vasculaire alternatif équivalent de système lymphatique [20-22].

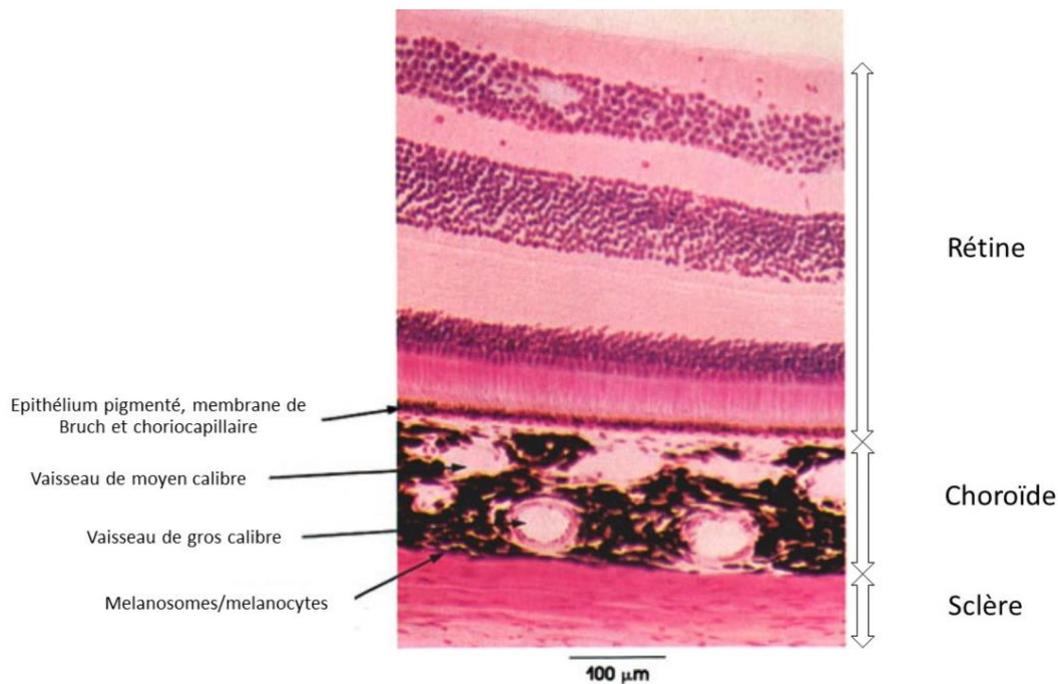


Figure 5 : Coupe histologique choroïdienne [23]

## 2. IMAGERIE CHOROÏDIENNE

Les progrès constants de l'imagerie ophtalmologique permettent une visualisation toujours plus précise de la choroïde.

### a. *Biomicroscopie-Photographie du fond d'œil*

Au fond d'œil, la choroïde est cachée derrière l'épithélium pigmentaire et est donc difficilement visualisable dans des conditions physiologiques. Certaines pathologies choroïdiennes sont visibles comme les nævus, mélanomes, ostéomes, hémangiomes, etc. Certaines pathologies (atrophie géographique, albinisme...) entraînant une altération de l'épithélium pigmentaire laissent entrevoir la morphologie choroïdienne (Figures 6 et 8).



Figure 6 : Imagerie grand champ du fond d'œil d'un patient albinos laissant apercevoir les vaisseaux choroïdiens de couleur rouge orangée. Optomap (CHU Bordeaux)

*b. Angiographie*

Le développement des lasers à optique confocal et des caméras infrarouges (SLO : scanning laser ophthalmoscopes) a permis de développer l'angiographie au vert d'indocyanine. Le signal laser utilisé puis émis par le fluorophore peut passer la barrière de l'épithélium pigmentaire permettant une meilleure visualisation des structures en arrière. Ceci permet une analyse dynamique des pathologies choroïdiennes. On observe différents moments clés : les temps d'arrivée, d'imprégnation et de lavage du colorant dans l'œil (figure 7, 8, 9). Ceci permet une plus grande compréhension mais l'analyse choroïdienne reste cependant en deux dimensions spatiales.



Figure 7 : Angiographie au vert d'indocyanine, au temps précoce. HRA Heidelberg® (CHU Bordeaux)

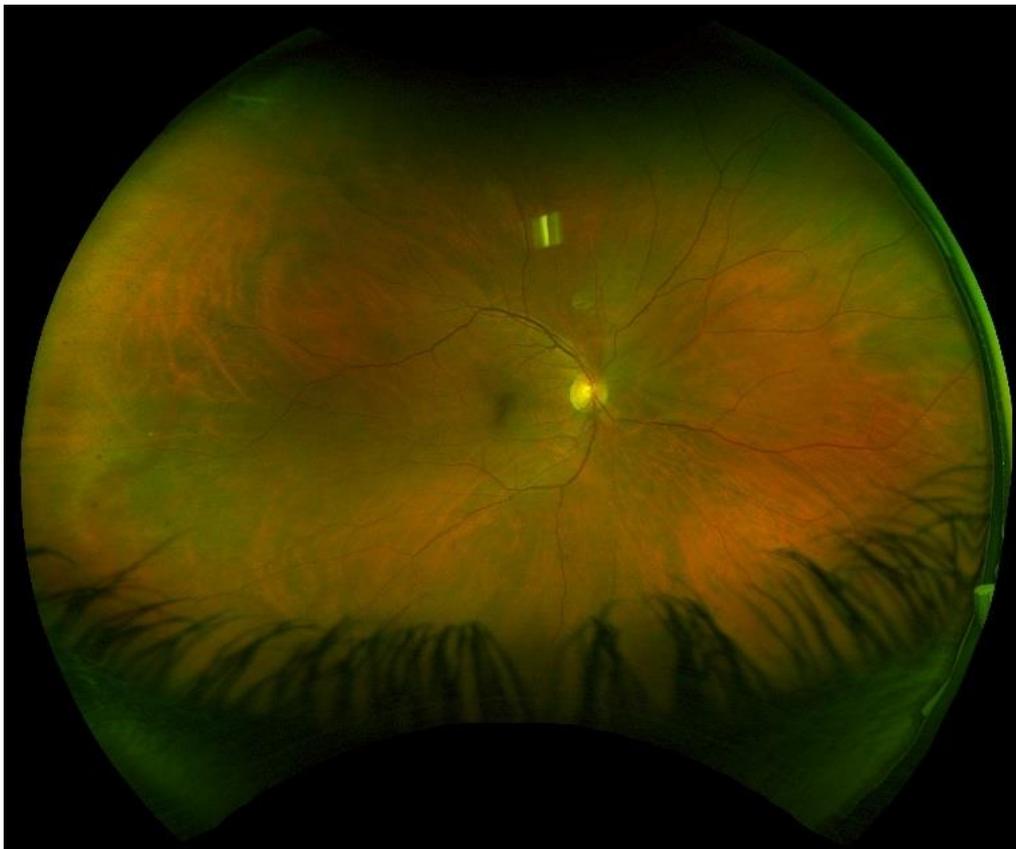


Figure 8 : Photographie grand champ du fond d'œil ne permettant pas une bonne visualisation des vaisseaux choroïdiens. Optomap, optos® (CHU Bordeaux) *On distingue aisément les vaisseaux rétiniens*



Figure 9 : Angiographie grand champ au vert d'indocyanine, temps précoce dévoilant les vaisseaux choroïdiens. Optomap, Optos®. Même sujet que figure 8 (CHU Bordeaux)

*c. Echographie*

L'échographie, en particulier en mode B, permet d'obtenir une première mesure de l'épaisseur choroïdienne et de sa morphologie. Elle est particulièrement utile à la reconnaissance des tumeurs choroïdiennes. La résolution ne permet cependant pas une mesure de l'épaisseur choroïdienne précise.

*d. Laser doppler flowmetry*

La technique du laser doppler flowmetry permet une étude dynamique de la choroïde en approximant le flux. Cette technique reste à une dimension de recherche et est peu utilisée en pratique clinique quotidienne.

*e. Tomographie par cohérence optique*

La tomographie par cohérence optique (OCT) est une technologie d'imagerie initialement utilisée pour étudier la rétine. Elle emploie la technologie de l'interférométrie optique. Elle est non-invasive, disponible, reproductible et non opérateur-dépendant initialement utilisée pour la rétine. L'OCT le plus communément utilisé aujourd'hui est le Spectral-Domain-OCT (SD-OCT).

La technologie d'imagerie en profondeur renforcée ou Enhanced-Depth-Imaging [24] (EDI-OCT) déplace le focus en postérieur en approchant l'appareil de mesure SD-OCT de l'œil (Figure 10). Ceci permet une visualisation accrue et plus précise de la choroïde.

La technologie Swept-Source OCT permet une imagerie encore plus fine, et une acquisition plus rapide. Le SS-OCT utilise une longueur d'onde plus élevée qui est beaucoup moins atténuée par l'épithélium pigmentaire.

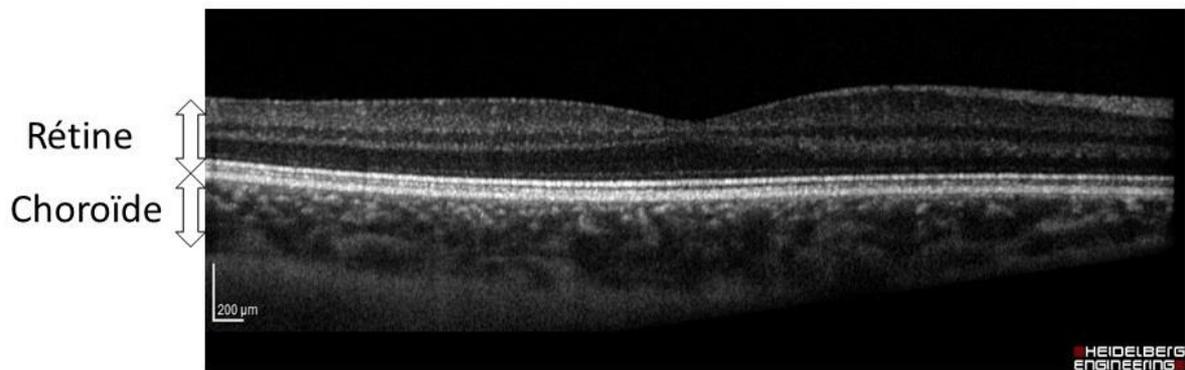


Figure 10 : EDI-OCT permettant une visualisation de la choroïde. HRA Heidelberg® (CHU Bordeaux)

#### f. Artériographie

L'artériographie de l'artère ophtalmique ne permet pas de discerner la finesse du réseau vasculaire intra oculaire, laissant place à une prise de contraste globale appelée blush choroïdien. Ce blush choroïdien est la somme de la circulation choroïdienne, majoritaire, et de la circulation rétinienne. Elle est montrée à titre didactique afin de comparer la macrocirculation (carotide) et la microcirculation choroïdienne (Figure 11 et Schéma Figure 2).

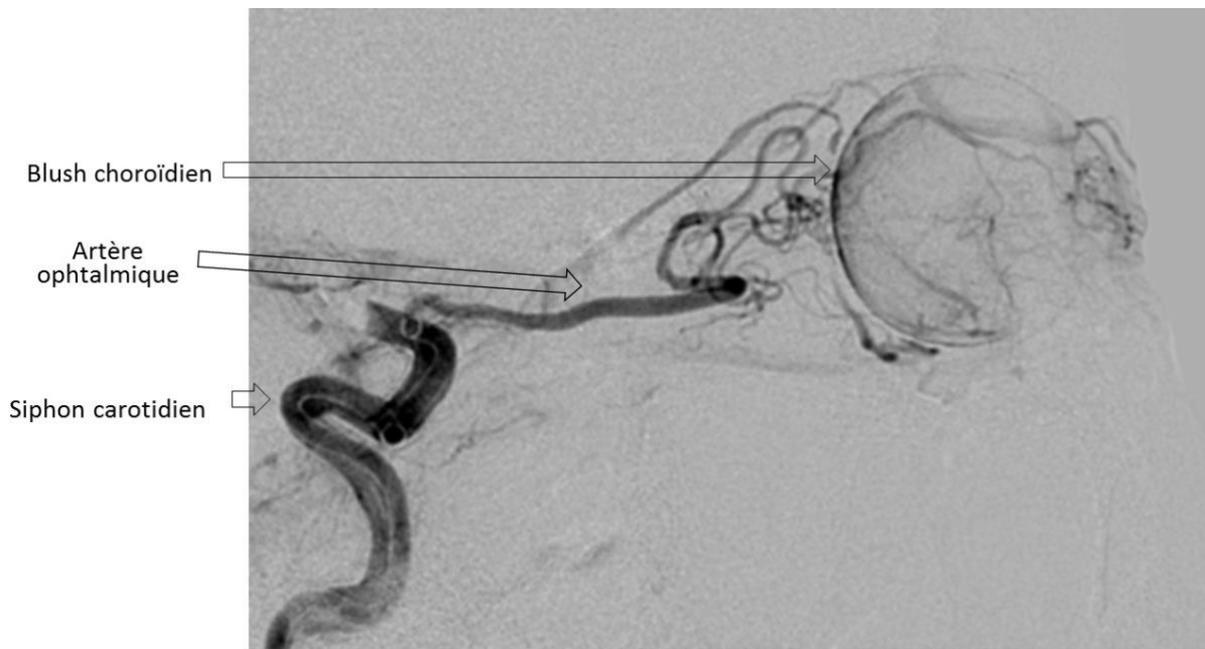


Figure 11 : Artériographie de l'artère ophtalmique laissant deviner la finesse de la vascularisation intraoculaire lors du « blush choroïdien » [25]

### 3. Choroïde et facteurs oculaires

#### a. Longueur axiale

La majorité des études retrouvent une épaisseur choroïdienne diminuant avec la longueur axiale [26-32].

#### b. Erreur réfractive

La plupart des études retrouvent une épaisseur choroïdienne augmentant avec l'hypermétropie et diminuant chez le myope, dans la population adulte [26, 29, 32-34].

#### c. Pression intra oculaire

Certaines études expérimentales retrouvent une diminution de l'épaisseur choroïdienne chez des sujets sains en augmentant mécaniquement la PIO de façon transitoire [35]. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les hypertonies non provoquées [36]. En effet, le glaucome chronique à angle ouvert ne paraît pas être en relation avec l'épaisseur choroïdienne dans la dernière méta-analyse en date [37]. Il est cependant décrit une épaisseur choroïdienne plus importante en cas de glaucome à angle fermé [38].

#### d. Latéralité

Les résultats diffèrent selon les études, qui ont toutes une méthodologie différente. Parfois l'épaisseur choroïdienne est plus épaisse du côté droit [39, 40]. Dans d'autres études la choroïde est plus épaisse à gauche [24, 41].

#### e. Statut cristallinien

Il a été retrouvé une augmentation de l'épaisseur choroïdienne dans le mois post opératoire, qui revient à la normale [42]. D'autres auteurs ont trouvés une tendance vers cette augmentation, en post-opératoire, revenant aussi à la normale [43]. L'épaisseur choroïdienne est augmentée en cas d'œdème rétinien post opératoire (Syndrome d'Irvine Gass), mais diminue avec la résolution de l'œdème [44].

#### f. DMLA

Il y aurait aussi un amincissement choroïdien aux stades atrophiques de la DMLA [45]. Les stades évolués de la DMLA néovasculaire seraient aussi associés à un amincissement [46]. Les stades intermédiaires ne font pas consensus. Par ailleurs il a été décrit une forme particulière de drusen, les pachydrusen, associés au spectre de la pachychoïde et donc à une épaisseur choroïdienne plus épaisse [47]. Les pseudodrusen réticulés sont associés à un amincissement choroïdien plus important que les patients avec une DMLA sans pseudodrusen réticulés [48, 49].

