



HAL
open science

Association des paramètres vasculaires rétiniens avec le glaucome à angle ouvert et l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires dans une population âgée: l'étude ALIENOR

Guillaume Morange

► To cite this version:

Guillaume Morange. Association des paramètres vasculaires rétiniens avec le glaucome à angle ouvert et l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires dans une population âgée: l'étude ALIENOR. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411841

HAL Id: dumas-03411841

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411841v1>

Submitted on 2 Nov 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3272

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par MORANGE Guillaume

Né le 10 novembre 1993 à Limoges

Le mardi 19 octobre 2021

**ASSOCIATION BETWEEN RETINAL VASCULAR PARAMETERS WITH OPEN
ANGLE GLAUCOMA AND RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN AN
ELDERLY POPULATION : THE ALIENOR STUDY**

Sous la direction de : Monsieur le Professeur Cédric Schweitzer
Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik
Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer
Monsieur le Professeur David Touboul
Madame le Docteur Cécile Delcourt
Monsieur le Professeur Cédric Schweitzer

Président
Jury
Jury
Jury
Directeur de thèse

Remerciements

Aux membres du jury,

Au président du jury, **Monsieur le Professeur Korobelnik**, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail et de présider mon jury. Vos connaissances tant médicales que chirurgicales ainsi que vos décisions prises avec discernement dans l'intérêt des patients sont pour moi un exemple. Soyez assuré de mon plus grand respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Cédric Schweitzer**, je vous remercie pour votre soutien durant tout ce travail de thèse malgré les nombreux sujets épuisés. Votre rigueur professionnelle et votre investissement dans la formation sont exemplaires. Je suis fier et honoré de poursuivre mon cursus et d'ouvrir une nouvelle page de ma vie professionnelle à vos côtés.

Au rapporteur de cette thèse, **Monsieur le Professeur Alain Bron**, merci d'avoir accepté de rapporter ce travail. C'est un grand honneur pour moi de bénéficier de votre expertise dans le domaine du glaucome.

A **Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer**, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour les semestres passés à vos côtés et les connaissances que vous m'avez transmises. Le dévouement dont vous faites preuve pour préserver l'avenir des internes est admirable. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A **Monsieur le Professeur David Touboul**, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir aidé à parfaire mes connaissances dans le domaine de la cornée. Merci pour votre humour et votre bienveillance.

A **Madame le Docteur Cécile Delcourt**, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci pour votre disponibilité tout au long de l'avancée de ce projet.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIERES.....	3
INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
ARTICLE	9
ABSTRACT	9
MANUSCRIPT.....	10
MATERIEL AND METHODS.....	12
RESULTS	16
DISCUSSION	18
REFERENCES.....	22
TABLES.....	26
FIGURES.....	30
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	32
ANNEXES.....	34
ANNEXE 1 : VASCULARISATION DE LA TETE DU NERF OPTIQUE ET DE LA RETINE	34
ANNEXE 2 : FACTEURS VASCULAIRES DE LA NEUROPATHIE OPTIQUE GLAUCOMATEUSE.....	38
ANNEXE 3 : RECAPITULATIF DES DONNEES DESCRIPTIVES SUR L'ASSOCIATION DES PARAMETRES VASCULAIRES RETINIENS AVEC LE GLAUCOME ET L'ÉPAISSEUR DES FIBRES NERVEUSES RETINIENNES PARAPAPILLAIRES	41
ANNEXE 4 : RECAPITULATIF DES DONNEES DESCRIPTIVES SUR L'ASSOCIATION DES PARAMETRES VASCULAIRES RETINIENS AVEC LES PATHOLOGIES GENERALES MESURES AVEC LE LOGICIEL SIVA	43
RÉFÉRENCES	44
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	48

Index des tableaux et figures

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND OPHTHALMOLOGICAL CHARACTERISTICS BETWEEN INCLUDED AND NON-INCLUDED PARTICIPANTS	26
TABLE 2 - DEMOGRAPHICAL AND OPHTHALMOLOGICAL CHARACTERISTICS BETWEEN THE GLAUCOMA GROUP AND THE NON-GLAUCOMA GROUP	27
TABLE 3 - ASSOCIATIONS OF RETINAL VASCULAR CALIBER, VASCULAR TORTUOSITY AND FRACTAL DIMENSION WITH GLAUCOMA ...	28
TABLE 4 - ASSOCIATIONS OF RETINAL VASCULAR CALIBER, RETINAL VASCULAR TORTUOSITY, AND FRACTAL DIMENSION WITH RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS	29
FIGURE 1 - RETINAL FUNDUS PHOTOGRAPH ASSESSED QUANTITATIVELY WITH SIVA VERSION 1.0.	30
FIGURE 2 - FLOW CHART OF STUDY PARTICIPANTS	31
FIGURE A : SCHEMA DE LA VASCULARISATION DE L'ORBITE ET DE L'ŒIL. FIGURE EXTRAITE DE LE GPAO, RAPPORT 2014 DE LA SOCIETE FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE (2014).....	34
FIGURE B : SCHEMA DE LA VASCULARISATION ARTERIELLE DE LA TÊTE DU NERF OPTIQUE. FIGURE EXTRAITE DE LE GPAO, RAPPORT 2014 DE LA SOCIETE FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE (2014)	36
FIGURE C : SCHEMA DU DRAINAGE VEINEUX DE LA TÊTE DU NERF OPTIQUE. FIGURE EXTRAITE DE LE GPAO, RAPPORT 2014 DE LA SOCIETE FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE (2014)	36
FIGURE D : LES FACTEURS VASCULAIRES DU GLAUCOME. FIGURE EXTRAITE DE LE GPAO, RAPPORT 2014 DE LA SOCIETE FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE (2014)	39
TABLEAU A - RECAPITULATIF DES DONNÉES DESCRIPTIVES SUR L'ASSOCIATION DES PARAMÈTRES VASCULAIRES RÉTINIENS AVEC LE GLAUCOME ET L'ÉPAISSEUR DES FIBRES NERVEUSES RÉTINIENNES PARAPAPILLAIRES	41
TABLEAU B - RECAPITULATIF DES DONNÉES DESCRIPTIVES SUR L'ASSOCIATION DES PARAMÈTRES VASCULAIRES RÉTINIENS AVEC LES PATHOLOGIES GÉNÉRALES MESURÉES AVEC LE LOGICIEL SIVA	43

Liste des abréviations

3C : Three-City

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

dB : Décibel

GPN : Glaucome à Pression Normal

HTA : Hypertension

IC : Intervalle de Confiance

IOP : Intraocular Pressure

Kg : Kilogramme

MD : Mean Deviation

mmHg : Millimètre de Mercure

mmol : Millimole

OAG : Open Angle Glaucoma

OHTS : Ocular Hypertension Treatment Study

PIO : Pression Intra-Oculaire

RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer

RNFLT : Retinal Nerve Fiber Layer Thickness

SD : Standard Deviation

SD-OCT : Spectral Domain Optical Coherence Tomography

SIVA : Singapore "I" Vessel Assessment

VCDR : Vertical Cup/Disc Ratio

µm : Micromètre

Introduction

Les glaucomes sont des neuropathies optiques progressives chroniques caractérisées par des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et de la couche des fibres optiques de la rétine, en l'absence d'autre maladie oculaire ou d'anomalie morphologique. Une perte progressive des cellules ganglionnaires de la rétine et une dégradation progressive du champs visuel sont associées à ces anomalies, pouvant aboutir in fine à la cécité(1).

Le glaucome est la première cause de déficience visuelle et de cécité irréversible au monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le glaucome serait responsable de 3.6 millions de cas de cécité à travers le monde en 2020(2). Il s'agit d'un véritable enjeu de santé visuelle puisque, selon les dernières projections, le glaucome pourrait concerner plus de 110 millions de personnes en 2040(3).

Sur le plan physiopathologique, les différents mécanismes conduisant à l'apparition et à la progression de la pathologie glaucomateuse sont imparfaitement connus mais plusieurs facteurs de risques ont pu être identifiés. L'hypertonie oculaire est le facteur de risque le plus important et le seul dont le traitement a montré son efficacité pour diminuer le risque de développer un glaucome et limiter sa progression(4).

Cependant, de nombreux patients ont une neuropathie évolutive malgré un bon contrôle de la pression intra-oculaire(5-7). D'autres mécanismes semblent donc impliqués dans la progression de la neuropathie optique glaucomateuse indépendamment ou en addition avec la pression intra-oculaire. Récemment, plusieurs facteurs de risques ont pu être mis en évidence, comme l'implication de facteurs génétiques, inflammatoires, immunologiques et/ou vasculaires(1).

En raison de l'anatomie du nerf optique et de la rétine, les facteurs vasculaires semblent occuper une place importante dans la pathogénie du glaucome, et une modification des apports sanguins au niveau de la tête du nerf optique est susceptible de participer au développement et à la progression de la neuropathie optique(8,9). Une hypoperfusion du nerf optique et des cellules ganglionnaires rétiniennes, qu'elle soit intermittente ou permanente, entraînerait une diminution d'apport de facteurs neurotrophiques, des anomalies du couplage neurovasculaire, et une apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes, qui favoriserait ainsi la progression de la neuropathie optique glaucomateuse(10). Cette « théorie vasculaire » du glaucome

semble donc participer de manière importante à la pathologie et pourrait être l'un des mécanismes principaux dans le glaucome à pression normale(11,12). L'association de celui-ci avec la migraine, le syndrome de Raynaud ou encore le syndrome vasospastique va également dans ce sens(13,14). Cependant, le rôle exact de l'ischémie-hypoxie reste incertain dans la physiopathologie du glaucome, car difficile à explorer cliniquement et expérimentalement.

La modification des paramètres vasculaires rétiniens peut être le signal de l'existence actuelle ou future de pathologies systémiques telles que le diabète, l'hypertension artérielle ou l'athérosclérose(15–17). L'étude de la vascularisation rétinienne et de ses modifications avec des pathologies générales est ancienne et connue. Ce n'est que plus récemment que l'on s'est intéressé à l'analyse du flux sanguin oculaire et de sa relation avec le glaucome grâce au développement de différentes méthodes de mesure (échographie doppler, angiographie à la fluorescéine, OCT-Angiographie, etc)(18–20). Les particularités anatomiques de l'œil permettent la visualisation et l'analyse de la vascularisation rétinienne via des rétino-graphies couleur du fond d'œil, ce qui a permis l'avènement de nouveaux systèmes d'analyses. Initialement, l'absence de protocole de mesure standardisé ne permettait pas l'étude objective de la vascularisation rétinienne. Ce n'est qu'à partir des années 2000 qu'ont été développés des logiciels « semi-automatiques » de mesure des paramètres vasculaires rétiniens facilitant la standardisation de ces procédures(21). Le Singapore « I » Vessel Assessment (SIVA) est l'un de ces logiciels, permettant une mesure in vivo précise et reproductible des modifications de l'architecture vasculaire rétinienne(22).

Le glaucome est une pathologie ophtalmologique dont l'incidence augmente avec l'âge. Pour mieux comprendre la maladie il convient de l'étudier au sein d'une population générale représentative d'une population âgée. L'étude ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) est une cohorte épidémiologique qui a pour but de déterminer l'incidence des différentes pathologies oculaires liées à l'âge avec les facteurs nutritionnels, démographiques ou environnementaux en population générale âgée. Elle s'appuie sur une cohorte existante : l'étude des 3 Cités (3C), dont l'objectif initial est l'étude des facteurs vasculaires de la démence. L'étude 3C a inclus 9 294 personnes de plus de 65 ans dans 3 villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier). Les sujets ont été recrutés, en 1999-2001, à partir des listes électorales et sont suivis depuis, environ tous les deux ans. Au cours du 3^{ème} suivi de l'étude 3C, un examen ophtalmologique a été proposé aux participants et ceux qui ont accepté ont constitué la cohorte de l'étude ALIENOR(23).

Chez ces sujets, l'étude de la microcirculation rétinienne est possible via des examens non invasifs grâce au développement des logiciels semi-automatiques de mesure. En outre, d'autres paramètres cardiovasculaires et métaboliques sont systématiquement recueillis dans la cohorte ALIENOR, ce qui permet une analyse exhaustive de l'association de ces paramètres avec le glaucome ainsi que leurs interactions. La connaissance des paramètres vasculaires normaux en fonction de l'anatomie rétinienne et du nerf optique ainsi que leurs variations pathologiques pourraient être utiles pour détecter précocement ses atteintes et éclaircir la connaissance de la physiopathologie du glaucome. De plus, la description de tels biomarqueurs, associés de façon indépendante au glaucome, pourrait s'avérer utile dans le contexte du développement de nouveaux algorithmes de dépistage et de diagnostic de glaucome, basés sur des rétinoscopes et leur interprétation par intelligence artificielle. Malgré les études sur le sujet, il n'est toujours pas possible de déterminer si de telles modifications fonctionnelles et/ou structurelles de la circulation oculaire influencent l'épaisseur de l'anneau neurorétinien ou précèdent l'apparition du glaucome par manque d'études longitudinales.

L'objectif de cette étude est donc d'aider à mieux comprendre la pathologie en analysant l'association des paramètres vasculaires rétiniens avec le glaucome et l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires, ainsi que l'association de ces paramètres avec la modification de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires au cours du temps chez une population âgée.

Article

Abstract

Purpose: To analyze the association of retinal vascular parameters measured with a computer-assisted program with both Open Angle Glaucoma (OAG) and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness (RNFLT) in an elderly population.

Design: Population-based cohort longitudinal study.

Participants: Of the 963 participants of the ALIENOR baseline visit, 562 were included in this analysis.

Methods: We used a computer-assisted program (Singapore “I” Vessel Assessment) to measure quantitative retinal vascular parameters (vessel caliber, vascular tortuosity, fractal dimension) from retinal photographs. RNFLT was assessed with spectral-domain optical coherence tomography (software version 5.4.7.0; Spectralis, Heidelberg Engineering Co., Heidelberg, Germany). OAG diagnosis was determined using Foster et al. classification.

Main outcome measure: The associations between retinal vascular parameters and glaucoma or RNFLT at ALIENOR 1 (A1) visit and longitudinal RNFLT changes with time.

Results: 42 persons (7.5%) had glaucoma in the analysis. After adjusting for age, gender, smoking status, BMI, pulsed pressure and diabetes mellitus, arteriolar and venular caliber (odds ratio [OR], 0.935 ; 95% confidence interval [CI], 0.890-0.982 ; $p = 0.007$ and OR: 0.927 (95%CI: 0.888-0.968), $p = 0.0006$ - respectively), and arteriolar fractal dimension (OR: 0.539 (95%CI: 0.302-0.962), $p = 0.04$) were significantly associated with OAG. Arteriolar and venular caliber were significantly associated with RNFLT at A1 visit (OR: 0.435 (95%CI: 0.212-0.658), $p = 0.0002$ and OR: 0.486 (95%CI: 0.307-0.666, $p < 0.0001$ respectively). Vascular parameters were not associated with RNFLT longitudinal changes with time.

Conclusion: Our study found that glaucoma is associated with specific retinal vascular features. Interestingly, our study also suggests that retinal vascular features are not associated with optic nerve head changes with time in a normal population.

Manuscript

Glaucoma is a group of chronic optic neuropathies characterized by a progressive degeneration of retinal ganglion cells and their axons, resulting in optic nerve head modification and consequent visual field defects. Glaucoma has become the most frequent cause of irreversible blindness worldwide and could affect more than 110 million people in 2040(1,2).

Beside intraocular pressure, the exact pathophysiology of glaucoma remains unclear but several factors contribute to the onset or the progression of the disease(3). Intraocular pressure plays an important role, and is the only proven treatable risk factor(4,5). However, glaucoma is not a direct consequence of increased intraocular pressure, other risk factors can contribute to death of retinal ganglion cells such as the stress generated in the peripapillary sclera and optic nerve head by the pressure and the interaction between blood flow and pressure level(6).

Therefore, vascular factors have been suggested to play a role in the pathogenesis of glaucoma(7–9). Indeed, retinal ganglion cells and optic nerve head fibers have high metabolic needs and are highly dependent on their blood supply. Local ischemia-hypoxia, due to dysfunction of blood flow regulation can lead to loss of retinal neuronal cells. This is supported by the strong association between glaucoma and blood pressure(7,10). Although such an association was demonstrated, the exact role of ischemia in the pathophysiology of glaucoma remains difficult to assess experimentally and clinically. Indeed, it is still unknown whether diminished ocular blood flow is the cause or result of glaucomatous atrophy of ganglion cells and the optic nerve(11).

Several methods of analysis have been developed to assess ocular blood flow and its relationship with glaucoma(12–15). Anatomical features of the eye allow retinal vasculature access using fundus photography that provides some information on microcirculation status with noninvasive examination. Automatic software for retinal vascular parameters measurement has been developed to standardize these procedures. The Singapore "I" Vessel Assessment (SIVA) is one of this software, allowing an accurate and reproducible in vivo measurement of changes in the retinal vascular architecture(16,17). However, these measurement only reflects blood supply to the inner retina which is primarily affected by glaucomatous optic neuropathy(18). The inner retina (including the retinal ganglion cell layer) and the optic nerve head

have 2 sources of blood supply, the central retinal artery supplying the inner retina and short posterior ciliary arteries supplying the pre- to retrolaminar cribrosa region of the optic disc(19).

Funduscopy evaluation of vascular parameters in glaucoma have mainly focused on the relationship between retinal vascular caliber (or vessel diameter) and glaucoma or retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) in population-based study with middle-aged participants, reporting that narrower caliber were associated with glaucomatous optic neuropathy and thinner retinal nerve fiber layer(20–24).

In addition to vessel diameters, others retinal vascular features such as vascular tortuosity and fractal dimension can be use to describe the geometric pattern of the retinal vasculature and can be useful to better understand the eye microcirculation status and the ocular perfusion(25). These newer retinal vascular parameters have been linked to systemic vascular disorders such as hypertension, diabetes, and stroke(26,27). Few studies have analyzed these geometric retinal vascular features with glaucoma and RNFLT. The Singapore Malay Eye Study, showed that reduced vascular tortuosity and decreased fractal dimension were associated with glaucoma(28). In addition, Koh et al showed that straighter retinal vessels (less tortuous) were significantly associated with a thinning neuroretinal rim(29).

None of these studies were conducted in a general and unselected population sample. The ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition, and Maladies OculaiRes) study is an epidemiological cohort in an elderly general population on age-related eye diseases. Our population is thus representative of general population with high risk of glaucoma and several vascular risk factors(30).

Therefore, to the best of our knowledge, the associations between retinal vascular parameters and both glaucoma and RNFLT have not been examined thoroughly in longitudinal cohort of unselected participants. Additionally, the associations of retinal vascular parameters and RNFLT changes with time still need to be determined. Indeed, it remains unclear whether these retinal vascular changes precede or follow optic nerve head changes.

The purpose of this study is to describe the relationship between retinal vascular parameters using an automated software with glaucoma and RNFLT as well as the association of theses parameters with RNFLT changes with time in an elderly population.

Materiel and methods

The ALIENOR study is a prospective population-based epidemiological study on age-related eye diseases performed at Bordeaux University and the University Hospital of Bordeaux (France). The ALIENOR study aims at assessing the associations of age related eye diseases with nutritional, genetic, environmental and vascular factors. This research followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Participants gave written consent for the participation in the study. The design of the ALIENOR study was approved by the Ethical Committee of Bordeaux (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) in May 2006. The complete methodology of this study was published previously(30,31).

Study Population

Subjects of the ALIENOR study were recruited from a population-based study on the vascular risk factors for dementia, the Three-City (3C) Study. The 3C study included 9294 subjects aged 65 years or more between 1999 and 2001. Subjects were contacted from electoral rolls in three French Cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier). Since their recruitment, they were followed up every 2 years. Of the 9294 subjects, 2104 were randomly recruited in Bordeaux. The ALIENOR study consists of eye examinations offered to all participants of the 3C cohort in Bordeaux since the third follow-up (2006–2008). An initial eye examination was proposed (A0 baseline visit) and participants were then followed with an ophthalmological examination every two years with a total of 4 follow-up visits (A1, A2, A3, A4 visits). 963 patients participated in the ALIENOR study's baseline eye examination (A0 visit). This examination consisted of the evaluation of age-related eye diseases: glaucoma, cataract, age-related macular degeneration and dry eye syndrome. In 2009-2010 (A1), a SD-OCT examination of the optic nerve was included in the eye examination. Detailed characteristics of participants and non-participants have been published elsewhere(30).

Eye examination

The ophthalmologic examination included measurement of refraction by an auto-refractometer (Speedy-K, Luneau, France), best-corrected visual acuity measurement

(ETDRS scale), an IOP measurement by a pneumotonometer (KT 800; Kowa, Nagoya, Japan) and a macular and optic disc color photography by nonmydriatic retinophotograph (TRC NW6S; Topcon, Inc., Tokyo, Japan). Cataract surgery was assessed using questionnaires at each follow-up visit. Axial length was measured using a non-contact partial coherence laser interferometry (IOL Master; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany). Five measurements were taken per eye, and the mean was calculated. Central corneal thickness was measured using Pachpen (Accutome, Inc., Malvern, PA, USA), after local anesthesia with oxybuprocain eye drops.

SD-OCT RNFLT measurements

Measurements were made using SD-OCT (software version 5.4.7.0; Spectralis, Heidelberg Engineering Co., Heidelberg, Germany) after pupil dilation with tropicamide 0.5% (Théa, Clermont-Ferrand, France). RNFLT was measured around a 3.5-mm-diameter circle centered on the optic nerve head as recommended by the company. RNFLT measurements were obtained using 1536 A-scans of low coherence near-infrared (840 nm) light beam. Correction for fovea-disc orientation is incorporated in the software and a real-time eye tracking system is used to compensate for eye movements. To increase image quality, multiple frames are gathered and averaged for noise reduction and to generate peripapillary RNFLT curve. All images were acquired and reviewed by specially trained technicians to control quality of the signal strength and accurate centration and segmentation of the RNFLT circle scan acquisition. Signal strength lower than 15 dB (range, 0–40) or acquisitions with artifacts were excluded from the analysis. Technicians were masked for glaucoma diagnosis as well as clinical information or examination, including optic disc photography analysis, when SD-OCT measurements were performed. In case of layer segmentation errors, manual correction was performed. The software calculated RNFLT and generated global and sector peripapillary RNFL thicknesses (nasal and temporal sectors).

Fundus photographs and vessel analysis

Fundus photography was performed using a fundus camera (TRC-NW65 ; Topcon, Tokyo, Japan). We used fundoscopic retinal photographs (45 degrees) centered on the optic disc. All vessel measurements were performed using the image of the right eye,

and of the left eye in those without gradable images. Correlation between computer-assisted retinal vessel measurements of right and left eyes was proven(32,33). Computerized analysis of the retinal microvascularization was based on the analysis of venules and arterioles from the center of the optic disc and then to three successive zones corresponding to a circular zone from the edge of the optic nerve head to 0.5 (zone A), 1 (zone B), and 2 (zone C) optic disc diameters (See Figure 1). Retinal microvascular features were measured in zone C. We used a semiautomated computer-assisted program (Singapore I Vessel Assessment [SIVA], version 3.0; National University of Singapore, Singapore) to quantitatively measure a range of retinal vascular parameters from digital photographs. The main retinal vascular parameters analyzed were vessel caliber, fractal dimension and vascular tortuosity. Fractal dimension was calculated from a skeletonized line tracing using the box-counting method, and represents a global measure of retinal vascular network complexity and density that summarizes the branching pattern of the retinal vascular tree. A higher fractal dimension value indicates a more complex vascular branching pattern. Retinal vascular tortuosity reflects the straightness of the vessels, a higher tortuosity value indicates more curved retinal vessels. Retinal vascular tortuosity was computed as the integral of the curvature square along the path of the vessel, normalized by the total path length, this measure is dimensionless. The intragrader and intergrader reliability of the program was tested(16,17).

Classification of glaucoma

Glaucoma diagnosis was performed according to the classification proposed by Foster et al(34). Glaucoma classification was performed at the end of each follow-up visit. The methods were published in details elsewhere(35). The vertical cup/disc ratio (VCDR) and the minimal rim/disc ratio were estimated by a glaucoma specialist from optic disc photographs. Participants were classified as suspects for glaucoma when, in at least one eye, VCDR was ≥ 0.65 , minimal rim/disc ratio was ≤ 0.1 , or when an asymmetry of VCDR between eyes of ≥ 0.2 was observed. When patients were suspects of glaucoma, a white-on-white visual field test (Octopus 101 ; Haag-Streit, Koniz, Switzerland), examination of the optic disc by slit-lamp, gonioscopy and intraocular pressure (IOP) measurement were performed by a glaucoma specialist.

Glaucoma was defined according to three levels of evidence. In category 1, diagnosis was based on the presence of structural evidence (VCDR in optic nerve photographs \geq

0.7, and/or asymmetry of VCDR > 0.2 , and/or minimal rim:disk ratio ≤ 0.1) associated with functional evidence (visual field presenting with at least 3 contiguous nonedge points with corrected $p < 0.01$, where at least 1 point with corrected $p < 0.005$), in the absence of other disease that might explain the findings (especially vascular disease). Category 2 was based on advanced structural damage (VCDR ≥ 0.8 or asymmetry of VCDR > 0.3) with unproven field loss (unfeasible or unreliable visual field examination). Category 3 included subjects with very low visual acuity ($< 3/60$) who did not have optic disk photographs and visual field information available, but had a glaucoma diagnosis confirmed by their treating ophthalmologist.

All glaucoma cases were classified according to category 1 criteria except one case with category 2 criteria. All cases were classified as open-angle glaucoma (OAG) and the final classification was reviewed by a glaucoma specialist.