### 4. Choroïde et facteurs de risque cardiovasculaire

#### a. Age

Depuis la première description de l'EDI-OCT, il a été remarqué une diminution de l'épaisseur choroïdienne avec l'âge. Ces derniers résultats étaient calculés sur un suivi par régression linéaire sur un seul suivi. La seule étude longitudinale suivant l'épaisseur choroïdienne chez une population adulte sans pathologie, hormis une maculopathie liée à l'âge (MLA) précoce, a retrouvé une diminution de  $-4,74 \mu\text{m}/\text{an}$  chez les patients avec pseudodrusen réticulés,  $-2,47 \mu\text{m}/\text{an}$  chez les patients sans pseudodrusen et  $-3,47 \mu\text{m}/\text{an}$  chez les patients avec une MLA précoce [49].

b. Sexe

Une grande partie des études ont retrouvé une épaisseur choroïdienne plus épaisse chez l'homme [26-29].

c. Tabac

L'intoxication tabagique aiguë est associée à un épaissement choroïdien qui a été attribué aux effets vasodilatateurs des produits de la fumée [50] (monoxyde de carbone et autres). A l'inverse, le tabagisme massif chronique a été reporté comme associé à un amincissement choroïdien [51, 52].

d. Hypertension artérielle

L'hypertension physiologique retrouvée lors de l'effort physique n'est pas associée à une variation de l'épaisseur choroïdienne [53]. Lors des importantes poussées hypertensives (HTA maligne, pré-éclampsie) l'épaisseur choroïdienne peut être augmentée [54]. L'hypertension chronique et sévère pourrait être associée à une diminution de l'épaisseur choroïdienne [55].

e. Obésité

Les résultats ne sont pas univoques et les études ont des échantillons de populations avec une sévérité de l'obésité variable. Les patients avec obésité morbide auraient une épaisseur choroïdienne diminuée [56]. Les enfants obèses aussi, mais avec un outil de calcul pédiatrique spécifique [57]. Cependant dans une autre étude, les femmes obèses à tout stade auraient une épaisseur choroïdienne plus épaisse que les femmes non obèses [58].

f. Dyslipidémie

Dans un modèle expérimental, l'épaisseur choroïdienne était augmentée chez les lapin avec hypercholestérolémie[59]. Ceci a été retrouvé dans une étude chez l'homme [60] mais pas dans une autre [52]. La prise de statine serait associée à une épaisseur choroïdienne plus importante [52].

g. Diabète

Les résultats sur le diabète sont très divergents. L'épaisseur choroïdienne semble augmenter avec le stade de la rétinopathie [61], mais ceci a été réfuté dans d'autres études qui retrouvaient un amincissement à tous les stades [62]. D'autres études ne retrouvent pas de différence [63]. La présence d'œdème rétinien serait associé à une épaisseur choroïdienne plus importante, et la rétinopathie ischémique serait corrélée avec une épaisseur choroïdienne plus fine [64]. Le principal problème est la différence de méthodologie dans les études car les traitements ne sont pas tout le temps pris en compte, et il a été montré que la photocoagulation laser [65] et les injections intra vitréennes d'agents anti-angiogéniques [66] faisaient diminuer l'épaisseur choroïdienne.

<b>Influence sur l'épaisseur choroïdienne</b>	<b>Diminution</b>	<b>Augmentation</b>	<b>Pas d'influence ou débattue</b>
<b>Facteurs oculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longueur axiale [26-32]</li> <li>- Myopie [26, 29, 32-34]</li> <li>- DMLA (stades atrophiques et néovasculaires avancés [45, 46])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypermétropie [26, 29, 32-34]</li> <li>- Glaucome à angle fermé [38]</li> <li>- Période post-opératoire de cataracte (transitoire) [42, 43, 44]</li> <li>- Pachydrusen [47]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glaucome chronique à angle ouvert [37]</li> <li>- Latéralité [24, 39, 40, 41]</li> </ul>
<b>Facteurs de risque cardio-vasculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge [49]</li> <li>- Tabagisme chronique [51, 52]</li> <li>- HTA chronique sévère [55]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexe masculin [26-29]</li> <li>- Intoxication tabagique aiguë [50]</li> <li>- Poussée hypertensive [54]</li> <li>- Statines [52]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obésité [56, 57, 58]</li> <li>- Dyslipidémie [52, 59, 60]</li> </ul>

**Tableau 1** : Synthèse des facteurs influençant l'épaisseur choroïdienne dans la littérature

## 5. L'étude ALIENOR

L'étude ALIENOR est une étude de cohorte menée dans le but d'évaluer l'association entre des maladies oculaires dégénératives (cataracte, glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge, sécheresse oculaire) et des facteurs nutritionnels (antioxydants, pigment maculaire, acides gras) [67]. Ces facteurs nutritionnels ont été déterminés à partir de mesures plasmatiques et d'une estimation des apports alimentaires. Cette étude tient compte aussi d'autres déterminants majeurs comme les polymorphismes génétiques, le mode de vie et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les sujets d'ALIENOR ont été recrutés à partir d'une autre étude de cohorte en cours sur les facteurs de risque vasculaire de démence : l'étude des Trois Cités (3C) [68]. L'étude 3C porte sur 9294 sujets âgés de 65 ans et plus, vivant dans les villes de Bordeaux, Dijon ou Montpellier, parmi lesquels 2104 sont bordelais. Ces sujets ont été recrutés entre 1999 et 2001 à partir des listes électorales et sont suivis tous les deux ans environ depuis leur inclusion. Lors des suivis, de nombreux paramètres sont recueillis tels qu'une évaluation cognitive, de l'état de santé générale, de nombreux facteurs de risque potentiels (tabac, alcool, nutrition, facteurs vasculaires) ainsi que des prélèvements sanguins.

L'étude ALIENOR consiste en un volet ophtalmologique qui a été proposé à l'ensemble des participants bordelais à partir du troisième suivi (2006-2008) de la cohorte 3C. Parmi les 1450 participants bordelais de l'étude 3C entre 2006 et 2008, 963 (66.4 %) ont participé à l'étude ALIENOR. Ces sujets sont depuis suivis tous les deux ans environ sur le plan ophtalmologique.

## 6. Objectifs de l'étude

Des études ont ainsi établi des liens entre la choroïde et les facteurs de risque cardiovasculaires. Elles sont différentes par leur méthodologie et leur population. Les données chez les personnes âgées sont peu nombreuses sur la choroïde. De plus dans la population adulte, une seule étude propose une méthodologie longitudinale avec plusieurs suivis chez des patients non sélectionnés sur des pathologies [49]. Elle n'a pas étudié particulièrement les facteurs de risque cardiovasculaire.

Le but de ce travail est d'évaluer l'évolution de l'épaisseur de la choroïde en population générale au sein de la cohorte ALIENOR. De plus, la choroïde étant un des tissus les plus richement vascularisés de l'organisme [7] l'objectif secondaire de cette étude est d'étudier la relation entre facteurs de risque cardio-vasculaires et choroïde.

## IV. ARTICLE

### **Sub-foveal choroidal thickness evolution measured with EDI-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the ALIENOR STUDY**

*Gobain Chan, MD<sup>1, 2</sup>, Audrey Cougnard-Grégoire, PhD<sup>1</sup>, Mélanie Le Goff, MSc<sup>1</sup>, Cédric Schweitzer, MD PhD<sup>1, 2</sup>, Marie-Nöelle Delyfer<sup>1, 2</sup>, MD PhD, Marie-Bénédicte Rougier, MD<sup>2</sup>, Jean-François Korobelnik, MD<sup>1, 2</sup>, Cécile Delcourt, PhD<sup>1</sup>, Sarra Gattoussi, MD PhD<sup>1, 2</sup>.*

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, LEHA team, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

2. Service d'Ophtalmologie, CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

Abbreviated title: Subfoveal choroidal thickness evolution in the Elderly.

Corresponding author: Dr Sarra Gattoussi

Service d'Ophtalmologie, CHU Bordeaux, hôpital Pellegrin, place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France : Phone +33 557821217

Grants: Laboratoires Théa (Clermond-Ferrand, France), Université de Bordeaux (Bordeaux, France), Fondation voir et entendre (Paris, France), Agence nationale de la recherche (2010-PRSP-011), CNSA (Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie) (Paris, France), Programme Hospitalier de Recherche Clinique, (PHRC)(ECLAIR project-2012), CFSR Recherche, the French Speaking Retina Specialists' Club.

Laboratoires Théa participated in the design of the study, but none of the sponsors participated in the collection, management, statistical analysis and interpretation of the data, or in the preparation, review or approval of the present manuscript.

Proprietary interest: None

Key words: Sub foveal choroidal thickness, choroidal thickness, epidemiologic study, elderly subjects, eye aging, general population, population based study, cardiovascular risk factors, risk factors, evolution, rate of change.

## a. Abstract

### **Sub-foveal choroidal thickness evolution measured with EDI-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the ALIENOR STUDY**

#### ABSTRACT

**Importance:** Sub-foveal choroidal thickness (SFCT) evolution over time in the elderly is poorly known, its correlation with ocular factors cardiovascular risks factors is debated.

**Purpose:** To assess normative data of SFCT evolution in French elderly subjects and to determine the factors influencing its rate of change, such as ocular and cardiovascular factors.

**Design and settings:** Population-based longitudinal study: the ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study since 2009. Regarding this paper, collected data ranged from February 2011 to May 2017 during three different exams. Mean follow up duration was 3.6 years (SD: 0.98).

**Subjects and Methods:** a detailed ophthalmic examination including EDI-OCT (enhanced depth Imaging-Optical coherence tomography) were obtained in 282 subjects who were aged 77 years or older. Participants were included if they attended at least 2 of the 3 exams in order to estimate a rate of evolution. Mixed linear models with random effect were used to evaluate the associations of SFCT with age, sex, ocular parameters and vascular risk factors, and its evolution over time.

**Results:** Mean age of the subjects was 82.3 years (SD: 3.3). Mean SFCT at baseline was 208.5  $\mu\text{m}$  (SD: 77.7) ranging from 17 to 457  $\mu\text{m}$ . SFCT decreased by 10.8  $\mu\text{m}$  per year ( $p < 0.0001$ ). Each variable and model were adjusted for age, time, time<sup>2</sup>, sex, sex\*time, and Axial length (AL). At baseline SFCT was significantly thinner in older subjects (-4.6  $\mu\text{m}/\text{year}$  of age 95%CI [-7.12; -2.20]), in women (-19.09  $\mu\text{m}$  95% Confidence Interval (CI) [-35.78; -2.41]), , with axial length (AL) > 26 mm (-21.8  $\mu\text{m}$  CI [-27.98; -15.58]), with Intra-Ocular Pressure (IOP) superior to the median (-14.73  $\mu\text{m}/\text{mmHg}$ ; CI [-26.5; -2.95]), and in left eye (-7.09  $\mu\text{m}$ ; CI [-13.77; -0.40]). Evolution over time showed significantly decreased thinning for women (+2.41  $\mu\text{m}/\text{year}$  95%CI [0.50; 4.33]), and for participants with diabetes (+3.26 $\mu\text{m}/\text{year}$ ; CI [0.07; 6.46]), but there was not significantly associated with others factors. In the final stepwise backwards linear mixed model, only diabetes was significantly associated with evolution over time of SFCT (3.27  $\mu\text{m}/\text{year}$ ; 95%CI [0.07; 6.47],  $p=0.045$ ).

**Conclusion and relevance:** In this cohort of elderly, mean SFCT decreased over time and tend to reach a plateau. SFCT was significantly negatively associated with age, in women, with high AL, high IOP, left side at baseline. The rate of evolution of choroidal thickness was associated with women positively, and diabetes positively but was not associated with others ocular or cardiovascular factors. Others studies are needed to confirm those results.

## **b. MANUSCRIPT**

### **Introduction**

Population live longer all around the world: according to the World Health Organization (WHO), there is approximately 125 million people aging 80 years old or older nowadays, and this part of the population is expecting to increase to 434 million by 2050 [1].

In WHO's database, cardiovascular diseases (CVD) are the first cause of death worldwide. 31% of all global deaths takes origin from CVD, which represents 17.9 million people in 2016. People with CVD or who are at high cardiovascular risk (due to the presence of already established CVD, hypertension, diabetes or dyslipidemia...) need early detection and management to allow cardiovascular risk stratification [2]. Examination of the retinal vasculature may provide information about subclinical heart diseases, especially in women with few risk factor [3-5], and had demonstrated to improve the risk stratification of stroke compared to cardiovascular risk factors alone [6, 7]. The choroid, with its important vascular network, may be a primary localization of microvascular abnormalities and thus, a cardiovascular biomarker.

The choroid has the highest blood flow to volume ratio in the organism, which represents 85% of the ocular blood flow. This major vascular layer, extended from the pars plana anteriorly to the optic nerve posteriorly, is the posterior part of the uvea which is the middle pigmented tunic of the eye. It is supplied by the posterior ciliary arteries and drained by the vortex veins. It has a myriad of functions such as oxygenation, metabolic support and waste removing of the outer retina and retinal pigmentary epithelium, growth factors secreting, thermoregulation by conveying heat, and retinal position correction by thickness adjustment [8, 9].

Due to the easier, non-invasive and reproducible approach of the retina, visualization of retinal vessels motivated studies that shows correlations between retinal microcirculation changes and cardiovascular diseases [10] [11]. Despite its hidden position between the sclera and the retinal pigmentary epithelium, advancement in technologies make the choroid easier to see and approach, wondering if it can become a new open window to systemic macro-vascular

and heart diseases [12]. Thus, choroid imaging can be performed with non-invasive, reproducible techniques, particularly optical coherence tomography (OCT) with Enhanced Depth Imaging-OCT technique (EDI-OCT) [13].

In previous cross sectional study, sub-foveal choroidal thickness (SFCT) variation ranged from  $-4.8 \mu\text{m}$  to  $-0.887 \mu\text{m}$  per year of age regardless of cardiovascular factors. Margolis and Spaide, in their pilot study found a SFCT decrease of  $-1.56 \mu\text{m}/\text{year}$  [13]. Ikuno et al reported a decrease of  $-1.4 \mu\text{m}/\text{year}$  [14]. Wei et al found a SFCT decrease of  $-4.1 \mu\text{m}/\text{year}$  in a large sample [15]. Ruiz Medrano et al found a SFCT decrease of  $-0.887 \mu\text{m}/\text{year}$  [16]. Wakatsuki et al found a decrease of  $-2.98 \mu\text{m}/\text{year}$  [17]. Ryoo et al reported a SFCT decrease of  $-2.77 \mu\text{m}/\text{year}$  [18]. Tuncer et al found a SFCT decrease of  $-3.14 \mu\text{m}/\text{year}$  [19]. In the only longitudinal study of healthy adults but with early age-related-macular-degeneration (AMD), Yun et al found a SFCT decrease of  $-4.74 \mu\text{m}/\text{year}$  for patients with reticular pseudodrusen, a decrease of  $-2.47 \mu\text{m}/\text{year}$  for patient without reticular pseudodrusen, and a SFCT decrease of  $-3.47 \mu\text{m}/\text{year}$  for eyes with early age macular degeneration (AMD) [20].

Besides, age, sex, refractive error, axial length (AL), and time have been found to be correlated with choroidal thickness (CT) thinning. An association with heavy smoking, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, coronary artery diseases, AMD, intra Ocular Pressure (IOP) and glaucoma has also been described [21].

However there is only one longitudinal study in the healthy elderly population, which is not population-based [20]. We aim to study the Subfoveal Choroidal Thickness (SFCT) measured with EDI-OCT in a population-based sample of elderly French subjects in order to determine if its evolution is associated with ocular parameters. Our secondary objective is to associate SFCT and its rate of evolution with cardiovascular risk factors.

## **Subjects and Methods**

### **Study population**

The Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) is a prospective population-based study investigating age-related eye diseases. Subjects of the Alienor Study were recruited from an ongoing population-based cohort, the three city (3C) study, on the vascular risk factors of dementia. The 3C cohort included 9294 subjects aged 65 years or older, contacted individually from the electoral rolls, in Bordeaux, Dijon and Montpellier in 1999.

From 2006 to 2008, all participants of the 3C study of Bordeaux were offered eye examination, and ophthalmologic follow up every two years. This examination consisted of the evaluation of age related eye diseases such as age-related macular degeneration, glaucoma, dry eyes symptoms and cataracts.

At the beginning of choroidal evaluation with EDI-OCT, at the fifth follow up of 3C as baseline (2011-2012), among the 1235 participants of the 3C study in Bordeaux, 760 subjects (61.5%) accepted this examination, and 475 had available choroidal thickness (258 participants did not have OCT because examinations were conducted at home since subjects couldn't come and 27 had ungradable choroidal thickness on their OCT). Since then, follow up examinations were included: 2011-2012 (baseline), 2013-2015 (first follow-up visit), and 2015-2017 (second follow up visit). Data was collected from February 2011 to May 2017.

The Alienor study respects the tenets of the declaration of Helsinki. The participants gave a written informed consent for participation in the study. For the Alienor study, Ethics Committee approval was obtained from the ethical Committee of Bordeaux (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer) in May 2006.

#### Eye examination

All subjects underwent a standard ophthalmologic examination at each follow up in the department of ophthalmology of Bordeaux University Hospital. It included clinical history recording, automatic refraction measure (Speedy-K, Luneau, France), best-corrected visual acuity assessment (Early treatment for Diabetic Retinopathy charts), slit lamp examination, determination of lens status and fundus examination, measurement of IOP, fundus photography (TRC NW6S; Topcon, Tokyo, Japan), spectral-domain OCT (SD-OCT) and EDI-OCT (Spectralis HRA, Software version 5.4.7.0; Heidelberg Engineering Heidelberg, Germany). AL measurement was collected at least one time in the follow up (IOL master; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).

#### *EDI-OCT*

Each SD-OCT and EDI-OCT was made during afternoon within the same period (2:00 – 4:00 pm) to avoid nycthemeral variations [22-25], and after pupil dilatation with tropicamide to avoid drug induce modification [26-28]. SFCT was measured manually on one horizontal EDI-OCT scan passing through the fovea. SFCT was defined as the perpendicular distance between the hyper-reflective line of Bruch membrane and the choroidal-scleral junction. Two

trained graders measured the SFCT and the inter-correlation coefficient (ICC), tested in a subsample of 40 eyes was ICC=0.966 CI [0.937; 0.982], showing high reliability.

### *Classification of AMD*

Retinal photographs were interpreted in duplicate by 2 specially trained technicians according to the international classification and to a modification of the grading scheme used in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis for drusen size, location, and area [29, 30]. Procedures for classification of AMD have been described in details previously [31, 32]. Briefly, late AMD was defined by the presence of neovascular AMD or geographic atrophy within the grid (3 000  $\mu\text{m}$  from the foveal center), based on retinal photographs, OCT scans and ophthalmologic history and treatments. Early AMD was defined as follow (in the absence of late AMD): presence of soft distinct drusen without pigmentary abnormalities; or pigmentary abnormalities without large drusen [ $\geq 125 \mu\text{m}$ ]); soft indistinct drusen and/or reticular pseudodrusen and/or soft distinct drusen associated with pigmentary abnormalities. Eyes were classified in 3 groups: no AMD, early AMD, and late AMD.

### *Glaucoma diagnosis*

The methods chosen to diagnose glaucoma in the ALIENOR study were published in details and used in the classification provided by Foster et al [33-36]. Shortly, the vertical cup:disc ratio (VCDR) and the minimal rim:disc ratio were estimated from fundus photographs. Participants were classified as suspects for glaucoma when, in at least one eye, VCDR was greater than or equal to 0.65 and/or minimal rim:disc ratio less than or equal to 0.1 or when an asymmetry of VCDR between eyes greater than or equal to 0.2 was observed. For glaucoma suspect case, an additional eye examination was performed by a glaucoma specialist including a white-on-white visual field test (Octopus 101; Haag Streit, Koniz, Swizerland), an examination of the optic disc by slit-lamp, inspection of the irido-corneal angle by gonioscopy, and an Intra-Ocular-Pressure (IOP) measurement.

The final classification was reviewed and confirmed by a glaucoma specialist. All cases of glaucoma were classified as open angle glaucoma.

### Demographic characteristics, lifestyles and cardiovascular risk factors

General, lifestyle including age, gender, smoking in pack-years (pack-years = packs [20 cigarettes] smoked per day X years of smoking) and medical variables were recorded in 2010-2011 with a standardized oral questionnaire by a trained psychologist or nurse. Medical variables as systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), body mass index (BMI, [weight (kg)/height<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)]), and inventory of all drugs used over the last month especially high blood pressure therapy, dyslipidemia and diabetes treatments were obtained. Total cholesterol, LDL, HDL and fasting blood glucose were determined from blood samples performed in 2010-2011. Hypertension was defined as SBP $\geq$  140 mmHg and/or DBP  $\geq$  90 mmHg. Diagnosis of diabetes was considered positive if fasting blood glucose was higher than 7 mmol/L, or/and if the participant took diabetes treatment [37]. High rate of Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) level were defined as LDL-C $\geq$ 160 mg/dL; high rate of High-Density-Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C) level were defined as HDL-C $\geq$  1.03 mmol/L for men and HDL-C $\geq$  1.29 mmol/L for women; High triglycerides (TG) were defined as TG $\geq$  150 mg/dL; High total-cholesterol level (TC) were defined as TC $\geq$  150 mg/dL [38].

#### Treatments

We dichotomized statin (alone or in associations) and others dyslipidemia treatments, as we dichotomized beta blockers (alone or in associations) and others high blood pressure therapies. We referred to the Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) treatment classifications. ATC codes for beta blockers (in combination or not) were C07, ATC codes for others high blood pressure therapy were C02/C03/C08/C09, ATC code for statin (in combination or not) treatment were C10BA/C10BX/C10AA, and ATC code for others dyslipidemia treatments were C10AB/C10AC/C10AD/C10AX. Ocular hypertension or glaucoma treatments were only considered in eye drops, and with the 4 main molecule types: prostaglandin analogues, beta-blockers,  $\alpha$ -2 agonists, anhydrase carbonic inhibitors. ATC corresponding codes were S01EA/ S01EC/S01ED/S01EE.

#### Statistical analysis

The results were expressed as the means (+/- standard deviation) for quantitative variables and n and percentage for qualitative variables.

All the following statistical analyses have been performed using mixed linear models with random effect because it presents the advantage of keeping the data from both eyes for each participant while taking into account that both eyes owns to the same participant, implicating obvious correlation regarding general factors.

Firstly, we performed descriptive analysis for time, time<sup>2</sup>, age, age\*time, sex, sex\*time AL and AL\*time and represented it into curves. Significant results were taken into account as confounding factors for further analysis. P-values<0.05 were considered as statistically significant.

Secondly, we modeled SFCT as a function of time with baseline factors (BMI, smoking, diabetes, arterial hypertension, dyslipidemia, blood pressure therapy, statin therapy, IOP, lens status, glaucoma, side, and AMD), and an interaction term for group over time and represented it as the average rate of change in SFCT per year. P-values<0.05 were considered as statistically significant.

Thirdly, for the evolution over time, all variables associated with SFCT with a P-values<0.20 were entered in a multivariate model.

The associations are presented as coefficient Beta (b) and 95% confidence intervals (CIs). All statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC)

## **Results**

### **Study population**

Among the 475 participants who had available choroidal thickness at baseline, 363 of these participants had at least one follow-up (**Figure 1**). In those 363 participants, 289 had another available SFCT measure with EDI-OCT. SFCT was unavailable in 6 participants, and finally 283 subjects had at least 2 EDI-OCT with SFCT. Finally, 282 participants had available AL measurements, whether 530 eyes.

There were 119 men (42.2%) and 163 women (57.8%). The mean age of the population was 82.3 years (SD: 3.3). The mean duration of the follow up was 3.6 years (SD: 0.98) range from 1.2 to 5.6 years.

The characteristics of the 282 participants are compared to the non-included in **Table 1**. Included and non-included differed for age (82.3 years vs 84.3 years respectively, p<0.0001), high LDL cholesterol level (19.1% vs 29.1%, p=0.02) and statin intake (38.4% vs 24.9%, p=0.003). No statistically significant differences were found between the two groups regarding sex, BMI, smoking status, diabetes, blood pressure, HDL cholesterol level, triglycerides levels, TC level, lowering blood pressure treatments, other than statin dyslipidemia therapy, SFCT, AL, IOP, IOP drops, glaucoma, lens extraction, or AMD.

### **Baseline descriptive analysis with well-known confounding factors**

At baseline mean SFCT was 208.5  $\mu\text{m}$  (SD: 77.7), ranging from 17 to 457  $\mu\text{m}$ . We first performed descriptive analysis with age, axial length (AL), sex and time. SFCT decreased by 10.8  $\mu\text{m}$  per year ( $p < 0.0001$ ).

**Curve 1** displays that at baseline, participants younger than 80 years had significant increased SFCT than people older than 80 years ( $p = 0.04$ ). Choroidal thinning over time was not significantly different ( $p = 0.40$ ) between the two groups.

**Curve 2** displays that at baseline, participants with an AL smaller than 26 mm had significant increased SFCT than people with an AL greater than 26 mm ( $p < 0.001$ ). Choroidal thinning over time was not significantly different ( $p = 0.28$ ).

**Curve 3** displays that at baseline, men had increased SFCT than women but results were not significant. Choroidal thinning over time decreased significantly faster in men than in women ( $p = 0.02$ ), as we can see men curve and women curve cross.

Hence, all of the following analysis, in linear mixed models with random effects, were adjusted for time, time<sup>2</sup>, age, sex\*time and AL as they were significant confounding factors. We also adjusted for sex, as it is a prevalent confounding factors.

#### Comparison of baseline SFCT and baseline factors

All detailed results are available in **Table 2**.

At baseline, the factors significantly associated with thinner SFCT were older age (-4.66  $\mu\text{m}/\text{year}$  of age; 95%CI [-7.12; -2.20]), women sex (-19.09  $\mu\text{m}$ ; 95%CI [-35.78; -2.41]), high AL (-21.78  $\mu\text{m}/\text{mm AL}$ ; 95%CI [-27.98; -15.58]), high IOP (-14.73  $\mu\text{m}/\text{mmHg}$ ; 95%CI [-26.50; -2.95]) and left eyes (-7.1  $\mu\text{m}$ ; 95%CI [-13.77; -0.40]). At baseline, BMI, smoking, diabetes, hypertension, dyslipidemia, blood pressure therapy, dyslipidemia treatment, lens status, IOP drop, glaucoma, and AMD were not associated with SFCT.

#### Evolution over time of SFCT and baseline factors

All detailed results are available on **Table 2**.

Conversely to baseline, women participants had a significant lower decrease of SFCT compared to men participants (2.41  $\mu\text{m}/\text{year}$ ; 95%CI [0.50; 4.33]). AL and age was not statistically significant with SFCT evolution, in contrary to baseline.

The evolution over time did not find significant statistical association for SFCT rate of change and the eye side, and for SFCT rate of change and IOP counter to the initial significant association at baseline, even though it was borderline for IOP (1.83  $\mu\text{m}/\text{year}$ ; 95%CI [-0.11; 3.77]).

The evolution over time found significant statistical association for SFCT rate of change and diabetes (3.26  $\mu\text{m}/\text{year}$ ; 95%CI [0.07; 6.46]), in counter to the non-significant association at baseline.

Such at baseline results, statistical association was not significant over time evolution for SBP, DBP, dyslipidemia, smoking, BMI, lens status, blood pressure therapy, dyslipidemia treatment, glaucoma, IOP drop and AMD.

All variables associated with evolution over time of SFCT with  $p < 0.20$  (i. e. IOP, diabetes, HDL and others blood pressure treatments) were entered in the initial stepwise backwards multivariate linear mixed model. The final model was significant only for diabetes and evolution over time of SFCT (3.27  $\mu\text{m}/\text{year}$ ; 95%CI [0.07; 6.47],  $p = 0.045$ ).

## **Discussion**

### **Descriptive analysis discussion**

#### *Age and time*

In the present study, baseline mean SFCT was 208.5  $\mu\text{m}$  and there was a choroidal thinning of 10.8  $\mu\text{m}$  per year in the elderly. Older participants had thinner SFCT at baseline but did not have a different rate of evolution. Mean SFCT is lower than reported, and evolution over time showed a higher rate of thinning. In a population-based study, Wei et al found a mean SFCT of 253.8  $\mu\text{m}$  (mean age 64 years/3233 subjects), and mean choroidal thinning of 4.1  $\mu\text{m}$  of per year, they did not find any difference by stratifying by age group [15]. Margolis and Spaide reported a mean 287  $\mu\text{m}$  SFCT (mean age 50.4 years/30 patients) and a 1.56  $\mu\text{m}/\text{year}$  decrease in their pilot study, but they did not adjusted for confounding factors [13]. Ikuno et al reported mean SFCT of 354  $\mu\text{m}$  (mean age 39.4 years/43 patients) and a decrease of 1.4  $\mu\text{m}/\text{year}$  [14]. Tuncer et al (mean age 49 years/154 patients) found a mean SFCT of 265  $\mu\text{m}$  and a SFCT decrease of -3.14  $\mu\text{m}/\text{year}$  [19]. Wakatsuki et al had a mean SFCT of 230  $\mu\text{m}$  for patients aged from 70 to 79 years, a mean SFCT of 215  $\mu\text{m}$  for patients of 80 years old or more (age ranging from 21 to 85 years/115 patients), and they found a linear correlation between SFCT and age with a decrease of -2.98  $\mu\text{m}/\text{year}$  [17]. Ryoo et al reported a mean SFCT of 217  $\mu\text{m}$  (mean age 76.6 years/380 subjects) and a decrease of 2.77  $\mu\text{m}/\text{year}$  [18]. Yun et al, in a longitudinal study of patients with early AMD, had similar results at baseline with a mean SFCT at 194.2  $\mu\text{m}$  (mean age 72.4 years/103 patients), and they found different rate of evolution: from -4.74 to -2.47  $\mu\text{m}/\text{year}$  depending of the group [20]. In our study,  $\text{time}^2$  was significantly associated with SFCT, and SFCT tend to reach a plateau in curves over time. Those results suggest a non-linear relationship: it may mean that SFCT cannot decrease more than a

threshold, or that SFCT is still thinning, but more slowly. A longer follow-up and others studies are needed to elucidate one of those two hypothesis.

### *Sex*

At baseline we have found an increased SFCT in men than in women. Many others studies have found a higher SFCT in men [15, 18, 19, 39, 40]. Only a few papers did not find any differences between sex and SFCT [16, 20, 41]. Regarding the evolution over time, women had a significant decrease thinning of SFCT comparing to men. To the best of our knowledge, we are the first to show an increase thinning in men than in women in the elderly. Vascular structure and function change with ageing, and also between men and women [42]. Both hormonal and non-hormonal factors have been described explaining sex differences particularly in cardiovascular ageing, but general understanding remains limited [43]. As in cardiovascular outcome, menopausal transition may not be as substantial in order to explain this difference because of the old age of our cohort, the estrogens withdrawal may be too delayed. It is described that with advancing age, women experience a more accelerated increase in cardiac ageing markers such as left ventricular wall thickness, hypertension and diabetes [44]. However, the difference in SFCT rate of evolution between sex may be a general physiological ageing difference between men and women, and not the consequences of the differences in cardiovascular ageing.