Clinical and lifestyle determinants

Smoking status (never-smokers, current smokers and former smokers groups) was collected at the baseline home visit of the 3C study. Lifestyle and medical history were collected during a face-to-face interview using a standardized questionnaire administered by a trained psychologist or nurse at the baseline home visit of the ALIENOR study (AO). It included age, sex, hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or antihypertensive treatment), body mass index (BMI, [weight (kg)/height²(m²)] and hypercholesterolemia (treated or self-reported). Plasma glucose was determined from fasting blood samples performed in 2011. Diabetes was defined as fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol/L, self-reported diabetes or current use of antidiabetic treatment. Pulse pressure is calculated as the difference between systolic blood pressure and diastolic blood pressure.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as number (n, %) and continuous variables as mean \pm standard deviation (SD). Participants and non-participants were compared with the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and the Student t test for continuous variables. To test the hypothesis that retinal vascular geometric parameters are associated with glaucoma, logistic regression models were used to obtain odds

ratios (ORs) and 95% confidence intervals. To analyze the association of retinal vascular parameters with RNFLT, mixed linear models with double random effects was used. RNFLT was available in 2 eyes for each participants and for each eye the RNFLT change with time. These models take into account correlation of these data. We initially adjusted for age and sex in model 1 and further adjusted for smoking status and BMI in model 2 and further adjusted for pulsed pressure and diabetes mellitus in model 3. For all analyses, the tests were two-tailed, and the results were considered significant when P-values were less than 0.05. All statistical analyses were performed using SAS 9.4.

Results

A total of 963 study subjects were included in ALIENOR baseline visit (AO visit). Vessel analysis was not available for 400 subjects because of poor quality photographs or ungradable photographs. 1 subject was excluded for missing glaucoma classification. 562 patients were included in the analysis between vascular parameters and glaucoma.

For the analysis between vascular parameters and RNFLT, we excluded 197 subjects without RNFLT measurements and 48 subjects with glaucoma or conditions that could influence RNFLT measurements (vitreomacular traction, myelinated retinal nerve fibers, peripapillary choroidal neovascularization, or myopic chorioretinopathy). A total of 318 patients were included in the analysis, 96 subjects had only one RNFLT measurement and were excluded from longitudinal analysis. Flow chart is available in figure 2.

Population characteristics

Compared with subjects included in this analysis, patients excluded were older (80.5 ± 4.3 years VS 79.9 ± 4.5 years, $p = 0.03$), were more likely to have hypertension [339 (85.4%) VS 448 (80%), $p = 0.03$], had a significant higher pulse pressure (70.0 ± 16.7 mmHg VS 67.3 ± 16.2 mmHg, $p = 0.01$) and fewer subjects underwent cataract surgery [158 (39.7%) VS 272 (48.6%), $p = 0.0065$]. The characteristics of the 562 included participants and the 401 non-included are summarized in table 1.

Associations of retinal vascular parameters with glaucoma

The mean age of the subjects included in the analysis was 79.9 ± 4.5 years and 203 (36.1%) were men. The participants had the following vascular and metabolic risk factors : 29 (5.1%) were current smokers, 448 (80%) had high blood pressure, 67 (11.9%) had diabetes and 264 (47%) had hypercholesterolemia. Regarding ocular characteristics, mean IOP was 13.9 ± 2.4 mmHg, 42 (7.5%) subjects had glaucoma and 272 (48.6%) had a history of cataract surgery.

Table 2 shows the demographical and ophthalmological characteristics between the glaucoma group and the non-glaucoma group. As compared with the non-glaucoma group, the glaucoma group had a lower mean BMI (26.0 ± 4.1 VS 24.9 ± 2.7 , $p = 0.02$) and we observed a higher number of current smoker [23 (4.4%) VS 6 (14.3%), $p = 0.02$]. Both groups did not vary significantly in age, sex, diabetes mellitus, HTA, pulse pressure and IOP.

Compared with the non-glaucoma group, the glaucoma group has a lower mean arteriolar tortuosity (8.1 ± 1.8 VS 7.6 ± 1.6 , $p = 0.04$), a lower mean arteriolar caliber ($74.4 \pm 7.1 \mu\text{m}$ VS $71.6 \pm 7.7 \mu\text{m}$, $p = 0.01$), a lower mean venular caliber : ($85.1 \pm 8.8 \mu\text{m}$ VS $81.9 \pm 8.0 \mu\text{m}$, $p = 0.02$) and a lower mean arteriolar fractal dimension (1.15 ± 0.06 VS 1.13 ± 0.05 , $p = 0.01$). No significant difference was shown for mean venular tortuosity (8.2 ± 1.7 VS 8.0 ± 1.2 , $p = 0.23$) and mean venular fractal dimension (1.14 ± 0.05 VS 1.14 ± 0.05 , $p = 0.72$).

Table 3 shows the vascular parameters after adjusting for confounding factors. After adjustments for age and gender, mean arteriolar and venular caliber [OR: 0.939 (95%CI: 0.895 ; 0.985), $p = 0.01$ and OR: 0.947 (95%CI: 0.909 ; 0.987), $p = 0.009$ – respectively], and mean arteriolar fractal dimension [OR: 0.544 (95%CI: 0.313 ; 0.945), $p = 0.03$] remained significantly associated with glaucoma with lower values. Mean arteriolar and mean venular caliber [OR: 0.935 (95%CI: 0.890 ; 0.982), $p = 0.07$ and OR: 0.927 (95%CI: 0.888 ; 0.968), $p = 0.0006$ – respectively], and mean arteriolar fractal dimension [OR: 0.539 (95%CI: 0.302 ; 0.962), $p = 0.04$] remained significantly associated with glaucoma with lower values after adjustments for age, gender, smoking status, BMI, pulse pressure and diabetes mellitus. Arteriolar tortuosity was no more significantly different between the two groups [OR: 0.845 (95%CI: 0.688 ; 1.037), $p = 0.11$] after adjustments for age, gender, smoking status, BMI, pulse pressure and diabetes mellitus. No significant differences were found with others vascular parameters.

Associations of retinal vascular parameters with RNFLT

Table 4 shows the association of retinal vascular parameters with RNFLT in a cross-sectional analysis at A1 visit and longitudinal analysis.

At A1 visit, arteriolar and venular caliber were associated [OR: 0.433 (95%CI: 0.216 ; 0.650), $p = 0.004$ and OR: 0.486 (95%CI: 0.311 ; 0.660), $p = <0.0001$ – respectively] with RNFLT after adjustment for age, sex. After adjustment for other confounding variables (smoking status, BMI, pulse pressure and diabetes mellitus), arteriolar and venular caliber remained significantly associated with RNFLT at A1 visit [OR: 0.435 (95%CI: 0.212 ; 0.658), $p = 0.002$ and OR: 0.486 (95%CI: 0.307 ; 0.666), $p = <0.0001$ – respectively]. Each SD increase in arteriolar caliber is associated with a 0.435 μm increase in average RNFLT. Each SD increase in venular caliber is associated with a 0.486 μm increase in average RNFLT. Unlike the association we observed in glaucoma, vascular tortuosity and fractal dimension were not significantly associated with RNFLT in the 3 multivariate models.

Interestingly, all vascular parameters were not associated with RNFLT longitudinal decrease using the 3 multivariate models.

A sensibility analysis including axial length as a covariate in the multivariate models did not influence the trend and magnitude of findings (data not shown).

Discussion

Our study showed that several retinal vascular parameters measured by a computer-assisted program in an elderly population are associated with both glaucoma and RNFLT independently of age, sex and other metabolic and vascular confounding factors. Glaucoma eyes had decreased retinal vessel caliber and smaller arteriolar fractal dimension. We also found that decreased retinal vascular caliber was associated with a thinner global RNFLT. None of the retinal vascular geometric characteristics were associated with RNFLT changes with time.

Our findings are consistent with several previous studies that have identified association between retinal microcirculation and glaucoma. Two population based studies, The Singapore Malay Eye Study and the Blue Mountain Eye Study found a strong association between narrowing vascular caliber and glaucomatous damage(21,36). Despite these results, it remains difficult to explain the causality

between retinal vessel diameter and glaucoma. Alteration of blood flow in the optic nerve has been detected early in glaucoma suspects, suggesting that such vascular changes may precede glaucomatous optic neuropathy(37). Alternately, these vascular changes are not specific to glaucomatous neuropathy and were also reported in non-glaucomatous optic nerve damage(38). It has been proposed that loss of retinal ganglion cells lead to reduction in oxygen demand and may result in a decrease in retinal vessel diameter(11,39). Measurement of retinal vascular caliber largely reflects the width of the red blood cell column. Another quantitative assessment of retinal vascularization can provide some information about the status of retinal circulation and may indicate the optimized state of microcirculation and ocular blood flow(40). A single population-based study, The Singapore Malay Eye Study, analyzed the relationship between a range of retinal vascular geometrics measures and glaucoma(41). This study found that decreased retinal vascular tortuosity and fractal dimension were associated with glaucoma. These results are consistent with our findings, although decreased arterial vascular tortuosity did not remain significantly associated with glaucoma after adjustment for confounding variables in our study. Decreased retinal fractal dimension has previously been associated with stroke, cognitive dysfunction, and dementia(42–46). Retinal vascular fractal dimension measures the retinal vascular network complexity and density and reflects the optimality and efficiency of blood distribution with the least amount of energy(47–49). Alteration in microcirculation with alteration of fractal dimension and deviations from this optimal architecture result in impaired microcirculatory transport and reduced efficiency of blood flow which might increase the risk of cerebrovascular disease and may indicate cerebral hypoxia and decreased cerebral oxygen(50). The retina shares a similar embryological origin, anatomical features and physiologic properties with the brain(51). Specifically, the retinal blood vessels share similar features with cerebral small blood vessels, including barrier function, autoregulation which allow unique perspective of the cerebral microcirculation(52,53). The retinal vascularization thus provides in vivo access of the cerebral microcirculation for studying cerebrovascular pathophysiology(53). Our findings showed a decrease in arteriolar fractal dimension in population with glaucomatous damage. This may reflect abnormal retinal microcirculation and can lead to degeneration of ganglion cell due to insufficient tissue nourishment and may promote progression of glaucomatous neuropathy.

A strength of our study was to analyze the association of retinal vessel characteristics at baseline visit and RNFLT changes with time in non-glaucoma eyes. Interestingly, we

found an association between retinal vessel diameters and RNFLT at baseline visit but no significant association of retinal vessel diameter with RNFLT changes with time. Conversely, vascular tortuosity and retinal fractal dimension were not associated with RNFLT neither at baseline nor during the longitudinal follow-up in those eyes. Previous studies reported the association between vascular caliber thinning and RNFL as described by Lim et al, in which they examined the relationship between retinal vascular caliber with optic disc and macular structure in healthy Asian children(54). Furthermore, the association between RNFLT and narrowing of retinal vessels has also been detected in a non-glaucomatous adult population by Tham et al(55). These findings may be explained by the hypothesis that thinner RNFL may have lower metabolic levels and thus lower blood supply, leading to thinner vascular caliber(56). In our study, others vascular parameters are not significantly associated with RNFLT. To our knowledge, no prior study analyzed the association of retinal vessel characteristics with RNFLT change with time, and no significant association was found in our study. Thus retinal vessel caliber could be associated with metabolic needs of the inner retina and our findings may support the hypothesis that the blood supply of the inner retina remains unchanged with time in non-glaucoma eyes.

Another strength of the present study is its prospective population-based design with a large number of elderly people, the complete overview of vascular parameters in general population using a validated computer-based technique to quantitatively measure retinal vascularization. Indeed, representativeness of our cohort was evaluated at A1, using the database of the National Institute for Statistics and Economics Studies INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) for Bordeaux area and no significant differences were showed regarding age or gender distribution, residency location and loneliness index between our population sample and data of Bordeaux area population.

Nevertheless, this study has few limitations; first, all retinal vascular parameters were measured with a computer-assisted program, which requires high quality of fundus photography and is sensitive to media opacities. The subjects included in the study were younger and more likely to undergo cataract surgery. Furthermore, axial length was missing for 119 persons in the longitudinal analysis. However, a sensibility analysis including axial length as a covariate in the multivariate models did not influence the trend and magnitude of findings. Thus, our study sample may be subjected to selection biases and this may limit the generalizability of our results. Secondly, we use a standardized classification for glaucoma (Foster et al) who may miss incipient

glaucoma(34). It may have underestimated the relationship between glaucoma and vascular parameters in our study sample. Third, despite the prospective analysis, too few incident cases of glaucoma did not allow a longitudinal analysis of the association between retinal vessel characteristics and glaucoma. 9 incident cases of glaucoma were diagnosed during the follow-up. However RNFLT longitudinal changes provides further insight on the evolution of the blood supply with time in non-glaucoma eyes. Indeed, as metabolic needs could remain stable with time in non-glaucoma eyes, these needs would be lower in glaucoma. Nonetheless, a larger population sample is needed to increase the statistical power of the analysis by increasing the number of incident glaucoma with time.