### Ocular factors discussion

#### *Axial length*

We found that high AL was associated with thinner SFCT at baseline which is outlined by the main other studies [15, 19, 39-41], with the exception of one study [14]. The evolution over time was not different depending on AL, suggesting that high AL is not associated with increased thinning evolution but only with a baseline thinner SFCT. Wei et al did not find any markedly differences also in stratifying by age group [15]. To the best of our knowledge we are the first to show these results with longitudinal methods. We did not take refractive error into account because some of our participants were phakic and some were pseudophakic without pre-op refractive error. We took AL as a more constant parameter in our population because it did not change after cataract surgery [45] and it provides equivalent modeling capability as refractive error [46].

#### *IOP-Glaucoma*

In the present study we have found that IOP over the median was significantly associated with decreased SFCT at baseline but not associated with a specific rate of evolution. We did not take 21mmHg as a threshold because we lacked patients in this category, we took

the median as a threshold. However, IOP lowering therapy intake and glaucoma were not associated with SFCT at baseline neither with evolution over time. A study found a SFCT thinning with a mechanical and transient increase in IOP which then come back to baseline [47]. Lin et al did not find any difference in a 60 patient case-control study with a threshold at 21 mmHg [48]. SFCT is reported to be increased in primary angle closure disease [49]. A meta-analysis of 2016 concluded that is plausible that the choroidal thickness is not an appropriate parameter to evaluate the damage of OAG, and choroidal thinning may not be an important component of glaucomatous optic neuropathy [50]. Further studies are needed to correlate SFCT with IOP or glaucoma, our results are significant but as we lacked participants we took median as a threshold.

#### *Lens status*

In the present study, lens status was not associated with SFCT at baseline nor with evolution over time. In the literature, there is an increased SFCT in the post-operative month, which may be attributed to inflammatory mechanisms [51] but SFCT did not return to baseline in Yilmaz et al study [52]. SFCT returns to baseline in Jiang et al results [53], and Ibrahim et al results [54]. Torabi et al found a SFCT decrease after cataract surgery in diabetic patients [55]. Further studies are needed to explain a possible association.

#### *Side*

For SFCT asymmetry, in healthy eyes, our results are concordant with some other studies: Chen et al described a trend for para-macular choroid of the right eye to be thicker than the left eye (except in temporal) in a cohort whose mean age is 38 years, without statistical differences in particular in SFCT (right eye 334 vs left eye 333  $\mu\text{m}$ ), but with adjustment for age and AL [56]. Ruiz Medrano et al did not find statistical differences in SFCT but found a thicker right nasal choroid than left nasal choroid in a 25.4 years mean age cohort [57]. However others studies found the opposite: in his initial description of EDI-OCT, Spaide found that left eye SFCT was increased of 17  $\mu\text{m}$  in the right eye (335 vs 318  $\mu\text{m}$ ) but it was the first descriptive study in a small sample of 17 young subjects with mean age of 33 years, and they did not adjusted for any parameters [58]. Orduna et al found a statistical difference with a left SFCT increased of 19 $\mu\text{m}$  in the right (361 vs 342  $\mu\text{m}$ ) in 77 participants with mean age of 23.7 years, they did adjustment for refractive error but not for age and sex [59]. In some pathologies, SFCT asymmetry is wider: Maruko and al showed a difference of 171  $\mu\text{m}$  difference in unilateral cases of serous chorio-retinopathy (mean age 52.8 years), thicker in pathologic eyes [60]. Zhang and al found a 59.99  $\mu\text{m}$  thinner SFCT in the eyes with idiopathic macular hole [61]. This suggests that SFCT asymmetry may be physiological to the value of 17-19  $\mu\text{m}$  in

young population [58, 59]. We found a smaller 7.9  $\mu\text{m}$  asymmetry in our elderly cohort at baseline probably because of the global thinning of choroidal layer with age. We did not find any statistical different evolution over time maybe because of a lack of follow up or because there is no real difference. However, one hypothesis already evoked by Ruiz-Medrano [57], is a differential in blood flow between the two eyes because of the anatomic asymmetry of the aortic arch. Choroid is supplied by ciliary arteries, which come from the ophthalmic artery. The ophthalmic artery lays in the intern carotid artery which itself originate from the common carotid artery. The most common anatomy is that right common carotid takes origin from the brachiocephalic trunk whereas left common carotid comes directly from the aortic arch. This theory is supported by the increased incidence/prevalence of vascular pathology on the left side: atherosclerotic plaque vulnerability [62], stroke [63, 64], and retinal artery occlusion [65]. However metastatic bacterial endophthalmitis prevalent side is debated [66, 67].

### *AMD*

In our study, AMD was not associated with SFCT at baseline and SFCT did not have a different rate of evolution depending on the stage of AMD. Adhi et al found that atrophic geography is associated with thinner choroid than healthy eyes, involving all vascular layers [68]. Govetto et al reported that atrophic geography is associated with thinner SFCT than neovascular AMD, and that there was a significant thinning at advance stage of neovascular AMD, maybe when atrophy become preponderant [69]. Also reticular pseudodrusen is reported with thinner choroid [20, 70]. Furthermore early AMD has been reported to present vascular changes, especially with loss of endothelial cells of the choriocapillaris [71]. Sigler et al found that there may be a cumulative choroidal thinning effect of smoking and early AMD [72]. We did not dichotomize atrophic geography from neovascular AMD in late AMD stages, and that may be an explanation for our lack of results, as we did not take into account intravitreal injection of anti-VEGF (vascular endothelial growth factors) which is supposed to thin the choroid [73]. Furthermore, Spaide et al described pachydrusen where SFCT is increased [74]. Our classification did not took this novel element into account.

### General factors discussion

#### *BMI*

Microvascular impairments is suspected with obesity, but in the present study, there was no association between SFCT and BMI, at baseline or with evolution over time. Equivocal results reported. In cross-sectional study, Dogan et al found that patients with morbid obesity ( $\text{BMI} \geq 40$ ) had thinner SFCT than non-obese patients ( $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ ) [75], and Yumusal et al found an increased SFCT in obese women ( $\text{BMI} \geq 30$ ) than non-obese women [76].

### *Smoking*

Smoking status was not associated with any results at baseline or with evolution over time in our study. Ulas et al[77] showed in young healthy smokers an acute significant increase in SFCT that returns to baseline after one hour, suggesting a blood flow increase during exposition of potential toxic from smoke products such as carbon monoxide inhalation [78]. Those patients were young and did not have a long exposure. Teberik did not find any differences in a similar young healthy population [79]. Kantarci et al found that SFCT in long term smokers were not different from healthy participants [80]. Dervisogullari et al did not find any differences between smokers and non-smokers [81]. El-Shazly et al found that SFCT was significantly lower in active smoker than in passive smoker[82]. Sigler et al found that there might be a cumulative choroidal thinning effect of smoking and early AMD [72]. Gattoussi et al found that a decrease SFCT in heavy smokers [83]. Sigler et al found in adults over 65 years old that a history of cigarette smoking is associated with decreased SFCT, hypothesizing that chronic cigarette smoke exposure leads to specific structural choroidal vasoconstriction which would finally increase the peripheral resistance and thereby decrease SFCT, with a dose dependent effect [72]. However we did not find any significant results with smoking habit.

### *Diabetes*

We did not find statistical association between diabetes and SFCT at the beginning, but the rate of evolution of SFCT with time and diabetes was positively significant. Several studies have analyzed the CT in diabetic patients, and results vary: both thickening and thinning have been reported, despite diabetic retinopathy stage or presence of macular edema. The main problem with those studies, as in ours, was that treatment was not considered even though anti-VEGF therapy and pan-retinal-photocoagulation are known to thin the choroid at long-term [84-86]. Tavares Ferreira have found that CT increased between 10 and 17 $\mu$ m depending of the localization in patients without diabetic retinopathy but results were not significant for SFCT[87]. Esmaeelpour al found that choroidal thinning was independent of diabetic stage[88]. Vujosevic al did not find any significant difference in CT between diabetics and control[89]. Sheth et al showed a choroidal thinning in diabetic ischemic eyes compared to non-ischemic eyes diabetic or not, and a choroidal thickening with macular diabetic edema [90]. Lains et al concluded that choroid appears to be thinner in eyes with diabetic retinopathy compared to eyes without diabetic retinopathy, even if the patients had diabetes [91].

Interestingly, histology studies first described an entity called diabetic choroidopathy with vascular remodeling and tortuous blood vessels, vascular dropout, microaneurysms, drusenoid deposits on Bruch membrane, dilatation and obstruction of choriocapillaris

delimiting area of non-perfusion and even choroidal neovascularization [92]. Diabetic choroidal neovascularization is described to have a high potency to auto infarct[93]. Even though those histological settings were mostly found equatorially, diabetic choroidopathy may be considered to explain those inconstant changes: as in diabetic retinopathy there may be an ischemic choroidopathy with a few changes in thickness or thinning, and an edematous, exudative diabetic choroidopathy explaining the thickening. This swelling is challenging to distinguish with histologic methods because of fixation shrinking. A study showed that after treatment of diabetic macular edema with intravitreal injection of bevacizumab, SFCT decreased and this reduction significantly associated with central retinal thickness reduction and vision improvement. Swept-source-OCT (SS-OCT) with its longer wavelength has a faster scanning speed, achieves better three-dimensional images, and in consequence allows to better evaluate choroidal vascular changes with high resolution and full macular mapping. SS-OCT can distinguish vascular stumps, focal narrowing, aneurysms and unvisualized vessels in Sattler's layer emerged and those OCT signs are associated with diabetes. Vascular stumps and focal narrowing are associated with increased SFCT, and the Lains et al first hypothesis is that those lesions might be associated with vascular hyperpermeability, the second hypothesis is that lesions in choroidal stroma lead to choroidal thickening and compress vasculature with concomitant narrowing or obliteration of choroidal vessels [91, 94]. Hence SFCT thickening over time in our study may be a subclinical diabetic edematous choroidopathy.

#### *Hypertension- high blood pressure*

We did not find any significant association between high blood pressure at baseline neither with evolution over time. High blood pressure therapy was not associated neither, whether beta-blocker or others treatments. It is reported that hypertension in physiological conditions as physical effort is not associated with choroidal variations in a small experimental sample[95]. In case of malignant hypertension, auto-regulation mechanisms are overpassed. SFCT increases during the crises, but returns progressively to baseline as blood pressure is controlled[96]. The mechanisms evoked is an exudative accumulation of fluid. Furthermore Akay et al showed that a chronic history of hypertension is associated with decreased SFCT, evoking arterial sclerosing and vascular contraction mechanism in response to chronic hypertension[97]. Besides, we did not find any significant association with any hypertension therapy, even with beta blockers which have an effect on cardiac and macro-angiopathy remodeling [98].

#### *Dyslipidemia*

Dyslipidemia was not associated with any results at baseline or with evolution over time in our study, and neither was the dyslipidemia treatments. Increased SFCT was observed in rabbits models with hypercholesterolemia[99], as well as in human [100], but there is only a few studies. Gattoussi et al [83] did not find association between cholesterol and SFCT but did found an increased SFCT in patients treated by lipid lowering drugs. Further studies are needed.

#### *Cardiovascular diseases*

Despite a small population of 34 patients and 28 controls, a study found a thinner SFCT with severe coronary heart diseases [101]. The difference with our results may be explained because our sample is relatively healthy in contrast to the population of this study who had an established CVD.

#### Strengths and limitations

This cohort is a population-based study including an elderly population. It was not composed from a clinical ophthalmologist practice. Furthermore, it is a prospective and longitudinal study, with a long term follow-up (mean 3.6 years). Our follow-up is longer than the other longitudinal study in patients with early AMD [20].

This study has some limitations. The small sample size lacks puissance. Because of the study design not all the participants had all ophthalmologic measurements, either because they did not accept, or they could not come to the OCT machine. Thus, inside ALIENOR subsample, participants enrolled in our study are probably healthier and present different lifestyle (diet and physical activity) than non-participants. However Delcourt and al. show that despite ALIENOR subsample of 3C initial study have a trend to over represent younger individuals and higher socioeconomic status, they were not different for most parameters in interest in our study [33]. Manual assessment of SFCT on EDI-OCT is a valid method making a repeatable and reproducible measure [102, 103], but it remains manual.

#### Conclusion

This study gives normative data on elderly, SFCT decrease of 10.8  $\mu\text{m}/\text{year}$  and a tend to a plateau. SFCT was negatively associated with AL, IOP, left side and women sex at baseline. Evolution over time showed a decelerate thinning over time of 2.41  $\mu\text{m}/\text{year}$  in women subjects and of 3.26  $\mu\text{m}/\text{year}$  in diabetic subjects. No other associations were found between SFCT and others cardiovascular risk factors. Other studies with novel imagery tools as SS-OCT, OCT-angiography are needed to manage not only SFCT but qualitative data within the choroid.

## c. REFERENCES

1. World Health Organization. *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé*. WHO. 2015 2015; Available from: <https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/>.
2. World Health Organization. *Cardiovascular diseases*. 2017 [27 march 2019]; Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. McClintic, B.R., et al., *The relationship between retinal microvascular abnormalities and coronary heart disease: a review*. *Am J Med*, 2010. **123**(4): p. 374.e1-7.
4. Wong, T.Y., et al., *Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. **47**(6): p. 2341-50.
5. Newman, A., N. Andrew, and R. Casson, *Review of the association between retinal microvascular characteristics and eye disease*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018. **46**(5): p. 531-552.
6. Cheung, C.Y., et al., *Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study*. *Stroke*, 2013. **44**(9): p. 2402-8.
7. McGeechan, K., et al., *Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis*. *Am J Epidemiol*, 2009. **170**(11): p. 1323-32.
8. Nickla, D.L. and J. Wallman, *The multifunctional choroid*. *Progress in retinal and eye research*, 2010. **29**(2): p. 144-168.
9. Mrejen, S. and R.F. Spaide, *Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond*. *Surv Ophthalmol*, 2013. **58**(5): p. 387-429.
10. Flammer, J., et al., *The eye and the heart*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(17): p. 1270-8.
11. Arnould, L., et al., *The EYE-MI Pilot Study: A Prospective Acute Coronary Syndrome Cohort Evaluated With Retinal Optical Coherence Tomography Angiography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018. **59**(10): p. 4299-4306.
12. Ni Bhuachalla, B., C.A. McGarrigle, and R.A. Kenny, *Neurocardiovascular instability may modulate end-organ damage: A review of this hypothesis investigating the eye and manifestations of NCVI*. *Med Hypotheses*, 2015. **85**(5): p. 594-602.
13. Margolis, R. and R.F. Spaide, *A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes*. *Am J Ophthalmol*, 2009. **147**(5): p. 811-5.
14. Ikuno, Y., et al., *Choroidal thickness in healthy Japanese subjects*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010. **51**(4): p. 2173-6.
15. Wei, W.B., et al., *Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(1): p. 175-80.
16. Ruiz-Medrano, J., et al., *Macular choroidal thickness profile in a healthy population measured by swept-source optical coherence tomography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014. **55**(6): p. 3532-42.
17. Wakatsuki, Y., et al., *Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes*. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0144156.
18. Ryoo, N.K., et al., *Thickness of retina and choroid in the elderly population and its association with Complement Factor H polymorphism: KLoSHA Eye study*. *PLoS One*, 2018. **13**(12): p. e0209276.
19. Tuncer, I., et al., *Choroidal thickness in relation to sex, age, refractive error, and axial length in healthy Turkish subjects*. *Int Ophthalmol*, 2015. **35**(3): p. 403-10.
20. Yun, C., et al., *Ocular Perfusion Pressure and Choroidal Thickness in Early Age-Related Macular Degeneration Patients With Reticular Pseudodrusen*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016. **57**(15): p. 6604-6609.

21. Tan, K.A., et al., *State of science: Choroidal thickness and systemic health*. *Surv Ophthalmol*, 2016. **61**(5): p. 566-81.
22. Burfield, H.J., N.B. Patel, and L.A. Ostrin, *Ocular Biometric Diurnal Rhythms in Emmetropic and Myopic Adults*. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2018. **59**(12): p. 5176-5187.
23. Tan, C.S., et al., *Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53**(1): p. 261-6.
24. Kinoshita, T., et al., *Diurnal variations in luminal and stromal areas of choroid in normal eyes*. *Br J Ophthalmol*, 2017. **101**(3): p. 360-364.
25. Usui, S., et al., *Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53**(4): p. 2300-7.
26. Kara, N., et al., *Effects of two commonly used mydriatics on choroidal thickness: direct and crossover effects*. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014. **30**(4): p. 366-70.
27. Yuvaci, I., et al., *An Evaluation of Effects of Different Mydriatics on Choroidal Thickness by Examining Anterior Chamber Parameters: The Scheimpflug Imaging and Enhanced Depth Imaging-OCT Study*. *J Ophthalmol*, 2015. **2015**: p. 981274.
28. Kim, M., H.J. Kwon, and S.C. Lee, *Influence of mydriatics on choroidal thickness measurement using enhanced depth imaging-OCT*. *Optom Vis Sci*, 2012. **89**(8): p. 1150-5.
29. Bird, A.C., et al., *An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group*. *Surv Ophthalmol*, 1995. **39**(5): p. 367-74.
30. Klein, R., et al., *Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Ophthalmology*, 2006. **113**(3): p. 373-80.
31. Delcourt, C., et al., *Associations of complement factor H and smoking with early age-related macular degeneration: the ALIENOR study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(8): p. 5955-62.
32. Chan, H., et al., *Multimodal Imaging of Reticular Pseudodrusen in a Population-Based Setting: The Alienor Study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016. **57**(7): p. 3058-65.
33. Delcourt, C., et al., *Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study*. *J Nutr Health Aging*, 2010. **14**(10): p. 854-61.
34. Schweitzer, C., et al., *Diagnostic Performance of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Detection of Glaucoma in an Elderly Population: The ALIENOR Study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016. **57**(14): p. 5882-5891.
35. Schweitzer, C., et al., *Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products as a Risk Factor for Open Angle Glaucoma: The ALIENOR Study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018. **59**(1): p. 75-84.
36. Foster, P.J., et al., *The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys*. *Br J Ophthalmol*, 2002. **86**(2): p. 238-42.
37. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: &em&t;Standards of Medical Care in Diabetes—2019&/em&t;/em&t*. *Diabetes Care*, 2019. **42**(Supplement 1): p. S13.
38. Grundy, S.M., et al., *2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol*. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, 2018: p. 25709.
39. Barteselli, G., et al., *Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(12): p. 2572-8.
40. Li, X.Q., M. Larsen, and I.C. Munch, *Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(11): p. 8438-41.
41. Sanchez-Cano, A., et al., *Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex*. *Am J Ophthalmol*, 2014. **158**(3): p. 574-83.e1.

42. Merz, A.A. and S. Cheng, *Sex differences in cardiovascular ageing*. Heart, 2016. **102**(11): p. 825-31.
43. El Khoudary, S.R., *Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review*. Maturitas, 2017. **104**: p. 44-53.
44. Cheng, S., et al., *Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study*. Circulation, 2010. **122**(6): p. 570-8.
45. GATINEL, D.D. *Calcul d'implant, formule théorique*. 25 may 2018 [cited 2019 2018]; Online ressource for refractive outcome]. Available from: <https://www.gatinel.com/recherche-formation/biometrie-oculaire-calcul-dimplant/calcul-dimplant-formule-theorique/>.
46. Nishida, Y., et al., *Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes*. Retina, 2012. **32**(7): p. 1229-36.
47. Akahori, T., et al., *Changes in Choroidal Blood Flow and Morphology in Response to Increase in Intraocular Pressure*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(12): p. 5076-5085.
48. Lin, Z., et al., *Analysis of choroidal thickness in ocular hypertensive patients using enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Lasers Med Sci, 2018. **33**(1): p. 111-121.
49. Zhang, X., et al., *Choroidal physiology and primary angle closure disease*. Surv Ophthalmol, 2015. **60**(6): p. 547-56.
50. Zhang, Z., et al., *Choroidal Thickness and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis and Systematic Review*. J Glaucoma, 2016. **25**(5): p. e446-54.
51. Fleissig, E., et al., *CHANGES IN CHOROIDAL THICKNESS IN CLINICALLY SIGNIFICANT PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA*. Retina, 2018. **38**(8): p. 1629-1635.
52. Yilmaz, T., et al., *Long-Term Changes in Subfoveal Choroidal Thickness After Cataract Surgery*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 1566-70.
53. Jiang, H., et al., *Subfoveal Choroidal and Macular Thickness Changes after Phacoemulsification Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography*. Ophthalmic Res, 2018. **60**(4): p. 243-249.
54. Ibrahim, A.M., et al., *Changes in Choroidal Thickness after Cataract Surgery*. Semin Ophthalmol, 2018. **33**(5): p. 664-670.
55. Torabi, H., et al., *Choroidal thickness changes following cataract surgery in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Curr Ophthalmol, 2019. **31**(1): p. 49-54.
56. Chen, F.K., et al., *Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(2): p. 975-85.
57. Ruiz-Medrano, J., et al., *ASYMMETRY IN MACULAR CHOROIDAL THICKNESS PROFILE BETWEEN BOTH EYES IN A HEALTHY POPULATION MEASURED BY SWEEP-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY*. Retina, 2015. **35**(10): p. 2067-73.
58. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2008. **146**(4): p. 496-500.
59. Orduna, E., et al., *Interocular Symmetry of Choroidal Thickness and Volume in Healthy Eyes on Optical Coherence Tomography*. Ophthalmic Res, 2018. **59**(2): p. 81-87.
60. Maruko, I., et al., *Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy*. Retina, 2011. **31**(8): p. 1603-8.
61. Zhang, P., et al., *CHOROIDAL THICKNESS IN UNILATERAL IDIOPATHIC MACULAR HOLE: A Cross-Sectional Study and Meta-Analysis*. Retina, 2017. **37**(1): p. 60-69.
62. Selwaness, M., et al., *Atherosclerotic plaque in the left carotid artery is more vulnerable than in the right*. Stroke, 2014. **45**(11): p. 3226-30.
63. Hofman, A., et al., *The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update*. Eur J Epidemiol, 2015. **30**, p691(8): p. 661-708.
64. Rodriguez Hernandez, S.A., et al., *Is there a side predilection for cerebrovascular disease? Hypertension*, 2003. **42**(1): p. 56-60.

65. Hayreh, S.S. and M.B. Zimmerman, *Amaurosis fugax in ocular vascular occlusive disorders: prevalence and pathogenesis*. Retina, 2014. **34**(1): p. 115-22.
66. Greenwald, M.J., L.G. Wohl, and C.H. Sell, *Metastatic bacterial endophthalmitis: a contemporary reappraisal*. Surv Ophthalmol, 1986. **31**(2): p. 81-101.
67. Jackson, T.L., T. Paraskevopoulos, and I. Georgalas, *Systematic review of 342 cases of endogenous bacterial endophthalmitis*. Surv Ophthalmol, 2014. **59**(6): p. 627-35.
68. Adhi, M., et al., *Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography*. Retina, 2014. **34**(2): p. 306-12.
69. Govetto, A., et al., *Choroidal thickness in non-neovascular versus neovascular age-related macular degeneration: a fellow eye comparative study*. Br J Ophthalmol, 2017. **101**(6): p. 764-769.
70. Ahn, S.M., et al., *Retinal vascular flow and choroidal thickness in eyes with early age-related macular degeneration with reticular pseudodrusen*. BMC Ophthalmol, 2018. **18**(1): p. 184.
71. Lee, B., et al., *Variation of Retinal and Choroidal Vasculatures in Patients With Age-Related Macular Degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(12): p. 5246-5255.
72. Sigler, E.J., et al., *Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals*. Eye (Lond), 2014. **28**(7): p. 838-46.
73. Palkovits, S., et al., *MACULAR CHOROIDAL VOLUME CHANGES AFTER INTRAVITREAL BEVACIZUMAB FOR EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION*. Retina, 2017. **37**(12): p. 2262-2268.
74. Spaide, R.F., *DISEASE EXPRESSION IN NONEXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION VARIES WITH CHOROIDAL THICKNESS*. Retina, 2018. **38**(4): p. 708-716.
75. Dogan, B., et al., *The retinal nerve fiber layer, choroidal thickness, and central macular thickness in morbid obesity: an evaluation using spectral-domain optical coherence tomography*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. **20**(5): p. 886-91.
76. Yumusak, E., et al., *Choroidal thickness in obese women*. BMC Ophthalmol, 2016. **16**(1): p. 48.
77. Ulas, F., et al., *Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers*. Curr Eye Res, 2014. **39**(5): p. 504-11.
78. Tamaki, Y., et al., *Acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina*. Ophthalmology, 1999. **106**(3): p. 564-9.
79. Teberik, K., *The Effect of Smoking on Macular, Choroidal, and Retina Nerve Fiber Layer Thickness*. Turk J Ophthalmol, 2019. **49**(1): p. 20-24.
80. Kantarci, F.A., et al., *A PILOT STUDY OF CHOROIDAL THICKNESS IN LONG-TERM SMOKERS*. Retina, 2016. **36**(5): p. 986-91.
81. Dervisogullari, M.S., et al., *Effects of cigarette smoking on choroidal and retinal thickness and ocular pulse amplitude*. Cutan Ocul Toxicol, 2015. **34**(3): p. 217-21.
82. El-Shazly, A.A.E., et al., *EFFECT OF SMOKING ON MACULAR FUNCTION AND STRUCTURE IN ACTIVE SMOKERS VERSUS PASSIVE SMOKERS*. Retina, 2018. **38**(5): p. 1031-1040.
83. Gattoussi, S., et al., *CHOROIDAL THICKNESS, VASCULAR FACTORS, AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ALIENOR Study*. Retina, 2019. **39**(1): p. 34-43.
84. Melancia, D., et al., *Diabetic choroidopathy: a review of the current literature*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. **254**(8): p. 1453-61.
85. Nourinia, R., et al., *CHANGES IN CENTRAL CHOROIDAL THICKNESS AFTER TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA WITH INTRAVITREAL BEVACIZUMAB CORRELATION WITH CENTRAL MACULAR THICKNESS AND BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY*. Retina, 2018. **38**(5): p. 970-975.
86. Zhang, Z., et al., *Changes in Choroidal Thickness After Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: A 12-Week Longitudinal Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(4): p. 2631-8.
87. Tavares Ferreira, J., et al., *Retina and Choroid of Diabetic Patients Without Observed Retinal Vascular Changes: A Longitudinal Study*. Am J Ophthalmol, 2017. **176**: p. 15-25.

88. Esmaeelpour, M., et al., *Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(8): p. 5311-6.
89. Vujosevic, S., et al., *Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients*. Retina, 2012. **32**(9): p. 1781-90.
90. Sheth, J.U., et al., *CHARACTERIZATION OF MACULAR CHOROIDAL THICKNESS IN ISCHEMIC AND NONISCHEMIC DIABETIC MACULOPATHY*. Retina, 2017. **37**(3): p. 522-528.
91. Lains, I., et al., *CHOROIDAL THICKNESS IN DIABETIC RETINOPATHY ASSESSED WITH SWEEP-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY*. Retina, 2018. **38**(1): p. 173-182.
92. Lutty, G.A., *Diabetic choroidopathy*. Vision Res, 2017. **139**: p. 161-167.
93. Cao, J., et al., *Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(5): p. 589-97.
94. Murakami, T., et al., *In Vivo Choroidal Vascular Lesions in Diabetes on Swept-Source Optical Coherence Tomography*. PLoS One, 2016. **11**(8): p. e0160317.
95. Alwassia, A.A., et al., *Exercise-induced acute changes in systolic blood pressure do not alter choroidal thickness as measured by a portable spectral-domain optical coherence tomography device*. Retina, 2013. **33**(1): p. 160-5.
96. Ahn, S.J., S.J. Woo, and K.H. Park, *Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(12): p. 7775-85.
97. Akay, F., et al., *Choroidal thickness in systemic arterial hypertension*. Eur J Ophthalmol, 2016. **26**(2): p. 152-7.
98. Yang, J., et al., *A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling*. Heart Fail Rev, 2014. **19**(6): p. 799-814.
99. Salazar, J.J., et al., *Alterations in the choroid in hypercholesterolemic rabbits: reversibility after normalization of cholesterol levels*. Exp Eye Res, 2007. **84**(3): p. 412-22.
100. Wong, I.Y., et al., *Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Retina, 2013. **33**(2): p. 423-8.
101. Ahmad, M., et al., *Choroidal thickness in patients with coronary artery disease*. PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0175691.
102. Karaca, E.E., et al., *Reproducibility of choroidal thickness measurements in healthy Turkish subjects*. Eur J Ophthalmol, 2014. **24**(2): p. 202-8.
103. Yamashita, T., et al., *Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(3): p. 1102-7.