In conclusion, while retinal vasculature features were sparser and narrower among eyes with glaucoma, there was no association of these features with RNFLT changes with time in non-glaucoma eyes. This study may contribute to improve knowledge on the role of vascular processes in the development of glaucoma and its progression, which still remains unclear.

References

1. Stevens GA, White RA, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, et al. Global prevalence of vision impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990-2010. *Ophthalmology*. déc 2013;120(12):2377-84.
2. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. nov 2014;121(11):2081-90.
3. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. nov 1999;106(11):2144-53.
4. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 4 avr 2015;385(9975):1295-304.
5. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. oct 2002;120(10):1268-79.
6. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 16 avr 2011;377(9774):1367-77.
7. Caprioli J, Coleman AL, Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. mai 2010;149(5):704-12.
8. Graham SL, Butlin M, Lee M, Avolio AP. Central blood pressure, arterial waveform analysis, and vascular risk factors in glaucoma. *J Glaucoma*. févr 2013;22(2):98-103.
9. Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Crowston J, Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. avr 2011;39(3):252-8.
10. Hulsman CAA, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JCM, de Jong PTVM. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. juin 2007;125(6):805-12.
11. Yap ZL, Verma S, Lee YF, Ong C, Mohla A, Perera SA. Glaucoma related retinal oximetry: a technology update. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:79-84.
12. Marangoni D, Falsini B, Colotto A, Salgarello T, Anselmi G, Fadda A, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. *Acta Ophthalmol*. juin 2012;90(4):e288-294.
13. Koch EC, Arend KO, Bienert M, Remky A, Plange N. Arteriovenous passage times and visual field progression in normal tension glaucoma. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:726912.
14. Martinez A, Sanchez M. Ocular blood flow and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. sept 2008;92(9):1301; author reply 1301-1302.
15. Ciancaglini M, Guerra G, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Cinelli M, et al. Fractal dimension as a new tool to analyze optic nerve head vasculature in primary open angle glaucoma. *In Vivo*. avr 2015;29(2):273-9.

16. Liew G, Wang JJ, Cheung N, Zhang YP, Hsu W, Lee ML, et al. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology*. nov 2008;115(11):1951-6.
17. Li H, Hsu W, Lee ML, Wong TY. Automatic grading of retinal vessel caliber. *IEEE Trans Biomed Eng*. juill 2005;52(7):1352-5.
18. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. avr 1981;99(4):635-49.
19. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol*. juin 2008;43(3):308-12.
20. Shin YU, Lee SE, Cho H, Kang MH, Seong M. Analysis of Peripapillary Retinal Vessel Diameter in Unilateral Normal-Tension Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2017;2017:8519878.
21. Mitchell P, Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. févr 2005;112(2):245-50.
22. Wang S, Xu L, Wang Y, Wang Y, Jonas JB. Retinal vessel diameter in normal and glaucomatous eyes: the Beijing eye study. *Clin Exp Ophthalmol*. déc 2007;35(9):800-7.
23. Geneid M, Kettunen J, Nuutila I, Lintonen T, Uusitalo J-J, Saarela V, et al. Relationship between retinal vessel diameter with both retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head parameters in middle-aged Caucasians: the Northern Finland Birth Cohort Eye study. *Acta Ophthalmol*. août 2019;97(5):532-8.
24. Zheng Y, Cheung N, Aung T, Mitchell P, He M, Wong TY. Relationship of retinal vascular caliber with retinal nerve fiber layer thickness: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. sept 2009;50(9):4091-6.
25. Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, Deary IJ, Dhillon B, Eikelboom RH, et al. Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res*. janv 2006;25(1):99-127.
26. Liew G, Mitchell P, Rochtchina E, Wong TY, Hsu W, Lee ML, et al. Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality. *Eur Heart J*. févr 2011;32(4):422-9.
27. Ong Y-T, De Silva DA, Cheung CY, Chang H-M, Chen CP, Wong MC, et al. Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke. *Stroke*. août 2013;44(8):2121-7.
28. Wu R, Cheung CY-L, Saw SM, Mitchell P, Aung T, Wong TY. Retinal vascular geometry and glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. janv 2013;120(1):77-83.
29. Koh V, Cheung CY-L, Zheng Y, Wong TY, Wong W, Aung T. Relationship of retinal vascular tortuosity with the neuroretinal rim: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. juill 2010;51(7):3736-41.

30. Delcourt C, Korobelnik J-F, Barberger-Gateau P, Delyfer M-N, Rougier M-B, Le Goff M, et al. Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires) Study. *J Nutr Health Aging*. déc 2010;14(10):854-61.
31. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. déc 2003;22(6):316-25.
32. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*. juin 2004;111(6):1183-90.
33. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Hubbard LD, et al. Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clin Exp Ophthalmol*. août 2003;31(4):326-30.
34. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. févr 2002;86(2):238-42.
35. Schweitzer C, Korobelnik J-F, Le Goff M, Rahimian O, Malet F, Rougier M-B, 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*. 1 nov 2016;57(14):5882-91.
36. Amerasinghe N, Aung T, Cheung N, Fong CW, Wang JJ, Mitchell P, et al. Evidence of retinal vascular narrowing in glaucomatous eyes in an Asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. déc 2008;49(12):5397-402.
37. Piltz-seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. juill 2001;132(1):63-9.
38. Frisén L, Claesson M. Narrowing of the retinal arterioles in descending optic atrophy. A quantitative clinical study. *Ophthalmology*. nov 1984;91(11):1342-6.
39. Mitchell P, Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. févr 2005;112(2):245-50.
40. Zamir M, Medeiros JA, Cunningham TK. Arterial bifurcations in the human retina. *J Gen Physiol*. oct 1979;74(4):537-48.
41. Wu R, Cheung CY-L, Saw SM, Mitchell P, Aung T, Wong TY. Retinal vascular geometry and glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. janv 2013;120(1):77-83.
42. Doubal FN, MacGillivray TJ, Patton N, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*. 6 avr 2010;74(14):1102-7.
43. Liew G, Mitchell P, Rochtchina E, Wong TY, Hsu W, Lee ML, et al. Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality. *Eur Heart J*. févr 2011;32(4):422-9.

44. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease - PubMed [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439169/>
45. Cheung CY, Ong S, Ikram MK, Ong YT, Chen CP, Venketasubramanian N, et al. Retinal vascular fractal dimension is associated with cognitive dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* janv 2014;23(1):43-50.
46. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Arthur E, Kostic M, Oropesa S, Mendoza Santiesteban C. Investigating Multimodal Diagnostic Eye Biomarkers of Cognitive Impairment by Measuring Vascular and Neurogenic Changes in the Retina. *Front Physiol.* 2018;9:1721.
47. Rossitti S. Energetic and spatial constraints of arterial networks. *Arq Neuropsiquiatr.* juin 1995;53(2):333-41.
48. Kwa VIH, Lopez OL. Fractal analysis of retinal vessels: peeping at the tree of life? *Neurology.* 6 avr 2010;74(14):1088-9.
49. Ab Hamid F, Che Azemin MZ, Salam A, Aminuddin A, Mohd Daud N, Zahari I. Retinal Vasculature Fractal Dimension Measures Vessel Density. *Curr Eye Res.* juin 2016;41(6):823-31.
50. Liew G, Mitchell P, Wong TY, Lindley RI, Cheung N, Kaushik S, et al. Retinal microvascular signs and cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* oct 2009;57(10):1892-6.
51. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* janv 2013;9(1):44-53.
52. Cheung CY, Chen C, Wong TY. Ocular Fundus Photography as a Tool to Study Stroke and Dementia. *Semin Neurol.* oct 2015;35(5):481-90.
53. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* avr 2005;206(4):319-48.
54. Lim LS, Saw SM, Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Relationship of retinal vascular caliber with optic disc and macular structure. *Am J Ophthalmol.* sept 2009;148(3):368-75.
55. Tham Y-C, Cheng C-Y, Zheng Y, Aung T, Wong TY, Cheung CY. Relationship between retinal vascular geometry with retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer in nonglaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 5 nov 2013;54(12):7309-16.
56. Cheung N, Huynh S, Wang JJ, Taylor B, Islam FMA, Saw SM, et al. Relationships of retinal vessel diameters with optic disc, macular and retinal nerve fiber layer parameters in 6-year-old children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juin 2008;49(6):2403-8.

Tables

Table 1. Demographic and ophthalmological characteristics between included and non-included participants (IOP : Intraocular Pressure, SD : Standard Deviation)

	Included participants (N=562)	Non-included participants (N=401)	P value
Age (years) (SD)	79.9 (4.5)	80.5 (4.3)	0.03
Gender-male subjects (%)	203 (36.1)	164 (40.9)	0.13
Diabetes mellitus ¹ (n) (%) (n=963)	67 (11.9)	49 (12.2)	0.89
Smoking (n) (%) (n=963)			
Never smoker	359 (63.9)	255 (63.6)	0.77
Former smoker	174 (31.0)	129 (32.2)	
Current smoker	29 (5.1)	17 (4.2)	
Body mass index (kg/m ²) (SD) (n=939)	26.0 (4.0)	25.8 (4.1)	0.55
Hypertension ² (n) (%) (n=957)	448 (80.0)	339 (85.4)	0.03
Systolic blood pressure (mmHg) (SD) (n=953)	142.7 (20.9)	145.4 (22.0)	0.05
Diastolic blood pressure (mmHg)(SD)(n=953)	75.4 (11.1)	75.4 (10.9)	0.97
Pulsed pressure (mmHg) (SD) (n=953)	67.3 (16.2)	70.0 (16.7)	0.01
Hypercholesterolemia ³ (n) (%)	264 (47.0)	190 (47.4)	0.90
Glaucoma (n) (%) (n=938)	42 (7.5)	18 (4.8)	0.10
IOP (mmHg) (SD) (n=958)	13.9 (2.4)	13.9 (2.4)	0.97
Cataract extraction (n) (%) (n=958)	272 (48.6)	158 (39.7)	0.0065

¹ Fasting plasma glucose ≥ 7 mmol/L and/or use of antidiabetic medication

² Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or antihypertensive medication

³ Cholesterol lowering medication or self-reported

Table 2 - Demographical and ophthalmological characteristics between the glaucoma group and the non-glaucoma group (BMI : Body Mass Index, IOP : Intraocular Pressure, SD : Standard Deviation)

	Non- Glaucoma group (N=520)	Glaucoma group (N=42)	P value
Age (years) (SD)	79.9 (4.5)	80.1 (4.4)	0.79
Gender : male (n) (%)	184 (35.4)	19 (45.2)	0.20
Diabetes mellitus ¹ (n) (%) (n=562)	459 (88.3)	36 (85.7)	0.62
Smoking (n) (%) (n=554)			
Never smoker	334 (64.2)	25 (59.5)	0.02
Former smoker	163 (31.4)	11 (26.2)	
Current smoker	23 (4.4)	6 (14.3)	
BMI (kg/m ²) (SD) (n=551)	26.0 (4.1)	24.9 (2.7)	0.02
Hypertension ² (n) (%) (n=560)	415 (80.1)	33 (78.6)	0.81
Systolic blood pressure (mmHg) (SD)(n=557)	142.9 (21.1)	140.5 (17.9)	0.47
Diastolic blood pressure (mmHg)(SD)(n=557)	75.5 (11.2)	74.9 (10.0)	0.77
Pulse pressure (mmHg) (SD) (n=557)	67.5 (16.2)	65.5 (15.9)	0.47
Hypercholesterolemia ³ (n) (%) (n = 562)	242 (46.5)	22 (42.4)	0.47
IOP (mmHg) (SD) (n=561)	13.9 (2.4)	14.2 (2.3)	0.40
Axial length (mm) (SD) (n=263)	23.5 (1.2)	23.7 (1.1)	0.41
Vertical cup/disc ratio (SD) (n = 562)	0.44 (0.08)	0.59 (0.13)	<0.001
Corneal pachymetry (µm) (SD) (n=397)	549.9 (34.4)	547.5 (38.9)	0.73
Vascular parameters (SD) (n = 562)			
Arteriolar caliber, (µm)	74.4 (7.1)	71.6 (7.7)	0.01
Venular caliber, (µm)	85.1 (8.8)	81.9 (8.0)	0.02
Arteriolar caliber, six largest arterioles (µm)	138.7 (12.6)	131.3 (14.1)	0.0003
Venular caliber, six largest veins (µm)	199.0 (19.4)	190.8 (18.1)	0.009
Arteriolar tortuosity, x 10 ⁵	8.1 (1.8)	7.6 (1.6)	0.04
Venular tortuosity, x 10 ⁵	8.2 (1.7)	8.0 (1.2)	0.23
Arteriolar fractal dimension	1.15 (0.06)	1.13 (0.05)	0.01
Venular fractal dimension	1.14 (0.05)	1.14 (0.05)	0.72

¹ Fasting plasma glucose ≥ 7 mmol/L and/or use of antidiabetic medication

² Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or antihypertensive medication