d. Figures, curves and table

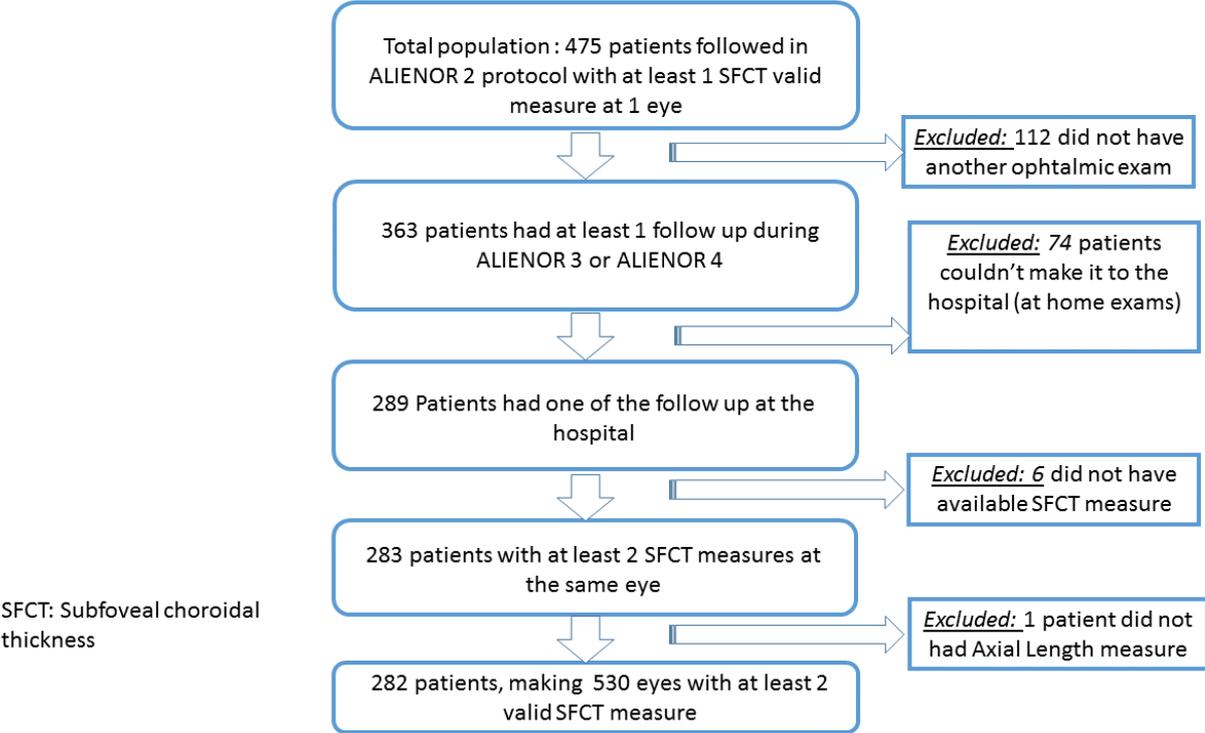
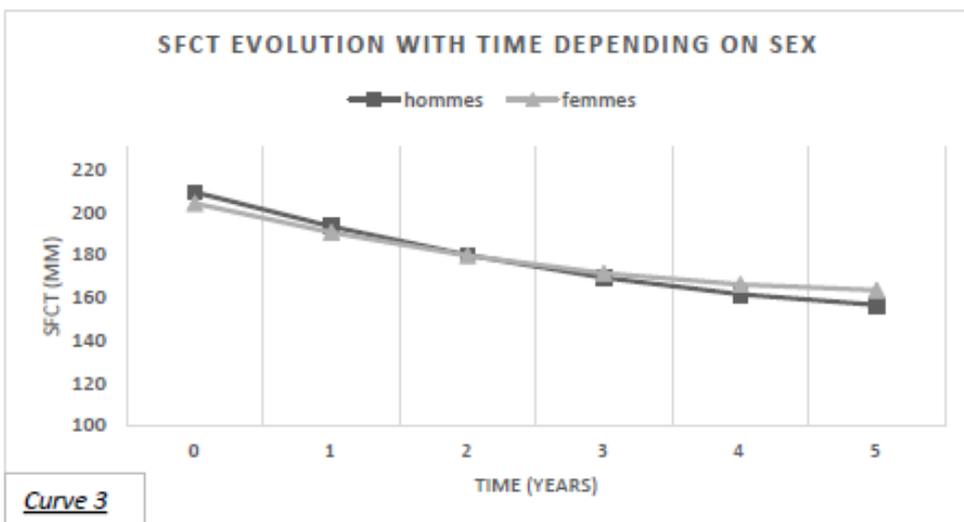
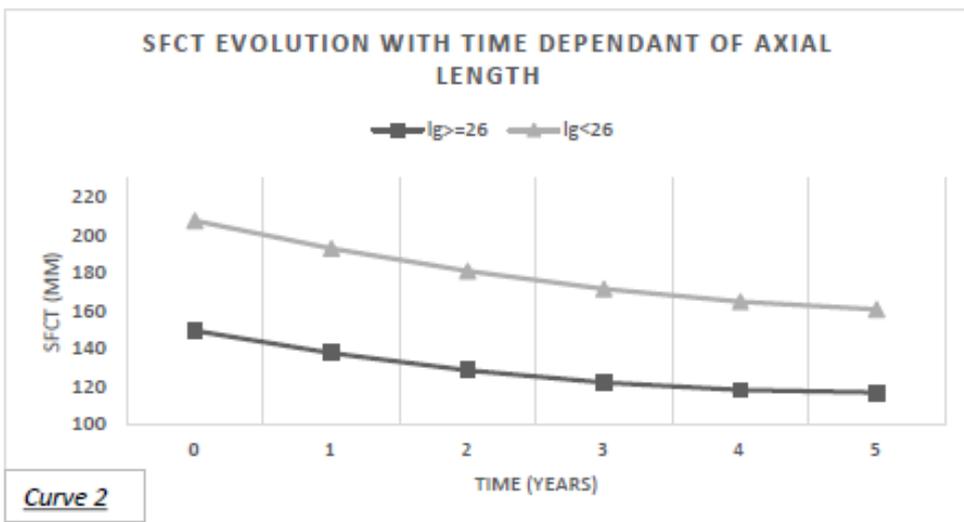
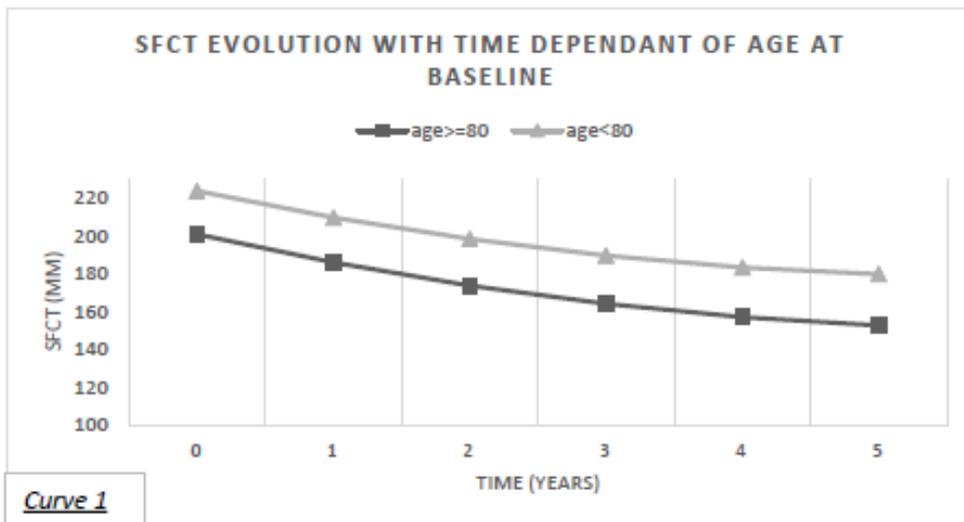


Figure 1: Flow chart

Curves 1, 2 and 3: SFCT evolution with time depending of age, AL or sex at baseline



\*SFCT : Subfoveal choroidal Thickness

**Table 1:** Comparison at baseline included/non included

		Comparison included/not included at baseline		
threshold		included (n=282)	not included (n=193)	p value
<b><u>Main characteristics by subjects</u></b>				
age	years	82.3 (3.3)	84.3 (4.1)	<b>&lt;0.0001</b>
sex	Men	119 (42.2)	77 (40.1)	0.65
	Women	163 (57.8)	115 (59.9)	
<b><u>Ocular factors by eye</u></b>				
SFCT (mean of the 2 eyes)	µm	208.5 (77.7)	N=193 202.9 (73.1)	0.43
AL (mean of the 2 eyes)	mm	23.5 (1.3)	N=80 23.4 (1.1)	0.41
IOP	At least one of the 2 eyes > 13 mmHg	191 (67.7)	122 (63.2)	0.31
IOP drops		31 (11.0)	18 (9.3)	0.56
Glaucoma	YES/NO	N=280 27 (9.6)	N=184 18 (9.8)	0.96
Lens status	At least one of the 2 eyes is Pseudophakic	N=267 153 (57.3)	N=184 117 (63.6)	0.18
AMD		N=270	N=184	0.27
	No AMD	168 (62.2)	113 (61.4)	
	Early	85 (31.5)	52 (28.3)	
	Late	17 (6.3)	19 (10.3)	
<b><u>Cardiovascular risk factors by subject</u></b>				
BMI		N=272	N=163	0.7
	< 25 kg/m <sup>2</sup>	123 (42.5)	79 (48.5)	
	[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	107 (39.3)	63 (38.7)	
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	42 (15.4)	21 (12.9)	
Smoking		N=278	N=191	0.08
	non smoker	190 (68.4)	116 (60.7)	
	< 20 pack-year	39 (14.0)	42 (22.0)	
	≥ 20 pack-year	49 (17.6)	33 (17.3)	
Diabetes	fasting blood glucose>7mmol/L or treatment for diabetes	N=242 27 (11.2)	N=158 21 (13.3)	0.52
High blood pressure	≥ 140 (systolic) and/or ≥ 90 (diastolic) mmHg	N=270 168 (62.2)	N=161 93 (57.8)	0.36
<b><u>Dyslipidemia</u></b>				
HDL	≥ 1.03 mmol/L - men	N=246	N=159	0.24
	≥ 1.29 mmol/L - women	202 (82.1)	123 (77.4)	
LDL	≥ 160 mg/dL	N=246 47 (19.1)	N=158 46 (29.1)	<b>0.02</b>
	Triglycerides	≥ 150 mg/dL	N=246 45 (18.3)	
Total cholesterol	≥ 150 mg/dL	N=246 197 (80.1)	N=159 135 (84.9)	0.22
<b><u>Treatments</u></b>				
<b><u>Blood pressure</u></b>				
Beta blockers	YES/NO	N=276 86 (31.2)	N=169 50 (29.6)	0.73
others	YES/NO	N=276 161 (58.3)	N=169 100 (59.2)	0.86
<b><u>Dyslipidemia</u></b>				
Statines	YES/NO	N=276 106 (38.4)	N=169 42 (24.9)	<b>0.003</b>
others	YES/NO	N=276 22 (8.0)	N=169 18 (10.7)	0.34

Quantitative variables are presented by mean (standard deviation) and qualitative variables are presented by n (%); SFCT: Sub-Foveal Choroidal thickness ; BMI: Body Mass Index ; HDL: High Density Lipoprotein ; LDL: Low Density Lipoprotein ; AL: Axial Length ; IOP: Intra Ocular Pressure ; AMD: Age related macular Degeneration; Bold text indicates statistical significance (p<0.05)

Table 2: Comparison at baseline and its evolution with time of factors associates with SFCT

		linear mixed models for estimating factors associated with SFCT and its mean change readjusted for time, time <sup>2</sup> , sex, sex*time, age, AL.			
threshold		baseline [CI95%]	p value	evolution with time [CI95%]	p value
<b>Main characteristics by patient</b>					
Age#		-4.66 [-7.12;-2.20]	<b>0.0002</b>	-0.12 [-0.43;0.19]	0.45
Sex#	women vs men	-19.09 [-35.78;-2.41]	<b>0.02</b>	2.41 [0.50;4.33]	<b>0.01</b>
<b>Ocular factors by eye</b>					
Axial length#	> 26 mm	-21.78 [-27.98;-15.58]	<b>&lt;0.0001</b>	0.59 [-0.20;1.38]	0.14
IOP	> 13 mmHg	-14.73 [-26.50; -2.95]	<b>0.01</b>	1.83 [-0.11; 3.77]	0.06
IOP drops		-17.67 [-43.68; 8.34]	0.18	-0.01 [-3.10; 3.09]	0.99
Glaucoma	YES/NO	-6.91 [-28.27; 14.46]	0.53	0.76 [-3.34; 4.86]	0.72
Pseudophakia	Pseudophakic/phakic	1.30 [-12.52; 15.11]	0.85	-0.86 [-2.86; 1.15]	0.4
Left eye vs Right eye		-7.09 [-13.77; -0.40]*	<b>0.04</b>	0.29 [-1.60; 2.18]	0.76
AMD					
	No AMD	reference	0.41	reference	0.89
	Early	-0.18 [-12.48; 12.13]		-0.17 [-2.44; 2.10]	
	Late	-18.96 [-47.42; 9.50]		-1.26 [-6.40; 3.88]	
<b>Cardiovascular risk factors by patient</b>					
BMI					
	< 25 kg/m <sup>2</sup>	reference	0.76	reference	0.99
	[25-30[ kg/m <sup>2</sup>	5.41[-13.34; 24.15]		-0.06 [-2.20; 2.09]	
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	-3.13 [-28.10; 21.84]		-0.004 [-2.88; 2.87]	
Smoking					
	non smoker	reference	0.28	reference	0.73
	< 20 pack-year	3.11 [-21.51; 27.73]		-0.51 [-3.37; 2.34]	
	≥ 20 pack-year	-17.21 [-40.49; 6.06]		0.82 [-1.89; 3.54]	
Diabetes	glucose > 7mmol/L or trea	-7.77 [-36.66; 21.12]	0.6	3.26 [0.07; 6.46]	<b>0.04</b>
High blood pressure (hypertension)	≥ 140 (systolic) and/or ≥ 90 (diastolic) mmHg	12.27 [-4.89; 29.43]	0.16	0.23 [-1.81; 2.26]	0.82
<b>Dyslipidemia</b>					
HDL	≥ 1.03 mmol/L - men; ≥1.29 mmol/L - women	-10.83 [-34.43; 12.78]	0.37	-2.09 [-4.78; 0.62]	0.13
LDL	≥ 160 mg/dL	15.00 [-8.04; 38.05]	0.2	0.28 [-2.33; 2.90]	0.83
Triglycerides	≥ 150 mg/dL	-5.81 [-29.30; 17.67]	0.63	0.08 [-2.48; 2.64]	0.95
Total cholesterol	≥150 mg/dL	-7.11 [-30.44; 16.22]	0.55	1.56 [-1.13; 4.24]	0.25
<b>Treatments</b>					
<b>For blood pressure</b>					
Beta blockers	YES/NO	16.92 [-1.11; 34.95]	0.07	-1.23 [-3.36; 0.89]	0.26
others blood pressure treatments	YES/NO	-0.90 [-15.99; 17.79]	0.92	1.41 [-0.54; 3.36]	0.16
<b>For dyslipidemia</b>					
Statines	YES/NO	6.20 [-11.35; 23.76]	0.49	0.78 [-1.24; 2.80]	0.45
others dyslipidemia treatments	YES/NO	7.81 [-23.05; 38.67]	0.62	-0.53 [-4.04; 2.98]	0.77

# those variables were adjusted except for themselves. Quantitative variable are presented by mean [standard deviation] and qualitative variables are presented by n (%); SFCT: Sub-Foveal Choroidal thickness ; BMI: Body Mass Index ; HDL: High Density Lipoprotein ; LDL: Low density Lipoprotein ; AL: Axial Length ; IOP: Intra Ocular Pressure ; AMD: Age related macular Degeneration; CI: Confidence interval; Bold text indicates statistical significance (p<0.05)

## V. SYNTHESE ET PERSPECTIVES

Notre étude a mis en évidence une diminution de l'épaisseur choroïdienne de 10,8 µm/an chez les sujets bordelais de plus de 77 ans. L'âge, le sexe masculin, la longueur axiale, la PIO et le côté droit étaient associés à une épaisseur choroïdienne sous fovéolaire (ECSF) plus importante au début de l'étude. En suivant les patients avec le temps, nous avons retrouvé un amincissement moins rapide chez les femmes et les patients diabétiques.

### 1. Comparaison avec la littérature et comparaison méthodologique

Cette étude a retrouvé une vitesse d'amincissement de l'ECSF plus importante que dans les séries déjà publiées [69]. Ceci pourrait être dû à l'âge avancé de notre population d'âge moyen de 82,3 ans, les études réalisées ayant inclus des patients en moyenne plus jeunes. Par ailleurs nos données ont été calculées de manière longitudinale, sur plusieurs suivis, alors que la plupart des études ont calculé la diminution de l'épaisseur choroïdienne par régression linéaire sur un examen unique par œil, à l'exception d'une étude en longitudinal avec un suivi moyen de 2,3 ans[49].