³ Cholesterol lowering medication or self-reported

Table 3 - Associations of Retinal Vascular caliber, Vascular Tortuosity and Fractal Dimension with Glaucoma (OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval, μm : micrometer)

	Model 1 (n = 562) ¹		Model 2 (n = 551) ²		Model 3 (n=547) ³	
	OR (95%CI)	P value ¹	OR (95%CI)	P value ²	OR (95%CI)	P value ³
Arteriolar caliber (μm)	0.939 (0.895 ; 0.985)	0.01	0.935 (0.890 ; 0.982)	0.007	0.935 (0.890 ; 0.982)	0.007
Venular caliber (μm)	0.947 (0.909 ; 0.987)	0.009	0.927 (0.888 ; 0.968)	0.0006	0.927 (0.888 ; 0.968)	0.0006
Arteriolar caliber, six largest arterioles (μm)	0.955 (0.930 ; 0.981)	0.02	0.952 (0.926 ; 0.978)	0.0004	0.952 (0.927 ; 0.978)	0.0004
Venular caliber, six largest veins (μm)	0.974 (0.956 ; 0.992)	0.0043	0.967 (0.948 ; 0.986)	0.0006	0.966 (0.948 ; 0.985)	0.0006
Arteriolar tortuosity, x 10 ⁵	0.834 (0.679 ; 1.026)	0.09	0.844 (0.687 ; 1.036)	0.10	0.845 (0.688 ; 1.037)	0.11
Venular tortuosity, x 10 ⁵	0.915 (0.745 ; 1.123)	0.39	0.923 (0.750 ; 1.136)	0.45	0.921 (0.746 ; 1.136)	0.44
Arteriolar fractal dimension	0.544 (0.313 ; 0.945)	0.03	0.553 (0.312 ; 0.979)	0.04	0.539 (0.302 ; 0.962)	0.04
Venular fractal dimension	1.217 (0.655 ; 2.262)	0.53	1.329 (0.690 ; 2.560)	0.40	1.344 (0.695 ; 2.598)	0.38

¹ Adjusted for age and gender

² Adjusted for age, gender, smoking status and BMI

³ Adjusted for age, gender, smoking status, BMI, pulsed pressure and diabetes mellitus

Table 4 - Associations of Retinal Vascular Caliber, Retinal Vascular Tortuosity, and Fractal Dimension with Retinal Nerve Fiber Layer Thickness (OR : Odds Ratio, CI : Confidence Interval, μm : micrometer)

Retinal vascular parameters (per SD increase)		Model 1 (n = 318) ¹		Model 2 (n=312) ²		Model 3 (n = 310) ³	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value ³
<i>Cross-sectional analysis (n=318)</i>	Arteriolar caliber (μm)	0.433 (0.216 ; 0.650)	0.0001	0.429 (0.210 ; 0.648)	0.0002	0.435 (0.212 ; 0.658)	0.0002
	Venular caliber (μm)	0.486 (0.311 ; 0.660)	<0.0001	0.494 (0.316 ; 0.671)	<0.0001	0.486 (0.307 ; 0.666)	<0.0001
	Arteriolar caliber, six largest arterioles (μm)	0.325 (0.203 ; 0.446)	<0.0001	0.329 (0.205 ; 0.452)	<0.0001	0.345 (0.220 ; 0.470)	<0.0001
	Venular caliber, six largest veins (μm)	0.286 (0.211 ; 0.362)	<0.0001	0.293 (0.217 ; 0.369)	<0.0001	0.291 (0.214 ; 0.368)	<0.0001
	Arteriolar tortuosity, x 10 ⁵	0.057 (-0.809 ; 0.924)	0.90	0.027 (-0.845 ; 0.900)	0.95	0.888 (-0.784 ; 0.959)	0.84
	Venular tortuosity, x 10 ⁵	0.692 (-0.239 ; 1.623)	0.14	0.641 (-0.309 ; 1.590)	0.19	0.573 (-0.377 ; 1.522)	0.24
	Arteriolar fractal dimension	1.044 (-1.645 ; 3.733)	0.44	1.384 (-1.316 ; 4.085)	0.31	1.757 (-0.957 ; 4.471)	0.20
	Venular fractal dimension	1.409 (-1.437 ; 4.255)	0.33	1.374 (-1.499 ; 4.247)	0.35	1.304 (-1.584 ; 4.193)	0.37
<i>Longitudinal analysis (n=222)</i>	Arteriolar caliber (μm)	-0.006 (-0.037 ; 0.026)	0.73	-0.005 (-0.036 ; 0.027)	0.77	-0.006 (-0.038 ; 0.026)	0.73
	Venular caliber (μm)	-0.03 (-0.029 ; 0.023)	0.82	-0.004 (-0.030 ; 0.022)	0.75	-0.004 (-0.030 ; 0.022)	0.77
	Arteriolar caliber, six largest arterioles (μm)	-0.001 (-0.019 ; 0.017)	0.92	-0.0002 (-0.019 ; 0.018)	0.98	-0.001 (-0.020 ; 0.018)	0.94
	Venular caliber, six largest veins (μm)	-0.005 (-0.016 ; 0.006)	0.40	-0.005 (-0.016 ; 0.006)	0.39	-0.005 (-0.016 ; 0.007)	0.40
	Arteriolar tortuosity, x 10 ⁵	0.075 (-0.053 ; 0.204)	0.25	0.070 (-0.60 ; 0.201)	0.29	0.066 (-0.065 ; 0.0197)	0.32
	Venular tortuosity, x 10 ⁵	-0.041 (-0.169 ; 0.087)	0.53	-0.036 (-0.165 ; 0.093)	0.59	-0.035 (-0.165 ; 0.095)	0.59
	Arteriolar fractal dimension	-0.010 (-0.393 ; 0.373)	0.96	-0.011 (-0.397 ; 0.374)	0.95	-0.007 (-0.393 ; 0.380)	0.97
	Venular fractal dimension	-0.102 (-0.496 ; 0.292)	0.61	-0.075 (-0.473 ; 0.322)	0.71	-0.065 (-0.466 ; 0.336)	0.75

¹ Adjusted for age and sex

² Adjusted for age, sex, smoking status and BMI

³ Adjusted for age, sex, smoking status, BMI, pulsed pressure and diabetes mellitus

Figures

Figure 1 - Retinal fundus photograph assessed quantitatively with SIVA version 1.0.

Arterioles are shown in red; venules, in blue. The measured area is defined as a region centered on the optic disc and then to three successive zones corresponding to a circular zone from the edge of the optic nerve head to 0.5 (zone A), 1 (zone B), and 2 (zone C) optic disc diameters. The center line of the vessels was traced by Singapore I Vessel Assessment software automatically.

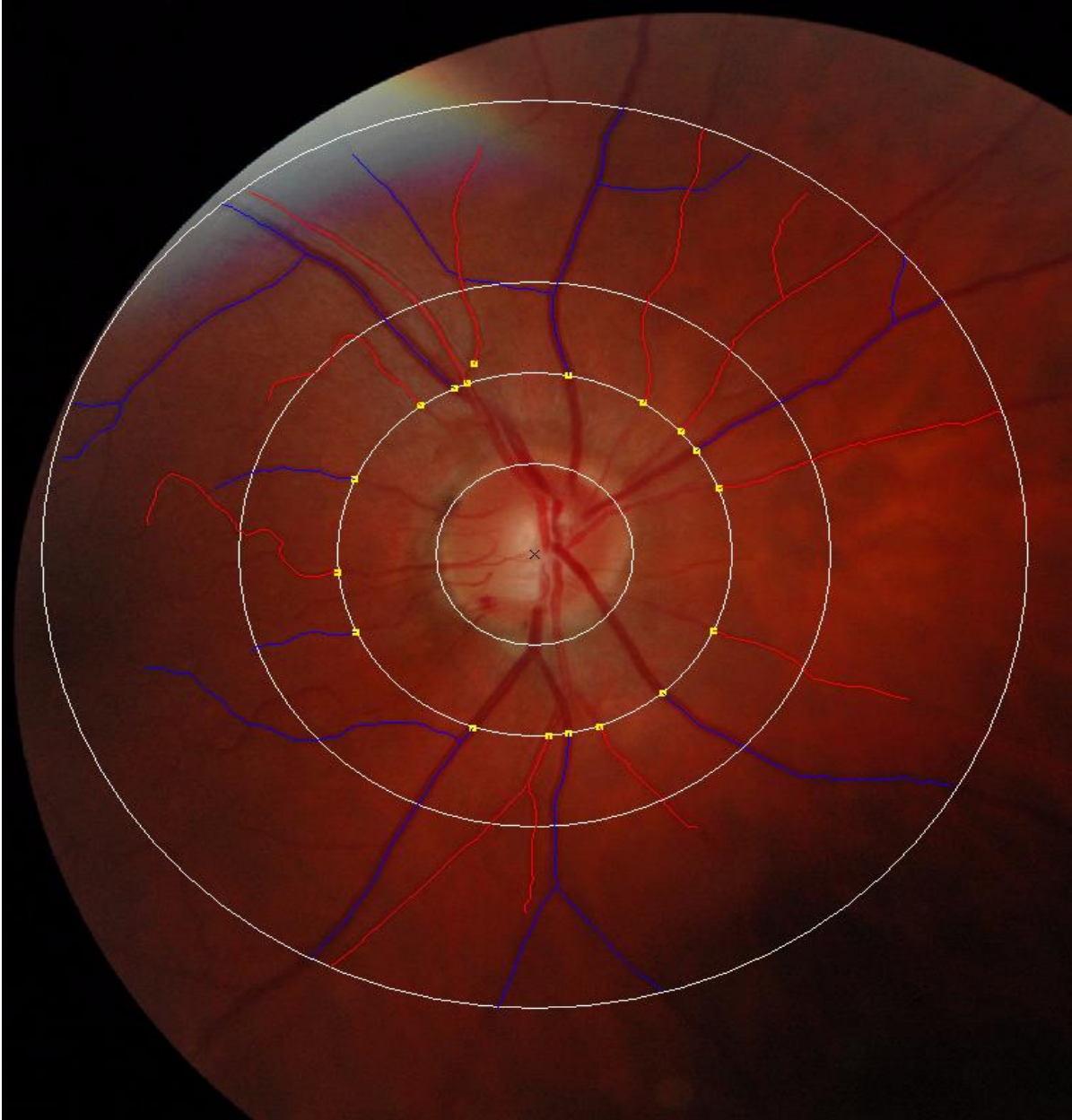
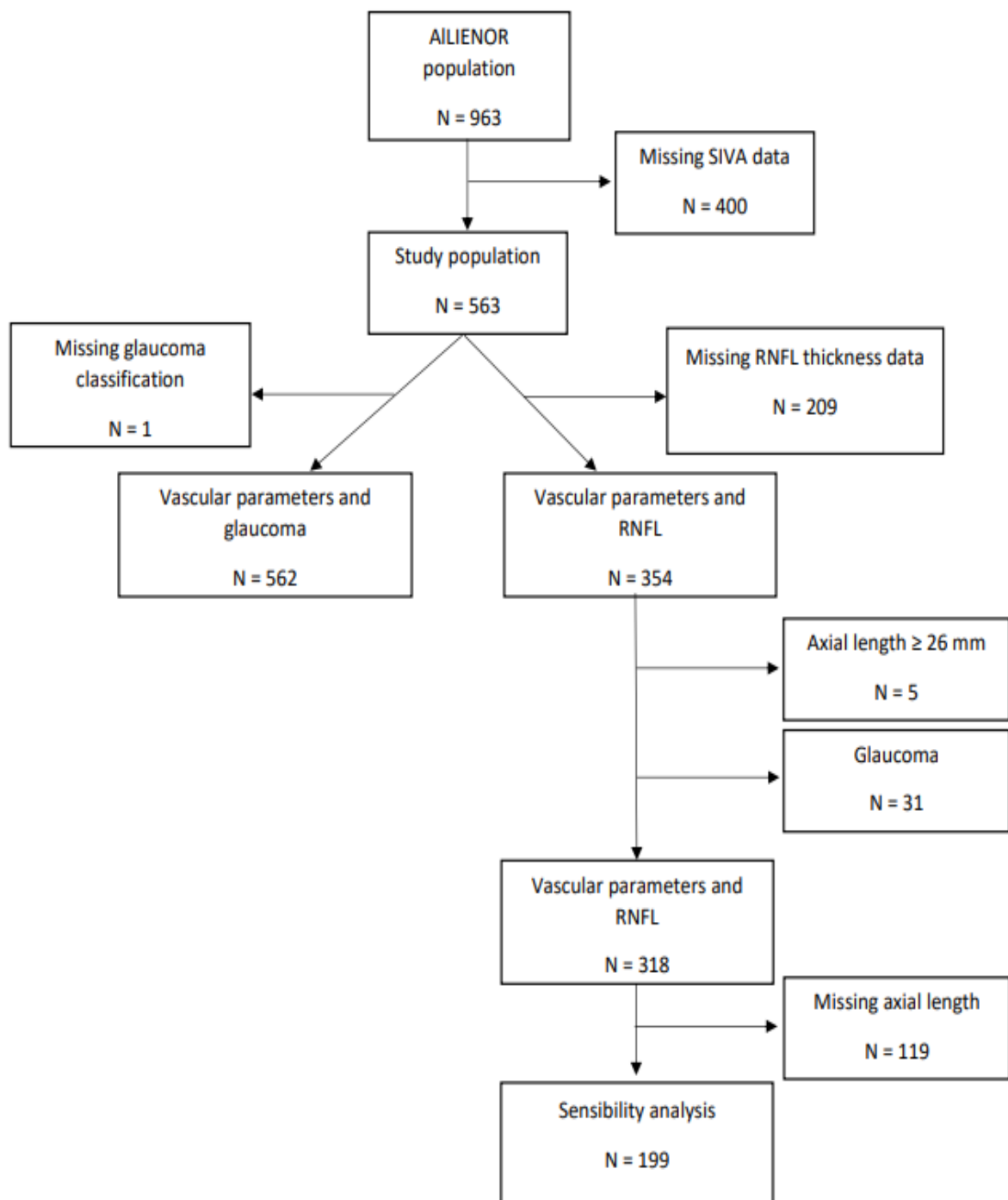


Figure 2 - Flow Chart of study participants



Conclusion et perspectives

Notre étude retrouve que la mesure quantitative des calibres vasculaires rétiniens ainsi que la dimension fractale artérielle sont associées avec le glaucome indépendamment des facteurs de confusion métaboliques et vasculaires. L'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires est quant à elle associée aux calibres vasculaires rétiniens uniquement. Aucun de ces paramètres vasculaires ne semble lié à l'évolution de l'épaisseur du RNFL avec le temps. Notre étude apporte des informations sur la physiopathologie de la neuropathie optique glaucomateuse, en effet, les calibres vasculaires rétiniens sont associés à la fois avec le glaucome et l'épaisseur du RNFL. Cela pourrait refléter une adaptation de la vascularisation rétinienne à une moindre demande métabolique des cellules ganglionnaires rétiniennes chez ces patients. A l'inverse, le glaucome est spécifiquement associé à d'autres atteintes vasculaires (dimension fractale et tortuosité vasculaire) qui pourraient être en lien avec une atteinte pathologique de la microcirculation rétinienne et jouer un rôle dans la pathogénèse de la neuropathie glaucomateuse. Par ailleurs, ces atteintes ont également été observées dans la maladie d'Alzheimer, qui est, comme le glaucome, une pathologie neurodégénérative, ce qui pourrait conforter le rôle des facteurs vasculaires dans l'apoptose des cellules nerveuses(24,25).

L'originalité de notre étude repose sur l'étude complète des paramètres vasculaires rétiniens grâce à un protocole de mesure standardisé et leur analyse avec l'évolution de l'épaisseur du RNFL au cours du temps.

Ces données permettent d'éclaircir nos connaissances sur les différents mécanismes conduisant à l'apparition et à la progression de la pathologie glaucomateuse. Il faut cependant rappeler que les altérations vasculaires ne constituent qu'un facteur de risque parmi d'autres, et le poids à donner à celui-ci reste à déterminer.

L'exploration des vaisseaux rétiniens est aujourd'hui possible grâce au développement récent des logiciels semi-automatiques de mesure via l'étude des rétinoographies couleurs. Celles-ci sont réalisables en pratique clinique courante en consultation. L'essor de ces logiciels pourrait permettre d'agrandir l'arsenal diagnostique déjà disponible dans le glaucome, et aider ainsi au diagnostic plus précoce de ses atteintes ou de son évolution.

L'ophtalmologie est par ailleurs une spécialité médicale pionnière dans le domaine de la télésanté. Celle-ci est définie comme une pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication. De plus, le glaucome reste largement sous diagnostiqué. En France, selon la Haute Autorité de Santé, le glaucome concerne 2% des personnes de plus de 40 ans, dont 400 000 qui ne seraient pas diagnostiquées, et serait responsable de 10 à 15% des cas de cécité(26). Les ressources en ophtalmologistes et auxiliaires médicaux ne peuvent suivre l'augmentation de la demande de dépistage et de prise en charge des patients glaucomeux. La télémédecine prend donc tout son sens pour le dépistage et l'accompagnement d'un patient glaucomeux à distance. La plupart des données de l'examen d'un patient glaucomeux peuvent être réalisées par un auxiliaire médical et exportées (mesure de la pression intraoculaire [PIO], photographies du segment antérieur et du fond d'œil, OCT, champs visuel) pour être interprétées à distance. Selon la méta-analyse de Thomas et al., le télé-dépistage, utilisant l'évaluation de la tension intraoculaire, la photographie de la papille, la périmétrie automatisée et l'examen de la papille par OCT détecterait correctement 83,3 % des cas de glaucome(27). Pour le suivi, la capacité à détecter une progression semble être comparable pour un suivi en télémédecine et un suivi en examen direct(27). En fait, tout l'enjeu dans le glaucome est la performance de l'analyse des images sans l'humain. L'utilisation des algorithmes d'intelligence artificielle pour la lecture et l'interprétation des données acquises lors d'examens réalisés en télémédecine prend ici toute son importance(28). Des études récentes ont montré l'intérêt des algorithmes d'intelligence artificielle pour diagnostiquer un glaucome ou déterminer son stade en utilisant les données du champs visuel, la rétinographie de la papille et les analyses OCT de la tête du nerf optique et de la région maculaire(29). Li et al ont développé un algorithme permettant de diagnostiquer un glaucome à partir de rétinographies avec une sensibilité de 95.6% et une spécificité de 92.0%(30). L'analyse des vaisseaux rétiniens pourrait entrer dans ce cadre et apporter des éléments supplémentaires pour améliorer ces algorithmes de dépistage et de diagnostic de glaucome.

A l'heure actuelle, l'utilisation en pratique clinique courante de l'étude des vaisseaux rétiniens semble encore lointaine, et des essais prospectifs de grosses envergures sont nécessaires pour mieux comprendre leur implication dans la physiopathologie du glaucome et l'éventuelle place de ces examens dans l'arsenal diagnostique déjà à notre disposition.

Annexes

Annexe 1 : Vascularisation de la tête du nerf optique et de la rétine

1. Vascularisation de la tête du nerf optique

Il existe de nombreuses variations individuelles de la vascularisation orbitaire et une description exacte de celle-ci s'avère difficile(31).

a. Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle de l'orbite provient de l'artère ophtalmique, branche de l'artère carotide interne(32). L'artère ophtalmique vascularise la majeure partie du globe oculaire via l'artère centrale de la rétine et les artères ciliariennes.

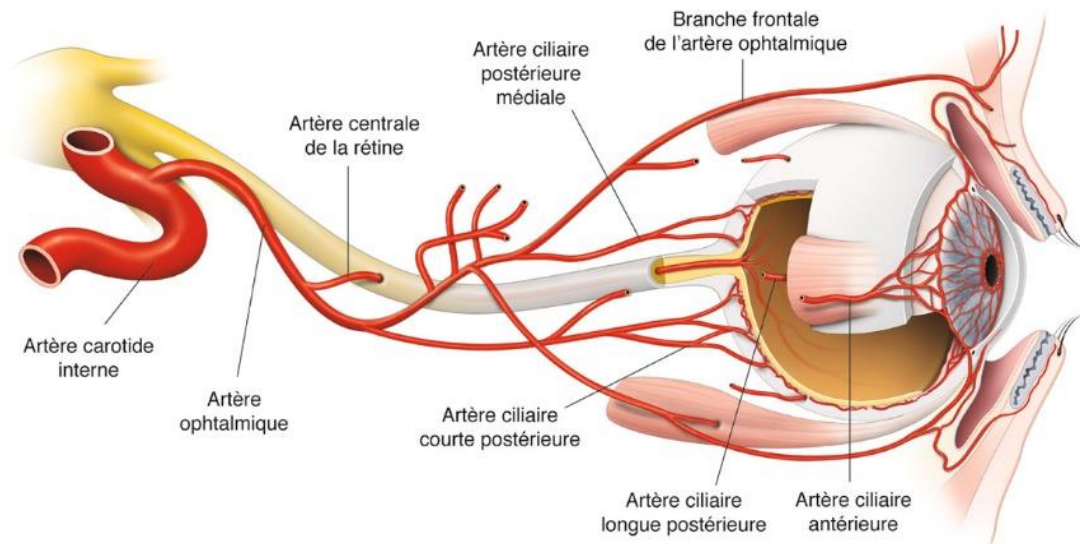


Figure A : Schéma de la vascularisation de l'orbite et de l'œil. Figure extraite de Le GPAO, Rapport 2014 de la Société française d'ophtalmologie (2014)

i. Artères ciliaires

L'artère ophtalmique, branche de l'artère carotide interne, se divise au niveau de la partie postérieure de l'orbite et donne les artères ciliaires postérieures. Les artères

ciliaires postérieures, se divisent en artères ciliaires longues postérieures et en artères ciliaires courtes postérieures. Les artères ciliaires longues postérieures vascularisent l'iris, le corps ciliaire et la région antérieure de la choroïde. Les artères ciliaires courtes postérieures se divisent pour vasculariser la choroïde péripapillaire et la partie antérieure du nerf optique(31,33). Des branches des artères ciliaires courtes postérieures peuvent confluer pour former le cercle artériel de Zinn-Haller au sein des espaces scléaux péripapillaires(31). Le système artériel principal de la partie antérieure du nerf optique provient des artères ciliaires courtes postérieures excepté pour la couche superficielle des fibres nerveuses de la tête du nerf optique dont la vascularisation provient de l'artère centrale de la rétine.

ii. Artère centrale de la rétine

L'artère centrale de la rétine vascularise la rétine et la portion la plus superficielle de la papille(34). L'artère centrale de la rétine est une branche orbitaire postérieure de l'artère ophtalmique. Elle pénètre le nerf optique en moyenne 5 à 15 mm en arrière du globe oculaire et progresse antérieurement dans la portion centrale du nerf optique, adjacente à la veine centrale de la rétine(32).

iii. Vascularisation de la papille est des fibres nerveuses rétinienne

La couche des fibres nerveuses rétinienne est vascularisée par des artérioles récurrentes provenant des branches péripapillaires des artères rétinienne(33).

La vascularisation de la tête du nerf optique peut être divisée en 3 régions :

- la région prélaminaire reçoit sa vascularisation par des branches directes des artères ciliaires courtes postérieures et par des branches du cercle artériel de Zinn-Haller lorsque celui-ci est présent(34).
- la région laminaire est vascularisée par les artères ciliaires courtes postérieures, directement ou par l'intermédiaire du cercle artériel de Zinn-Haller(31,34,35).
- la région rétrolaminaire est vascularisée par des branches des artères piales et du système artériel ciliaire court postérieur(34,35).

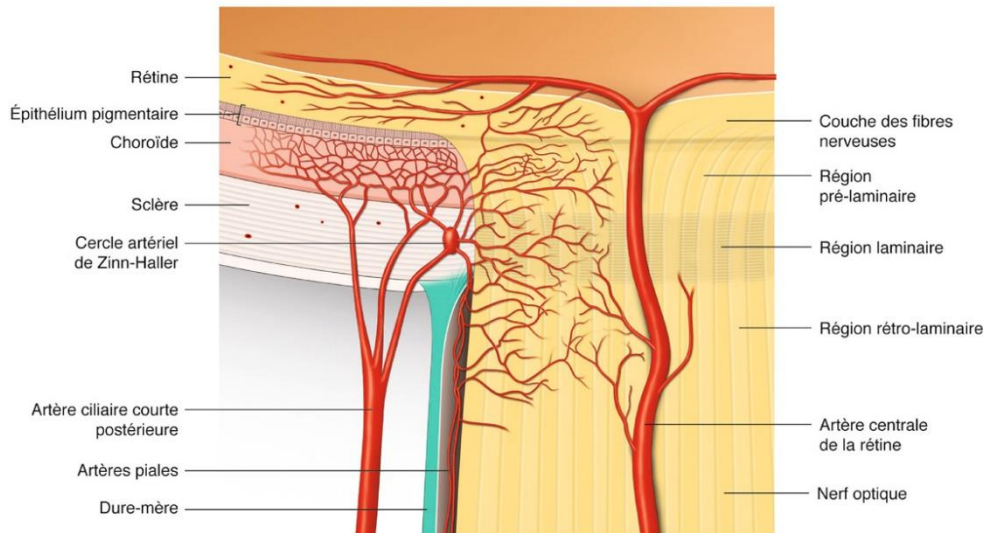


Figure B : Schéma de la vascularisation artérielle de la tête du nerf optique. Figure extraite de *Le GPAO, Rapport 2014 de la Société française d'ophtalmologie (2014)*

La choroïde péripapillaire est vascularisée principalement par des branches des artères ciliaires courtes postérieures directement ou via le cercle de Zinn-Haller(34,35).

b. Drainage veineux

Le drainage veineux de la portion antérieure du nerf optique s'effectue via la veine centrale de la rétine(32). Dans la couche des fibres nerveuses rétiniennes, le sang est drainé dans les veines rétiniennes, qui se rejoignent pour former la veine centrale de la rétine. Le drainage veineux de la portion prélaminaire, laminaire et rétrolaminaire se fait également via la veine centrale de la rétine.

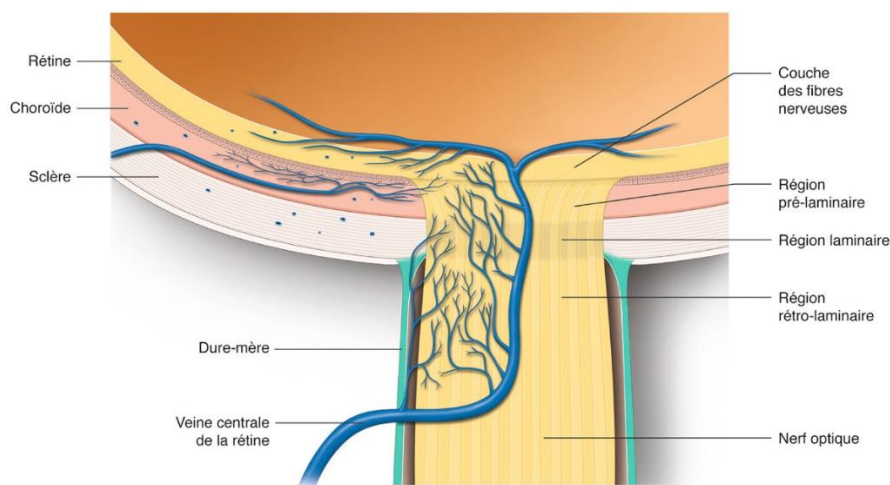


Figure C : Schéma du drainage veineux de la tête du nerf optique. Figure extraite de *Le GPAO, Rapport 2014 de la Société française d'ophtalmologie (2014)*

2. Anatomie vasculaire rétinienne

a. Vascularisation artérielle

La rétine reçoit son apport sanguin par un double système :

- La choriocapillaire : elle vascularise les couches externes
- Un système d'artéριοles intrarétiniennes, branches de l'artère centrale de la rétine qui prend en charge l'apport des couches internes de la rétine

La vascularisation des couches externes se fait par diffusion à partir de la choriocapillaire. La choriocapillaire forme une couche unique de capillaire qui provient des artères ciliaires courtes postérieures et en avant du grand cercle artériel de l'iris.

La vascularisation des couches internes est assurée par les branches de l'artère centrale de la rétine. Elle émerge à la papille où elle se divise en ses quatre branches terminales : temporales et nasales, supérieures et inférieures. Ces artères se divisent en collatérales, qui se divisent en terminales, qui comportent des collatérales et ainsi de suite jusqu'à former un réseau couvrant pour chacune des artères un quadrant de la rétine. Dans 10 à 20% des cas, la zone temporale de la couche des fibres nerveuses peut avoir une vascularisation provenant d'une artère ciliorétinienne lorsque celle-ci est présente(31).

b. Vascularisation veineuse

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine. Les veinules de petits calibres se réunissent de façon centripète vers la papille pour fournir des veinules de plus en plus importantes qui se drainent dans 4 troncs : les branches temporales supérieures et inférieures, les branches nasales supérieures et inférieures. Ces 4 troncs vont se réunir pour former la veine centrale de la rétine. Le tronc veineux central chemine dans le nerf optique avec l'artère centrale de la rétine et le quitte en arrière du globe pour gagner le sinus caverneux.

Annexe 2 : Facteurs vasculaires de la neuropathie optique glaucomateuse

La physiopathologie du glaucome est complexe et imparfaitement connue. L'implication de facteurs vasculaires dans la neuropathie optique glaucomateuse a récemment été mise en évidence(8,36). Selon la théorie vasculaire du glaucome, la neuropathie optique glaucomateuse serait une conséquence de l'insuffisance d'apport sanguin à la fois par l'augmentation de la pression intra-oculaire mais également d'autres facteurs qui diminuent le flux sanguin oculaire(37).

Au niveau du globe oculaire, le flux sanguin est égal au rapport pression de perfusion/résistance au flux. La pression de perfusion oculaire correspond à la différence de pression entre la pression artérielle moyenne et la pression veineuse. Au niveau du nerf optique, la pression veineuse peut être remplacée par la pression intra-oculaire. A l'état normal, le flux vasculaire dans la tête du nerf optique est donc dépendant des résistances au flux sanguin, de la pression artérielle et de la pression intra-oculaire (Figure D)(38).

Une modification de l'un de ces paramètres entrainerait donc des anomalies du couplage neurovasculaire, une diminution du flux des facteurs neurotrophiques, une apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes et favoriserait ainsi la progression de la neuropathie glaucomateuse(39).

Comme énoncé précédemment, le débit sanguin rétinien dépend de la pression de perfusion oculaire, elle-même dépendante de la pression artérielle et de la pression intra-oculaire ; de la résistance propre des vaisseaux à l'écoulement sanguin et de l'augmentation de la viscosité sanguine.

Une réduction du flux sanguin peut donc théoriquement provenir de trois causes : une résistance accrue à l'écoulement sanguin, une réduction de la pression de perfusion oculaire ou une augmentation de la viscosité sanguine.

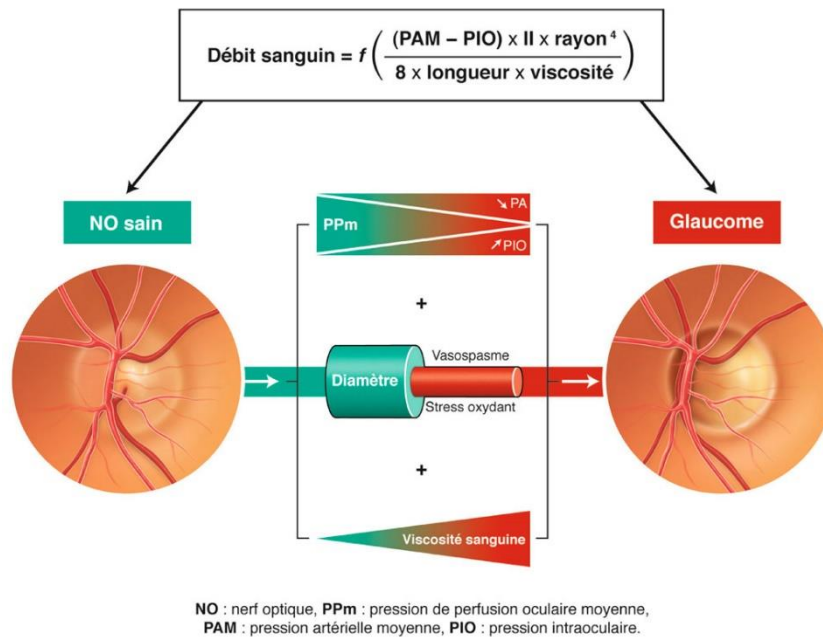


Figure D : Les facteurs vasculaires du glaucome. Figure extraite de *Le GPAO, Rapport 2014 de la Société française d'ophtalmologie (2014)*

Résistances vasculaires accrues

Les facteurs pouvant modifier la résistance vasculaire sont multiples : athérosclérose, vasospasme ou encore dysfonctionnement de l'autorégulation vasculaire rétinienne.

- Athérosclérose : Plusieurs études ont essayé de démontrer l'association entre facteurs de risques cardiovasculaires et glaucome. L'hypertension artérielle est admise comme positivement associée au glaucome. D'autres études ont retrouvé des associations entre facteurs cardiovasculaires et glaucome(40–42).
- Vasospasme : Il s'agit d'une vasoconstriction périphérique réversible inappropriée. Le syndrome vasospastique est considéré comme un facteur de risque indépendant de glaucome et agissant de concert avec la PIO dans la progression de la neuropathie optique glaucomateuse(36).
- Dysfonction de l'autorégulation vasculaire : Un nombre croissant d'études suggèrent qu'une altération des capacités d'autorégulation de la vascularisation rétinienne serait liée au glaucome(43).

Réduction de la pression de perfusion

Le flux vasculaire dans la tête du nerf optique est dépendant de la pression artérielle et de la PIO. De nombreuses études rapportent une réduction de la pression de perfusion oculaire moyenne chez les patients glaucomateux(44,45).

- Hypotension artérielle : Plusieurs études retrouvent que la diminution de la pression artérielle est un facteur de risque de glaucome et de progression de celui-ci(46,47).
- Pression intra-oculaire : Il y a une relation inverse entre pression intra-oculaire et pression de perfusion oculaire au niveau de la tête du nerf optique(48,49). De plus, les capacités d'autorégulation du flux sanguin sont diminuées lors de niveaux élevés de pression intra-oculaire(50). La pression intra-oculaire semble donc jouer un rôle à la fois dans la réduction de la pression de perfusion mais également dans les capacités d'autorégulation vasculaire rétinienne.

Viscosité sanguine

La viscosité sanguine peut être modifiée par de nombreux troubles hématologiques. Plusieurs études ont montré l'association entre glaucome et anomalie de la viscosité sanguine(51,52). Cependant les études ayant évalué la relation entre la viscosité sanguine et le flux vasculaire oculaire sont peu nombreuses et ont des conclusions contradictoires, son rôle semble donc être limité dans la neuropathie optique glaucomateuse(53,54).

De plus en plus de preuves indiquent que les facteurs de risques vasculaires sont importants dans la physiopathologie de la neuropathie optique glaucomateuse bien que la pression intra-oculaire soit le facteur de risque principal. Cependant, il n'y a pas de preuve indiscutable que les modifications fonctionnelles ou structurales de la vascularisation oculaire précèdent l'apparition du glaucome.

Annexe 3 : Récapitulatif des données descriptives sur l'association des paramètres vasculaires rétiens avec le glaucome et l'épaisseur des fibres nerveuses rétiennes parapapillaires

Tableau A - Récapitulatif des données descriptives sur l'association des paramètres vasculaires rétiens avec le glaucome et l'épaisseur des fibres nerveuses rétiennes parapapillaires, (FPA : Fermeture Primitive de l'Angle, SFPA : Suspicion de Fermeture Primitive de l'Angle, GCFA : Glaucome Chronique par Fermeture de l'Angle, GPN : Glaucome à Pression Normal, GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert, HTIO: Hypertension intra-oculaire)

Auteurs	Revue	Année	Type de cohorte	Méthode de mesure	Schéma d'étude	Nombre de sujets	Suivi (mois)	Age	Outcome	Calibre des artères	Calibre des veines	Dimension fractale	Tortuosité vasculaire
Klein et al	American journal of ophtalmology	2004	Population-based	Optimate	Transversale	Non glaucome : 4414 ; Glaucome : 199		62	Glaucome	Non significatif	Non significatif		
Mitchell et al	Ophtalmology	2005	Population-based	Optimate	Transversale	Sain : 3065 ; GPAO : 38 ; GPN : 21 ; HTIO : 163		65.7	Glaucome	Diminué	Diminué		
Ikram et al	Investigative ophtalmology & visual science	2005	Population-based	Optimate	Prospective	3464	78	65.4	Incidence de glaucome	Non significatif	Non significatif		
Wang et al	Clinical & experimental ophtalmology	2007	Population-based	Manuelle	Transversale	2418		54.4	Glaucome	Diminué	Non significatif		
Cheung et al	Investigative ophtalmology & visual science	2008	Population-based	Optimate	Transversale	1204		6.7	RNFLT	Diminué	Diminué		
Amerasinghe et al	Investigative ophtalmology and visual science	2008	Population-based	IVAN	Transversale	Non glaucome : 2892 ; GPAO : 88 ; GCFA : 5 ; GPN : 74		57.69	Glaucome	Diminué	Diminué		
Lim et al	American journal of ophtalmology	2009	Hospital-based	Optimate	Transversale	104		11.51	RNFLT	Diminué	Diminué		
Samarawickrama et al	Investigative ophtalmology & visual science	2009	Population-based	Optimate	Transversale	2038		12.7	RNFLT	Diminué	Diminué		
Zheng et al	Investigative ophtalmology & visual science	2010	Population-based	IVAN	Transversale	Non Glaucome : 2599 ; Glaucome : 107		56.8	RNFLT	Diminué	Diminué		
Chang et al	American journal of ophtalmology	2011	Cas-témoin	Visupac	Transversale	Non Glaucome : 55 ; GPN : 60		52.2	Glaucome	Diminué	Diminué		
Kim et al	Investigative ophtalmology & visual science	2012	Hospital-based	Visupac	Transversale	Non Glaucome : 48 ; GPN : 67		50.0	RNFLT	Diminué	Non significatif		

Auteurs	Revue	Année	Type de cohorte	Méthode de mesure	Schéma d'étude	Nombre de sujet	Suivi (mois)	Age	Outcome	Calibre des artères	Calibre des veines	Dimension fractale	Tortuosité vasculaire
Tham et al	Investigative ophthalmology & visual science	2013	Population-based	SIVA	Transversale	352		53.61	Neuroretinal Rim	Diminué	Diminué	Diminuée	Diminuée
Wu et al	Ophtalmology	2013	Population-based	SIVA	Transversale	3280			Glaucome			Diminuée	Diminuée
Kawasaki et al	Ophtalmology	2013	Population-based	Optimate	Prospective	2417	120	64.2	Incidence de glaucome	Diminué	Non significatif		
Lee et al	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	2014	Hospital-based	IVAN	Prospective	GPN : 27	24-3		Progression du glaucome	Diminué	Non significatif		
De Leon et al	Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology	2015	Hospital-based	IVAN	Transversale	158		65.7	Stade du glaucome	Diminué	Diminué		
Gao et al	Scientific reports	2015	Population-based	Optimate	Transversale	Sain : 5788 ; GPAO : 54 ; GCFA : 19 ; SFPA : 731 ; FPA : 64		52	Glaucome	Diminué	Diminué		
Yoo et al	Graefes Archive Clinical and Experimental Ophthalmology	2016	Hospital-based	IVAN	Transversale	21		45.5	Glaucome	Diminué	Diminué		
Shin et al	Journal of ophthalmology	2017	Hospital-based	IVAN	Transversale	Non glaucome : 40 ; NTG : 37		56.4	Glaucome	Diminué	Diminué		
Rao et al	Journal of glaucoma	2017	Hospital-based	Image J software	Transversale	Non glaucome : 30 ; GPAO : 30 ; GPN : 28		53.3	Glaucome	Non significatif	Non significatif		
Geneid et al	Acta ophthalmologica	2019	Population-based	IVAN	Transversale	2217		47.3	RNFLT	Diminué	Diminué		
Arnould et al	PloS One	2020	Population-based	SIVA	Transversale	970			RNFLT	Diminué	Diminué	Diminuée	Non significatif
Chiquet et al	Acta ophthalmologica	2020	Cas-témoin	VAMPIRE	Transversale	Non glaucome : 61 ; GPAO : 61		61	Glaucome	Diminué	Diminué	Diminuée	Non significatif

Annexe 4 : Récapitulatif des données descriptives sur l'association des paramètres vasculaires rétiniens avec les pathologies générales mesurés avec le logiciel SIVA

Tableau B - Récapitulatif des données descriptives sur l'association des paramètres vasculaires rétiniens avec les pathologies générales mesurés avec le logiciel SIVA

Auteurs	Revue	Année	Type de cohorte	Schéma d'étude	Nombre de sujet	Suivi (mois)	Age	Outcome	Calibre des artères	Calibre des veines	Dimension fractale	Tortuosité vasculaire artérielle	Tortuosité vasculaire veineuse
CY Cheung et al	Journal of hypertension	2011	Population-based	Transversale	2144		57.6 (11.3)	Tension artérielle	Diminué	Augmenté	Diminuée	Diminuée	Augmentée
Liew et al	European heart journal	2011	Population-based	Longitudinale	3303	168		Mortalité coronarienne			Diminuée		
CY Cheung et al	Ophtalmology	2011	Population-based	Transversale	3280		57.7 (10.7)	Tension artérielle				Diminuée	Augmentée
CY Cheung et al	Stroke	2013	Population-based	Longitudinale	3189	52.8		Accident vasculaire cérébral	Non significatif	Augmenté	Non significatif	Non significatif	Non significatif
CY Cheung et al	Journal of stroke and cerebrovascular disease	2014	Population-based	Transversale	1202		68.48 (5.41)	Cognitive dysfunction	Non significatif	Non significatif	Diminuée	Non significatif	Non significatif
Williams et al	Alzheimer's & dementia	2015	Cas-Témoin	Transversale	507		77.6	Maladie d'alzheimer	Augmenté	Non significatif	Diminuée	Diminuée	Non significatif
Wang et al	Atherosclerosis	2018	Hospital-based	Transversale	1187		61.05 (11.66)	Maladie coronarienne			Non significatif	Diminuée	Diminuée

Références

1. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet Lond Engl*. 11 nov 2017;390(10108):2183-93.
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. févr 2021;9(2):e144-60.
3. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. nov 2014;121(11):2081-90.
4. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juin 2002;120(6):701-13; discussion 829-830.
5. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. nov 1999;106(11):2144-53.
6. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. oct 2000;130(4):429-40.
7. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. févr 2001;108(2):247-53.
8. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. juill 2002;21(4):359-93.
9. Yap ZL, Verma S, Lee YF, Ong C, Mohla A, Perera SA. Glaucoma related retinal oximetry: a technology update. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2018;12:79-84.
10. Harris A, Werne A, Cantor LB. Vascular abnormalities in glaucoma: from population-based studies to the clinic? *Am J Ophthalmol*. avr 2008;145(4):595-7.
11. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho H-S, Lee CH, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. janv 2007;48(1):104-11.
12. Okumura Y, Yuki K, Tsubota K. Low diastolic blood pressure is associated with the progression of normal-tension glaucoma. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2012;228(1):36-41.

13. Drance S, Anderson DR, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* juin 2001;131(6):699-708.
14. Pache M, Dubler B, Flammer J. Peripheral vasospasm and nocturnal blood pressure dipping--two distinct risk factors for glaucomatous damage? *Eur J Ophthalmol.* avr 2003;13(3):260-5.
15. Murgan I, Beyer S, Kotliar KE, Weber L, Bechtold-Dalla Pozza S, Dalla Pozza R, et al. Arterial and retinal vascular changes in hypertensive and prehypertensive adolescents. *Am J Hypertens.* mars 2013;26(3):400-8.
16. Li M, Wang G, Xia H, Feng Z, Xiao P, Yuan J. Retinal vascular geometry detection as a biomarker in diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol.* 20 juill 2021;11206721211033488.
17. Wang SB, Mitchell P, Liew G, Wong TY, Phan K, Thiagalingam A, et al. A spectrum of retinal vasculature measures and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* janv 2018;268:215-24.
18. Koch EC, Arend KO, Bienert M, Remky A, Plange N. Arteriovenous passage times and visual field progression in normal tension glaucoma. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:726912.
19. Martinez A, Sanchez M. Ocular blood flow and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* sept 2008;92(9):1301; author reply 1301-1302.
20. Ciancaglini M, Guerra G, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V, Cinelli M, et al. Fractal dimension as a new tool to analyze optic nerve head vasculature in primary open angle glaucoma. *Vivo Athens Greece.* avr 2015;29(2):273-9.
21. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* nov 2003;44(11):4644-50.
22. Liew G, Wang JJ, Cheung N, Zhang YP, Hsu W, Lee ML, et al. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology.* nov 2008;115(11):1951-6.
23. Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study - PubMed [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21125205/>
24. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease - PubMed [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439169/>
25. Cheung CY, Ong S, Ikram MK, Ong YT, Chen CP, Venketasubramanian N, et al. Retinal vascular fractal dimension is associated with cognitive dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* janv 2014;23(1):43-50.
26. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_500229/fr/depistage-et-diagnostic-precoce-du-glaucome-problematique-et-perspectives-en-france

27. Thomas S-M, Jeyaraman MM, Jeyaraman M, Hodge WG, Hutnik C, Costella J, et al. The effectiveness of teleglaucoma versus in-patient examination for glaucoma screening: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(12):e113779.
28. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. févr 2019;103(2):167-75.
29. Son J, Shin JY, Kim HD, Jung K-H, Park KH, Park SJ. Development and Validation of Deep Learning Models for Screening Multiple Abnormal Findings in Retinal Fundus Images. *Ophthalmology*. janv 2020;127(1):85-94.
30. Li Z, He Y, Keel S, Meng W, Chang RT, He M. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. août 2018;125(8):1199-206.
31. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*. sept 2001;20(5):563-93.
32. *Neuropathies Optiques*. by HAMARD (H.), CHEVALERAUD (J.) et RONDOT (P.): (1986) | Último Capítulo S.L. [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.abebooks.com/Neuropathies-Optiques-HAMARD-CHEVALERAUD-RONDOT-Paris/22923067371/bd>
33. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. juin 2008;43(3):308-12.
34. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. juill 1995;120(1):92-102.
35. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol*. sept 1976;82(3):405-23.
36. Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. juin 2008;43(3):317-21.
37. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. mai 1994;38 Suppl:S3-6.
38. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. sept 2001;20(5):595-624.
39. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. févr 2013;13(1):36-42.
40. Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma*. août 2004;13(4):319-26.
41. Kuang T-M, Xirasagar S, Kao Y-W, Shia B-C, Lin H-C. Association of Systemic Hypertension With Primary Open-angle Glaucoma: A Population-based Case-Control Study. *Am J Ophthalmol*. oct 2020;218:99-104.

42. Lin H-C, Chien C-W, Hu C-C, Ho J-D. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. *Ophthalmology*. nov 2010;117(11):2088-95.
43. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. avr 2005;16(2):79-83.
44. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. févr 1995;113(2):216-21.
45. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESS Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. janv 2008;115(1):85-93.
46. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. nov 2007;114(11):1965-72.
47. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. déc 2001;119(12):1819-26.
48. Kiyota N, Shiga Y, Ichinohasama K, Yasuda M, Aizawa N, Omodaka K, et al. The Impact of Intraocular Pressure Elevation on Optic Nerve Head and Choroidal Blood Flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 02 2018;59(8):3488-96.
49. Iwase T, Akahori T, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Evaluation of optic nerve head blood flow in response to increase of intraocular pressure. *Sci Rep*. 22 2018;8(1):17235.
50. Polska E, Simader C, Weigert G, Doelemeyer A, Kolodjaschna J, Scharmann O, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. août 2007;48(8):3768-74.
51. Klaver JH, Greve EL, Goslinga H, Geijssen HC, Heuvelmans JH. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. oct 1985;69(10):765-70.
52. Wu ZJ, Li MY. [Blood viscosity and related factors in patients with primary open-angle glaucoma]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol*. nov 1993;29(6):353-5.
53. Vetrugno M, Cicco G, Cantatore F, Arnese L, Delle Noci N, Sborgia C. Red blood cell deformability, aggregability and cytosolic calcium concentration in normal tension glaucoma. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(4):295-302.
54. Carter CJ, Brooks DE, Doyle DL, Drance SM. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology*. janv 1990;97(1):49-55.

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.

ASSOCIATION BETWEEN RETINAL VASCULAR PARAMETERS WITH OPEN ANGLE GLAUCOMA AND RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN AN ELDERLY POPULATION : THE ALIENOR STUDY

ABSTRACT

Purpose: To analyze the association of retinal vascular parameters measured with a computer-assisted program with both Open Angle Glaucoma (OAG) and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness (RNFLT) in an elderly population.

Design: Population-based cohort longitudinal study.

Participants: Of the 963 participants of the ALIENOR baseline visit, 562 were included in this analysis.

Methods: We used a computer-assisted program (Singapore "I" Vessel Assessment) to measure quantitative retinal vascular parameters (vessel caliber, vascular tortuosity, fractal dimension) from retinal photographs. RNFLT was assessed with spectral-domain optical coherence tomography (software version 5.4.7.0; Spectralis, Heidelberg Engineering Co., Heidelberg, Germany). OAG diagnosis was determined using Foster et al. classification.

Main outcome measure: The associations between retinal vascular parameters and glaucoma or RNFLT at ALIENOR 1 (A1) visit and longitudinal RNFLT changes with time.

Results: 42 persons (7.5%) had glaucoma in the analysis. After adjusting for age, gender, smoking status, BMI, pulsed pressure and diabetes mellitus, arteriolar and venular caliber (odds ratio [OR], 0.935 ; 95% confidence interval [CI], 0.890-0.982 ; $p = 0.007$ and OR: 0.927 (95%CI: 0.888-0.968), $p = 0.0006$ - respectively), and arteriolar fractal dimension (OR: 0.539 (95%CI: 0.302-0.962), $p = 0.04$) were significantly associated with OAG. Arteriolar and venular caliber were significantly associated with RNFLT at A1 visit (OR: 0.435 (95%CI: 0.212-0.658), $p = 0.0002$ and OR: 0.486 (95%CI: 0.307-0.666, $p < 0.0001$ respectively). Vascular parameters were not associated with RNFLT longitudinal changes with time.

Conclusion: Our study found that glaucoma is associated with specific retinal vascular features. Interestingly, our study also suggests that retinal vascular features are not associated with optic nerve head changes with time in a normal population.

MOTS-CLES : glaucoma, retinal layer fiber thickness, retinal vascular parameters, retinal vasculature, optical coherence tomography, elderly subjects, SIVA, population-based study, general population, vascular caliber, vascular tortuosity, fractal dimension

DICIPLINE : Ophtalmologie

DIRECTEUR DE THESE : Cédric Schweitzer