### 2. Biais de sélection

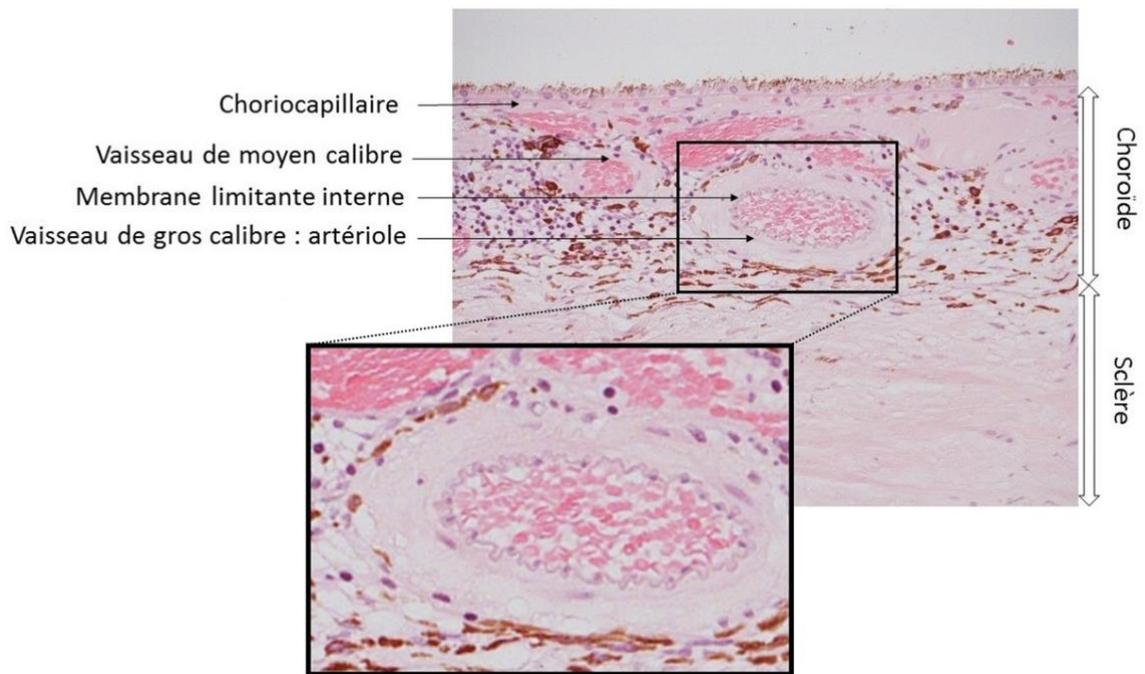
Les études ayant retrouvé des relations entre ECSF et un facteur de risque cardiovasculaire n'ont pas été menées en population générale mais sur des sujets présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire marqué, comme les patients en préopératoire de bypass gastrique ou les patients admis en soins intensifs cardiovasculaires. Les sujets de la cohorte ALIENOR sont issus de la population générale par tirage aléatoire sur des listes électorales et sont donc probablement en meilleure santé.

### 3. De la choroïdopathie histologique aux nouvelles technologies

L'athérosclérose est définie comme une maladie des vaisseaux de gros et moyens calibres avec des lésions se formant entre la média et l'intima, incluant des dépôts lipidiques et une réaction inflammatoire avec infiltration macrophagique [70]. L'artériosclérose rétinienne est reconnue. Elle bénéficie déjà d'une classification propre. Les lésions sont alors au niveau des « gros » vaisseaux rétiens[70]. On pourrait imaginer que la choroïde étant richement vascularisée l'artériosclérose choroïdienne serait présente voir même plus précoce. Or dans la choroïde, seuls les artérioles possèdent une membrane limitante interne et sont susceptibles de présenter des lésions spécifiques [8].

Ainsi les travaux histologiques retrouvent une hyalinisation de ces artérioles qui est un signe spécifique d'artériosclérose [9, 71]. Les autres signes supposés d'artériosclérose choroïdienne sont non spécifiques et partagés avec la choroïdopathie diabétique (altérations microvasculaires, perte de la choriocapillaire, engainements) et se situent alors dans les autres vaisseaux choroïdiens aussi. La choroïdopathie diabétique a des signes histologiques plus spécifiques comme les microanévrismes [72, 73].

Ainsi, Il y aurait des lésions non spécifiques de l'artériosclérose choroïdienne, et les atteintes spécifiques se situeraient sur les artérioles. Or, les artérioles choroïdiennes sont très postérieures et ont été peu accessibles à l'imagerie avant les progrès technologiques.



**Figure 12** : Coupe histologique choroïdienne montrant la position postérieure des artérioles. Remerciements au Pr Léger (CHU Bordeaux). *A noter que la rétine est décollée sur cette coupe, donc non visible. On remarque que seule l'artériole présente une membrane limitante interne, colorée en violet et ondulée alors que les autres vaisseaux choroïdiens n'en possèdent pas.*

#### 4. Analyse qualitative

Il y aurait des liens entre les lésions artériosclérotiques choroïdiennes et les lésions artériosclérotiques cérébrales sur des travaux d'autopsies [9], ce qui conforterait l'idée de la choroïde comme biomarqueur vasculaire, mais probablement dans une analyse qualitative.

Nous avons analysé la choroïde sur un paramètre global, son épaisseur, sans distinguer les différentes couches. Une analyse par sous-couche en SS-OCT, dans un petit échantillon de patients sains, retrouvait une diminution harmonieuse avec l'âge, c'est à dire dans toutes les couches de la choroïde [74]. Dans des yeux pathologiques, en présence de certaines maladies comme une atrophie géographique ou un diabète, la choriocapillaire est en effet touchée majoritairement structurellement, avec des changements tels que la perte de cellules endothéliales, la perte de la choriocapillaire, et l'apparition de tortuosité veineuse. L'ECSF globale ne varie pas beaucoup en quantité alors que la choroïde a subi des changements structurels importants [75, 76]. Il est rapporté que la couche des vaisseaux de moyen calibre subit des changements dans une moindre mesure, et que la couche des vaisseaux de gros calibre reste longtemps indemne [77, 78].

Par ailleurs, il a été montré que dans certaines situations, comme de manière physiologique en fonction du rythme circadien [18] ainsi que dans le cadre pathologique comme les poussées inflammatoires de Vogt-Koyonagi-Harada [79], les variations à court terme de l'épaisseur choroïdienne étaient en relation avec l'augmentation de l'épaisseur de la lumière des vaisseaux, sans que la partie stromale ne paraisse modifiée. Cependant, certains articles ont montré qu'avec le vieillissement la proportion stromale et vasculaire ne variait pas [80, 81]. Un outil permettant d'analyser séparément stroma et partie vasculaire de la choroïde nous permettrait une analyse plus fine.

Certains auteurs ont décrit une binarisation des images OCT afin de séparer par traitement d'images la partie stromale de la partie vasculaire [82]. Cette méthode manuelle est non consensuelle pour l'instant, mais on peut imaginer une fonction automatique dans le programme de l'OCT permettant le suivi d'un ratio aire stromale/aire intra luminale, permettant d'approximer la part vasculaire. Cette approximation de la part vasculaire pourrait peut-être être faite avec les données de l'OCT-Angiographie.

#### 5. OCT-angiographie, Swept-source-OCT et perspectives

Hormis nos résultats significatifs sur le diabète, nous ne retrouvons pas de résultat significatif entre l'ECSF et les facteurs de risque cardiovasculaires. Ces résultats sont à modérer car nous avons un petit échantillon et une cohorte de participants de population générale en bonne santé, et âgés. D'autres limites proviennent de la technologie utilisée. Des progrès dans l'imagerie rétinienne et choroïdienne ont émergé depuis le début de l'inclusion en 2011. L'acquisition des images se fait de manière plus rapide et précise en particulier avec le SS-OCT et l'OCT-angiographie (OCT-A) (Figure 12). Les reconstructions permettent une meilleure visualisation des vaisseaux choroïdiens.

L'OCT-A permet la visualisation des vaisseaux sans injection de colorant. Il visualise le mouvement des érythrocytes au sein des vaisseaux en étudiant la décorrélation du signal sur plusieurs coupes OCT consécutives. Les éléments corrélés sont considérés immobiles et les éléments décorrélés sont considérés en mouvement. L'OCT-A est un outil séduisant mais discuté pour l'évaluation choroïdienne. La profondeur atténue le signal. Le flux sanguin intra-choroïdien ne serait pas assez rapide dans tous les vaisseaux pour avoir un signal de décorrélation assez fort et donc on surévaluerait la partie stromale [83]. Les progrès dans ce domaine nous permettront peut-être d'affiner notre vision de la circulation choroïdienne.

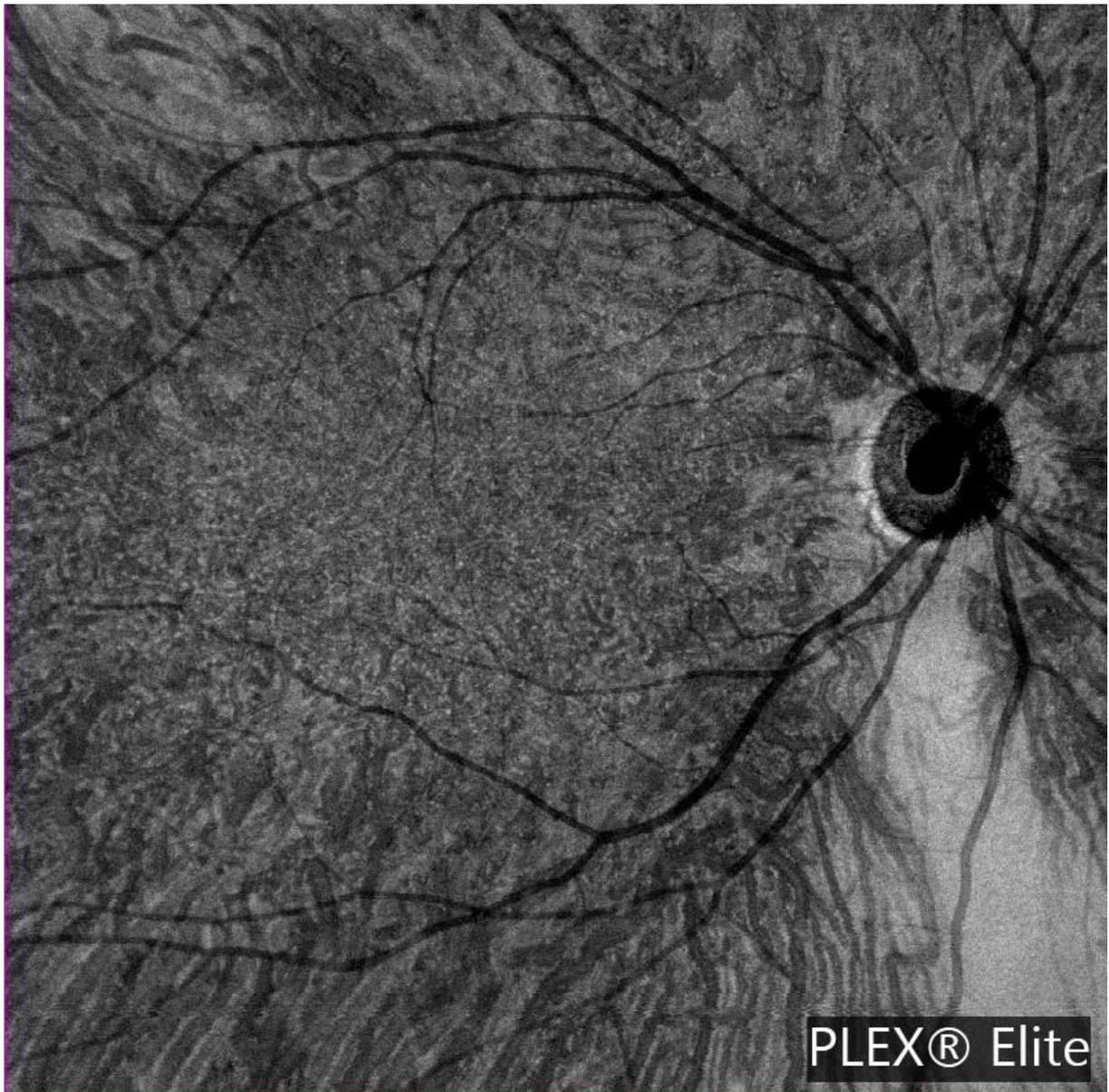


Figure 13 : Reconstruction 2D centrée sur la choroïde d'un SS-OCT avec visualisation des vaisseaux choroïdiens (à noter les projections des gros vaisseaux rétiniens). Plex® Elite (CHU Bordeaux)

Par ailleurs, notre mesure est uniquement sous-fovéolaire. Un mapping avec volumétrie choroïdienne maculaire nous donnerait plus d'information car, au vu de la régulation du flux, il se pourrait que la région sous-fovéolaire soit épargnée plus longtemps que les autres zones [16, 35].

## 6. Asymétrie

Notre étude trouve une épaisseur choroïdienne plus épaisse à droite qu'à gauche, et la confrontation aux données de la littérature est discutée dans l'article ci-dessus. La prévalence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques du côté gauche a soulevé la question de l'asymétrie dans les maladies neuro-vasculaires [84, 85]. En effet, la distribution des vaisseaux du cou pourrait entraîner une théorique asymétrie de flux qui n'est pas reportée de manière constante dans la littérature. Cependant, une étude a montré que la taille des plaques athérosclérotiques et leur composition ne

sont pas symétriques ; on observerait une vulnérabilité à gauche [86]. Nos résultats préliminaires n'ont pas montré de corrélation entre les données d'échographie carotidienne (existence de plaque, épaisseur intima média) et l'ECSF. L'hypothétique asymétrie carotidienne ne semble donc pas expliquer l'asymétrie choroïdienne

## 7. Conclusion

Pour la première fois nous avons montré que l'ECSF diminuait moins vite chez les femmes que chez les hommes dans un échantillon de population âgé de plus de 77 ans. Une PIO supérieure à la moyenne, le sexe féminin, et une grande longueur axiale étaient associés à une ECSF moins importante au début du suivi. Elle ne retrouve pas de lien avec les autres facteurs oculaires (présence de glaucome, de dégénérescence maculaire liée à l'âge, statut cristallinien). Nos résultats sur l'évolution de l'ECSF chez le diabétique enrichissent la bibliographie déjà vaste mais qui ne parvient pas à une conclusion univoque. Cette étude ne retrouve pas de lien entre les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, surpoids, obésité, tabagisme, traitements anti hypertenseurs et traitements de la dyslipidémie) et l'ECSF. De nouvelles études sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé*. WHO. 2015 2015; Available from: <https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/>.
2. World Health Organization. *Cardiovascular diseases*. 2017 27 march 2019]; Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. Collins, D.R., et al., *Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews*. BMJ Open, 2017. **7**(3): p. e013650.
4. Tralhao, A., et al., *Accuracy of Pooled-Cohort Equation and SCORE cardiovascular risk calculators to identify individuals with high coronary atherosclerotic burden - implications for statin treatment*. Coron Artery Dis, 2016. **27**(7): p. 573-9.
5. McClintic, B.R., et al., *The relationship between retinal microvascular abnormalities and coronary heart disease: a review*. Am J Med, 2010. **123**(4): p. 374.e1-7.
6. Cheung, C.Y., et al., *Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study*. Stroke, 2013. **44**(9): p. 2402-8.
7. Newman, A., N. Andrew, and R. Casson, *Review of the association between retinal microvascular characteristics and eye disease*. Clin Exp Ophthalmol, 2018. **46**(5): p. 531-552.
8. Nickla, D.L. and J. Wallman, *The multifunctional choroid*. Prog Retin Eye Res, 2010. **29**(2): p. 144-68.
9. Patwardhan, J.R., et al., *Comparative histopathological study of arteriosclerosis of the retina, the brain and the circle of Willis*. J All India Ophthalmol Soc, 1970. **18**(4): p. 155-61.
10. *Site de la chirurgie vasculaire et endovasculaire de langue française*. [cited march 2018 marche 2018]; Available from: <http://www.vasculaire.com/>.
11. IMAIOS. *Anatomie de l'oeil*. 2019; Available from: <https://www.imaios.com/fr/e-Anatomy/Structures-anatomiques/Artere-ophtalmique>.
12. Bron, A. and A.L. Francoz, *GPAO dans le monde*. Rapport de la SFO. Paris: Elsevier Masson, 2014: p. 13-21.
13. *IMAIOS site d'e-Anatomie*. 2018]; Available from: <https://www.imaios.com/fr>.
14. Sous l'égide de la SFO Coordonné et traduit par Bahram Bodaghi, C.C.-G., Marie-Noëlle Delyfer, Laurent Kodjikian, Ahmed Zayani, *Rétine et vitré BCSC cours de sciences fondamentales et cliniques*. 2015-2016: Elsevier.
15. Mrejen, S. and R.F. Spaide, *Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond*. Surv Ophthalmol, 2013. **58**(5): p. 387-429.
16. Reiner, A., et al., *Neural control of choroidal blood flow*. Prog Retin Eye Res, 2018. **64**: p. 96-130.
17. Tan, C.S., et al., *Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(1): p. 261-6.
18. Kinoshita, T., et al., *Diurnal variations in luminal and stromal areas of choroid in normal eyes*. Br J Ophthalmol, 2017. **101**(3): p. 360-364.
19. Heindl, L.M., et al., *Sufficient Evidence for Lymphatics in the Developing and Adult Human Choroid?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(11): p. 6709-10.
20. Wostyn, P., et al., *The Glymphatic Hypothesis of Glaucoma: A Unifying Concept Incorporating Vascular, Biomechanical, and Biochemical Aspects of the Disease*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 5123148.
21. Wostyn, P., et al., *The Glymphatic System: A New Player in Ocular Diseases?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016. **57**(13): p. 5426-5427.
22. Denniston, A.K. and P.A. Keane, *Paravascular Pathways in the Eye: Is There an 'Ocular Glymphatic System'?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(6): p. 3955-6.

23. Quizlet Retina Quizz. [cited 2019; Available from: <https://quizlet.com/fr-fr>.
24. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2008. **146**(4): p. 496-500.
25. Maksim Shapiro, M. *Website of education and information resource, on topics related to vascular anatomy and pathology of brain, neck, and spine.*; Available from: neuroangio.org.
26. Wei, W.B., et al., *Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study*. Ophthalmology, 2013. **120**(1): p. 175-80.
27. Barteselli, G., et al., *Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis*. Ophthalmology, 2012. **119**(12): p. 2572-8.
28. Li, X.Q., M. Larsen, and I.C. Munch, *Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(11): p. 8438-41.
29. Tuncer, I., et al., *Choroidal thickness in relation to sex, age, refractive error, and axial length in healthy Turkish subjects*. Int Ophthalmol, 2015. **35**(3): p. 403-10.
30. Jin, P., et al., *LONGITUDINAL CHANGES IN CHOROIDAL AND RETINAL THICKNESSES IN CHILDREN WITH MYOPIC SHIFT*. Retina, 2018.
31. Ohsugi, E., et al., *Changes in choroidal thickness in healthy pediatric individuals: a longitudinal study*. Int J Ophthalmol, 2018. **11**(7): p. 1179-1184.
32. Chen, W., et al., *Macular choroidal thickness in highly myopic women during pregnancy and postpartum: a longitudinal study*. BMC Pregnancy Childbirth, 2018. **18**(1): p. 220.
33. Lee, J.W., et al., *Macular Choroidal Thickness and Volume Measured by Swept-source Optical Coherence Tomography in Healthy Korean Children*. Korean J Ophthalmol, 2016. **30**(1): p. 32-9.
34. Al-Haddad, C., et al., *Interocular symmetry in macular choroidal thickness in children*. J Ophthalmol, 2014. **2014**: p. 472391.
35. Akahori, T., et al., *Changes in Choroidal Blood Flow and Morphology in Response to Increase in Intraocular Pressure*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(12): p. 5076-5085.
36. Lin, Z., et al., *Analysis of choroidal thickness in ocular hypertensive patients using enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Lasers Med Sci, 2018. **33**(1): p. 111-121.
37. Zhang, Z., et al., *Choroidal Thickness and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis and Systematic Review*. J Glaucoma, 2016. **25**(5): p. e446-54.
38. Zhang, X., et al., *Choroidal physiology and primary angle closure disease*. Surv Ophthalmol, 2015. **60**(6): p. 547-56.
39. Chen, F.K., et al., *Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(2): p. 975-85.
40. Ruiz-Medrano, J., et al., *ASYMMETRY IN MACULAR CHOROIDAL THICKNESS PROFILE BETWEEN BOTH EYES IN A HEALTHY POPULATION MEASURED BY SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY*. Retina, 2015. **35**(10): p. 2067-73.
41. Orduna, E., et al., *Interocular Symmetry of Choroidal Thickness and Volume in Healthy Eyes on Optical Coherence Tomography*. Ophthalmic Res, 2018. **59**(2): p. 81-87.
42. Ibrahim, A.M., et al., *Changes in Choroidal Thickness after Cataract Surgery*. Semin Ophthalmol, 2018. **33**(5): p. 664-670.
43. Yilmaz, T., et al., *Long-Term Changes in Subfoveal Choroidal Thickness After Cataract Surgery*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 1566-70.
44. Fleissig, E., et al., *CHANGES IN CHOROIDAL THICKNESS IN CLINICALLY SIGNIFICANT PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA*. Retina, 2018. **38**(8): p. 1629-1635.
45. Adhi, M., et al., *Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography*. Retina, 2014. **34**(2): p. 306-12.
46. Govetto, A., et al., *Choroidal thickness in non-neovascular versus neovascular age-related macular degeneration: a fellow eye comparative study*. Br J Ophthalmol, 2017. **101**(6): p. 764-769.

47. Spaide, R.F., *DISEASE EXPRESSION IN NONEXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION VARIES WITH CHOROIDAL THICKNESS*. *Retina*, 2018. **38**(4): p. 708-716.
48. Ahn, S.M., et al., *Retinal vascular flow and choroidal thickness in eyes with early age-related macular degeneration with reticular pseudodrusen*. *BMC Ophthalmol*, 2018. **18**(1): p. 184.
49. Yun, C., et al., *Ocular Perfusion Pressure and Choroidal Thickness in Early Age-Related Macular Degeneration Patients With Reticular Pseudodrusen*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016. **57**(15): p. 6604-6609.
50. Tamaki, Y., et al., *Acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina*. *Ophthalmology*, 1999. **106**(3): p. 564-9.
51. El-Shazly, A.A.E., et al., *EFFECT OF SMOKING ON MACULAR FUNCTION AND STRUCTURE IN ACTIVE SMOKERS VERSUS PASSIVE SMOKERS*. *Retina*, 2018. **38**(5): p. 1031-1040.
52. Gattoussi, S., et al., *CHOROIDAL THICKNESS, VASCULAR FACTORS, AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: The ALIENOR Study*. *Retina*, 2019. **39**(1): p. 34-43.
53. Alwassia, A.A., et al., *Exercise-induced acute changes in systolic blood pressure do not alter choroidal thickness as measured by a portable spectral-domain optical coherence tomography device*. *Retina*, 2013. **33**(1): p. 160-5.
54. Ahn, S.J., S.J. Woo, and K.H. Park, *Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014. **55**(12): p. 7775-85.
55. Akay, F., et al., *Choroidal thickness in systemic arterial hypertension*. *Eur J Ophthalmol*, 2016. **26**(2): p. 152-7.
56. Dogan, B., et al., *The retinal nerve fiber layer, choroidal thickness, and central macular thickness in morbid obesity: an evaluation using spectral-domain optical coherence tomography*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016. **20**(5): p. 886-91.
57. Ersan, I., et al., *Noninvasive assessment of the retina and the choroid using enhanced-depth imaging optical coherence tomography shows microvascular impairments in childhood obesity*. *J aapos*, 2016. **20**(1): p. 58-62.
58. Yumusak, E., et al., *Choroidal thickness in obese women*. *BMC Ophthalmol*, 2016. **16**(1): p. 48.
59. Salazar, J.J., et al., *Alterations in the choroid in hypercholesterolemic rabbits: reversibility after normalization of cholesterol levels*. *Exp Eye Res*, 2007. **84**(3): p. 412-22.
60. Wong, I.Y., et al., *Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography*. *Retina*, 2013. **33**(2): p. 423-8.
61. Rewbury, R., et al., *Subfoveal choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular oedema*. *Eye (Lond)*, 2016. **30**(12): p. 1568-1572.
62. Esmaeelpour, M., et al., *Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(8): p. 5311-6.
63. Vujosevic, S., et al., *Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients*. *Retina*, 2012. **32**(9): p. 1781-90.
64. Sheth, J.U., et al., *CHARACTERIZATION OF MACULAR CHOROIDAL THICKNESS IN ISCHEMIC AND NONISCHEMIC DIABETIC MACULOPATHY*. *Retina*, 2017. **37**(3): p. 522-528.
65. Zhang, Z., et al., *Changes in Choroidal Thickness After Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: A 12-Week Longitudinal Study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015. **56**(4): p. 2631-8.
66. Nourinia, R., et al., *CHANGES IN CENTRAL CHOROIDAL THICKNESS AFTER TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA WITH INTRAVITREAL BEVACIZUMAB CORRELATION WITH CENTRAL MACULAR THICKNESS AND BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY*. *Retina*, 2018. **38**(5): p. 970-975.
67. Delcourt, C., et al., *Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study*. *J Nutr Health Aging*, 2010. **14**(10): p. 854-61.
68. *Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population*. *Neuroepidemiology*, 2003. **22**(6): p. 316-25.

69. Tan, K.A., et al., *State of science: Choroidal thickness and systemic health*. *Surv Ophthalmol*, 2016. **61**(5): p. 566-81.
70. Pournaras Constantin, J., *Pathologies vasculaires oculaires*. Rapport SFO, édition Elsevier Masson, 2008. **22**: p. 601-70.
71. Nakashizuka, H., et al., *Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. **49**(11): p. 4729-37.
72. Cao, J., et al., *Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes*. *Arch Ophthalmol*, 1998. **116**(5): p. 589-97.
73. Hidayat, A.A. and B.S. Fine, *Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases*. *Ophthalmology*, 1985. **92**(4): p. 512-22.
74. Wakatsuki, Y., et al., *Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes*. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0144156.
75. Chirco, K.R., et al., *Structural and molecular changes in the aging choroid: implications for age-related macular degeneration*. *Eye (Lond)*, 2017. **31**(1): p. 10-25.
76. Nesper, P.L., G.A. Luttly, and A.A. Fawzi, *RESIDUAL CHOROIDAL VESSELS IN ATROPHY CAN MASQUERADE AS CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: Introducing a Clinical and Software Approach*. *Retina*, 2018. **38**(7): p. 1289-1300.
77. Adhi, M., et al., *Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography*. *JAMA Ophthalmol*, 2013. **131**(10): p. 1267-74.
78. Lains, I., et al., *CHOROIDAL THICKNESS IN DIABETIC RETINOPATHY ASSESSED WITH SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY*. *Retina*, 2018. **38**(1): p. 173-182.
79. Agrawal, R., et al., *Choroidal Vascularity Index in Vogt-Koyanagi-Harada Disease: An EDI-OCT Derived Tool for Monitoring Disease Progression*. *Transl Vis Sci Technol*, 2016. **5**(4): p. 7.
80. Wei, X., et al., *CHOROIDAL VASCULARITY INDEX: A Novel Optical Coherence Tomography Based Parameter in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration*. *Retina*, 2017. **37**(6): p. 1120-1125.
81. Wei, X., et al., *Comparison of Choroidal Vascularity Markers on Optical Coherence Tomography Using Two-Image Binarization Techniques*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018. **59**(3): p. 1206-1211.
82. Agrawal, R., et al., *Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 21090.
83. Hendargo, H.C., et al., *Doppler velocity detection limitations in spectrometer-based versus swept-source optical coherence tomography*. *Biomed Opt Express*, 2011. **2**(8): p. 2175-88.
84. Hofman, A., et al., *The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update*. *Eur J Epidemiol*, 2015. **30**, p691(8): p. 661-708.
85. Rodriguez Hernandez, S.A., et al., *Is there a side predilection for cerebrovascular disease? Hypertension*, 2003. **42**(1): p. 56-60.
86. Selwaness, M., et al., *Atherosclerotic plaque in the left carotid artery is more vulnerable than in the right*. *Stroke*, 2014. **45**(11): p. 3226-30.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**Sub-foveal choroidal thickness evolution measured with EDI-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the ALIENOR STUDY**

**Importance:** Sub-foveal choroidal thickness (SFCT) evolution over time in the elderly is poorly known, its correlation with ocular factors cardiovascular risks factors is debated.

**Purpose:** To assess normative data of SFCT evolution in French elderly subjects and to determine the factors influencing its rate of change, such as ocular and cardiovascular factors.

**Design and settings:** Population-based longitudinal study: the ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study since 2009. Regarding this paper, collected data ranged from February 2011 to May 2017 during three different exams. Mean follow up duration was 3.6 years (SD: 0.98).

**Subjects and Methods:** a detailed ophthalmic examination including EDI-OCT (enhanced depth Imaging-Optical coherence tomography) were obtained in 282 subjects who were aged 77 years or older. Participants were included if they attended at least 2 of the 3 exams in order to estimate a rate of evolution. Mixed linear models with random effect were used to evaluate the associations of SFCT with age, sex, ocular parameters and vascular risk factors, and its evolution over time.

**Results:** Mean age of the subjects was 82.3 years (SD: 3.3). Mean SFCT at baseline was 208.5  $\mu\text{m}$  (SD: 77.7) ranging from 17 to 457  $\mu\text{m}$ . SFCT decreased by 10.8  $\mu\text{m}$  per year ( $p < 0.0001$ ). Each variable and model were adjusted for age, time, time<sup>2</sup>, sex, sex\*time, and Axial length (AL). At baseline SFCT was significantly thinner in older subjects (-4.6  $\mu\text{m}/\text{year}$  of age 95%CI [-7.12; -2.20]), in women (-19.09  $\mu\text{m}$  95% Confidence Interval (CI) [-35.78; -2.41]), , with axial length (AL) > 26 mm (-21.8  $\mu\text{m}$  CI [-27.98; -15.58]), with Intra-Ocular Pressure (IOP) superior to the median (-14.73  $\mu\text{m}/\text{mmHg}$ ; CI [-26.5; -2.95]), and in left eye (-7.09  $\mu\text{m}$ ; CI [-13.77; -0.40]). Evolution over time showed significantly decreased thinning for women (+2.41  $\mu\text{m}/\text{year}$  95%CI [0.50; 4.33]), and for participants with diabetes (+3.26  $\mu\text{m}/\text{year}$ ; CI [0.07; 6.46]), but there was not significantly associated with others factors. In the final stepwise backwards linear mixed model, only diabetes was significantly associated with evolution over time of SFCT (3.27  $\mu\text{m}/\text{year}$ ; 95%CI [0.07; 6.47],  $p = 0.045$ ).

**Conclusion and relevance:** In this cohort of elderly, mean SFCT decreased over time and tend to reach a plateau. SFCT was significantly negatively associated with age, in women, with high AL, high IOP, left side at baseline. The rate of evolution of choroidal thickness was associated with women positively, and diabetes positively but was not associated with others ocular or cardiovascular factors. Others studies are needed to confirm those results.

**Discipline:** Ophtalmology

**Key words:** Sub foveal choroidal thickness, choroidal thickness, epidemiologic study, elderly subjects, eye aging, general population, population based study, cardiovascular risk factors, risk factors, evolution, rate of change.

UFR des sciences médicales

Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex