

Titre: Vers une standardisation de l'oculomique vasculaire: Évaluation de
Title: biomarqueurs rétiens dans la cohorte ÉLCV

Auteur: Lycia Mameri
Author:

Date: 2025

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Mameri, L. (2025). Vers une standardisation de l'oculomique vasculaire:
Citation: Évaluation de biomarqueurs rétiens dans la cohorte ÉLCV [Mémoire de maîtrise,
Polytechnique Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/71170/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/71170/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** Farida Cheriet, & Renaud Duval
Advisors:

Programme: Génie informatique
Program:

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

**Vers une standardisation de l'oculomique vasculaire: Évaluation de
biomarqueurs rétinien dans la cohorte ÉLCV**

LYCIA MAMERI

Département de génie informatique et génie logiciel

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*
Génie informatique

Décembre 2025

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

**Vers une standardisation de l'oculomique vasculaire: Évaluation de
biomarqueurs rétiens dans la cohorte ÉLCV**

présenté par **Lycia MAMERI**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*
a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

Thomas HURTUT, président

Farida CHERIET, membre et directrice de recherche

Renaud DUVAL, membre et codirecteur de recherche

Frédéric LESAGE, membre

REMERCIEMENTS

En relisant les mémoires de mes prédécesseurs, j'ai identifié un fil conducteur : les étudiantes et étudiants qui ont eu la chance d'être encadrés par la Dre Farida Cheriet ne tarissent pas d'éloges à son égard. Sans surprise, je perpétue donc tout naturellement cette tradition : un grand merci à Farida pour son soutien, ses conseils aiguisés et l'opportunité qu'elle m'a donnée de réaliser ma maîtrise dans son laboratoire. Mon expérience de maîtrise, avec ses hauts et ses bas, aurait été radicalement différente sans son encadrement bienveillant. Je remercie également le Dr. Renaud Duval, mon co-directeur, pour sa disponibilité lors de mes questionnements et son soutien tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier également les membres du Liv4D, toujours disponibles pour échanger ou répondre à mes questions : Gabriel, Zachary et Clément. Sans oublier Philippe, dont la disponibilité a été précieuse pour résoudre les aléas du quotidien au laboratoire. Une pensée particulière pour Emmanuelle, dont la bienveillance m'a touchée.

Je remercie ma famille, mon père, Aza, Nina, Massil et Mamie Safia, qui m'ont soutenue, tant en personne que depuis Alger. Leurs encouragements m'ont portée dans les épreuves comme dans les réussites.

Ce mémoire n'aurait certainement pas vu le jour sans le soutien inconditionnel de mon époux, Fazil, qui m'a épaulée durant les longues journées d'étude et mes (nombreux) moments de doute. Bien sûr, je suis reconnaissante envers notre fils Massinissa, dont les dessins - très abstraits - sur mes feuilles de notes m'ont fait sourire pendant mes soirées tardives de rédaction, et qui illumine nos journées.

Enfin, quelques mots en la mémoire de ma mère, Djamila Belhocine, mon premier modèle d'incroyable maman, professeure et chercheuse. Mes visites, petite fille, à son laboratoire et lors de ses cours m'ont donné le goût de la recherche et surtout de la science.

RÉSUMÉ

La rétine constitue une fenêtre d'observation unique et non invasive sur la microvascularisation systémique. C'est le fondement d'un champ de recherche émergent, l'oculomique, qui vise à identifier des biomarqueurs oculaires quantitatifs liés à la santé systémique. Les caractéristiques vasculaires rétinienne, telles que le calibre des vaisseaux, leur tortuosité ou les paramètres de bifurcation, ont ainsi montré des associations prometteuses avec les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Pourtant, la transposition clinique de ces résultats se heurte à une hétérogénéité méthodologique prononcée entre les études. Les divergences entourant le choix des outils d'analyse, la définition des régions d'intérêt, les méthodes d'agrégation des mesures ou les stratégies d'ajustement statistique génèrent en effet des incohérences, voire des contradictions. Cela entrave l'établissement de valeurs de référence standardisées et l'adoption en pratique courante.

Ce mémoire s'attache donc à investiguer systématiquement l'impact de ces choix méthodologiques sur les associations entre biomarqueurs rétiens et pathologies vasculaires. Son objectif principal est de quantifier les sources de variabilité afin de proposer des pistes de standardisation des protocoles oculomiques. La démarche repose sur quatre objectifs spécifiques : 1) la comparaison de deux outils d'extraction, AutoMorph et le Fundus Vessel Toolkit (FVT), ce dernier intégrant des corrections topologiques ; 2) l'évaluation de l'effet de l'ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels ; 3) l'analyse de l'influence de la région d'intérêt, en opposant zone standard, zone étendue et image complète ; et enfin, 4) la comparaison de diverses méthodes d'agrégation des mesures vasculaires en biomarqueurs globaux, telles que la moyenne, la médiane ou des approches pondérées.

Sur le plan méthodologique, ce travail s'appuie sur une étude transversale exploitant les données de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ÉLCV), incluant des photographies du fond d'œil de plus de 20 000 participants. Après une segmentation et une classification artério-veineuse réalisées par AutoMorph, les biomarqueurs ont été extraits à la fois par son module natif et par FVT. Leur association avec quatre pathologies vasculaires, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde et angine, a été évaluée par régression logistique.

Les résultats mettent en lumière un contraste frappant entre les pathologies coronariennes et cérébrovasculaires. Pour les premières, l'infarctus du myocarde et l'angine, des associations robustes et cohérentes ont été observées. Le calibre artériolaire moyen émerge ainsi comme un biomarqueur particulièrement stable, son association significative persistant à travers la

majorité des configurations méthodologiques testées, avec une amplitude d'effet croissante lorsqu'on étend la région d'analyse de la zone standard à l'image complète. Cette réplique de résultats bien établis dans la littérature valide les protocoles employés. Par ailleurs, des paramètres de bifurcation, tels que le rapport d'optimalité et le ratio de superficie, ont également démontré des associations constantes avec les pathologies coronariennes.

En revanche, les associations avec les pathologies cérébrovasculaires, se sont avérées nettement moins stables, voire absentes dans de nombreuses configurations. Fait notable, l'association pourtant largement documentée entre calibre artériolaire et l'AVC n'a pu être répliquée dans aucune des 21 combinaisons méthodologiques évaluées. Certains biomarqueurs candidats ont néanmoins émergé, comme la tortuosité ou la déviation de l'exposant jonctionnel, mais leurs signaux, plus ténus, appellent à une validation externe.

L'exploration systématique des choix méthodologiques a permis de dégager plusieurs enseignements clés. La comparaison des outils a révélé la supériorité de FVT, dont les corrections topologiques post-segmentation ont généré des associations plus fortes pour le calibre dans les maladies coronariennes. L'ajustement statistique pour les facteurs confondants traditionnels s'est avéré crucial, réduisant drastiquement le nombre d'associations significatives et confirmant qu'une partie des signaux bruts reflétait des corrélations avec ces facteurs de risque plutôt qu'un lien indépendant. Aucune région d'intérêt ne s'est imposée comme universellement optimale, mais pour les coronaropathies, les altérations vasculaires diffuses étaient mieux capturées par une analyse étendue. Enfin, si des méthodes d'agrégation complexes n'ont pas apporté d'avantage décisif pour les biomarqueurs robustes comme le calibre, l'utilisation de la médiane pour les paramètres de bifurcation a, de manière inattendue, produit plus d'associations significatives que la moyenne, potentiellement en raison de sa robustesse face aux valeurs aberrantes.

En conclusion, ce travail démontre que l'hétérogénéité méthodologique est une source de discordance dans les études oculomiques. Il valide empiriquement la robustesse de certains biomarqueurs pour les pathologies coronariennes, tout en identifiant des candidats prometteurs mais fragiles pour les pathologies cérébrovasculaires. Il plaide en faveur d'une transparence méthodologique, d'analyses de sensibilité systématiques et d'un ajustement statistique rigoureux. Les recommandations qui en découlent, comme la priorisation de la zone étendue et de la moyenne simple pour l'agrégation des biomarqueurs établis, visent à améliorer la reproductibilité et la comparabilité des futures recherches. Cette étape importante permettra de consolider le potentiel clinique de l'oculomique dans la stratification du risque vasculaire. Les perspectives immédiates résident dans une validation longitudinale au sein de la cohorte ÉLCV et une comparaison avec les approches par apprentissage profond.

ABSTRACT

The retina provides a unique, non-invasive window into the systemic microvasculature. It forms the foundation of an emerging field, oculomics, which seeks to identify quantitative ocular biomarkers linked to systemic health. Retinal vascular characteristics such as vessel calibre, tortuosity, and bifurcation geometry have shown promising associations with cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, the clinical translation of these findings remains hindered by pronounced methodological heterogeneity across studies. Divergences in analytical tools, definitions of regions of interest, aggregation strategies, and statistical adjustment procedures generate inconsistencies, sometimes contradictions, that impede the establishment of standardized reference values and delay broader clinical adoption.

This thesis systematically investigates the impact of these methodological choices on associations between retinal biomarkers and vascular diseases. Its primary objective is to quantify sources of variability and provide avenues toward standardizing oculomic protocols. The study focuses on four methodological axes: (1) comparison of two extraction tools, AutoMorph and the Fundus Vessel Toolkit (FVT), the latter incorporating post-segmentation topological corrections; (2) evaluation of the effect of adjusting for conventional cardiovascular risk factors; (3) analysis of the influence of the region of interest, comparing the standard zone, the extended zone, and the full image; and (4) comparison of different aggregation strategies to derive global vascular biomarkers, including the mean, median, and weighted approaches.

Methodologically, this work relies on a cross-sectional analysis from the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA), which includes retinal fundus photographs from more than 20,000 participants. After vessel segmentation and artery–vein classification performed by AutoMorph, biomarkers were extracted using both its native module and FVT. Their associations with four vascular diseases, stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction, and angina, were assessed using logistic regression.

The results reveal a striking contrast between coronary and cerebrovascular diseases. For myocardial infarction and angina, associations were robust and consistent across methodological configurations. Mean arteriolar calibre emerged as a particularly stable biomarker, maintaining significant associations across most tested configurations, with effect sizes increasing as the analysis region expanded from the standard zone to the full image. This successful replication of results well documented in the literature validates the analytical protocols implemented here. In addition, several bifurcation-level metrics, such as the optimality ratio

and the arterial area ratio, also demonstrated consistent associations with coronary disease. In contrast, associations with cerebrovascular outcomes were considerably weaker and often absent across configurations. Notably, the widely reported association between arteriolar calibre and stroke could not be reproduced in any of the 21 methodological combinations evaluated. Some candidate biomarkers nonetheless emerged, such as tortuosity and the deviation of the junctional exponent, although their comparatively weaker signals warrant external validation.

The systematic exploration of methodological choices yielded several key insights. Tool comparison revealed the advantage of FVT: its post-segmentation topological corrections produced stronger and more interpretable associations for vessel calibre in coronary disease. Statistical adjustment for traditional confounders proved essential, substantially reducing the number of significant associations and confirming that many unadjusted signals reflected correlations with cardiovascular risk factors rather than independent retinal effects. No single region of interest proved universally optimal, but for coronary disease, diffuse microvascular alterations were better captured through extended-zone analyses. Finally, although complex aggregation strategies did not provide meaningful gains for robust biomarkers such as calibre, the median unexpectedly outperformed the mean for bifurcation metrics, likely due to its robustness to outliers in distributions with high variability.

In conclusion, this work demonstrates that methodological heterogeneity is a major source of discordance in oculomic studies. It empirically validates the robustness of several biomarkers for coronary diseases while identifying promising but fragile candidates for cerebrovascular outcomes. The findings support greater methodological transparency, systematic sensitivity analyses, and rigorous statistical adjustment. The resulting recommendations, including prioritizing the extended zone and using the simple mean for established biomarkers, aim to improve reproducibility and comparability across future studies, an essential step toward strengthening the clinical potential of oculomics for vascular risk stratification. Immediate next steps include longitudinal validation within the CLSA cohort and comparisons with deep learning-based end-to-end approaches.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	iii
RÉSUMÉ	iv
ABSTRACT	vi
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES FIGURES	xvii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xviii
LISTE DES ANNEXES	xix
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Anatomie du fond d’œil	2
1.2 Dépistage de pathologies vasculaires alternatif	4
1.3 L’oculomique : un nouveau terme pour une spécialité établie	5
1.4 Problématique	7
1.5 Objectif principal	8
1.6 Plan du mémoire	8
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE	10
2.1 Imagerie rétinienne et contrôle qualité	10
2.2 Segmentation automatisée des structures vasculaires	11
2.2.1 AutoMorph : vers une automatisation complète	12
2.2.2 Segmentation des structures centrales rétiniennes	13
2.2.3 Les défis de la segmentation vasculaire	14
2.3 Biomarqueurs vasculaires	17
2.3.1 Biomarqueurs de bifurcation	17
2.3.2 Biomarqueurs de branches	19
2.3.3 Biomarqueurs globaux	22
2.4 Outils d’extraction des biomarqueurs	23
2.4.1 Outils disponibles	23
2.4.2 Méthodes d’agrégation des biomarqueurs	26
2.4.3 Définition des régions d’analyse	28
2.4.4 Validation	30

2.4.5	Variabilité inter-outils	32
2.5	Oculomique et pathologies vasculaires	33
2.5.1	Approches méthodologiques	34
2.5.2	Associations établies : synthèse d'études représentatives	35
2.6	Bases de données	39
2.6.1	ÉLCV : Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement	40
2.6.2	Limites du transfert entre bases de données	41
2.7	Objectifs de recherche	42
CHAPITRE 3 ANALYSE DE L'ASSOCIATION ENTRE BIOMARQUEURS RÉTI-		
NIENS ET LES PATHOLOGIES VASCULAIRES		44
3.1	Plan de l'étude et prétraitement des données	44
3.1.1	Sélection d'un ensemble de données de qualité	44
3.1.2	Segmentation des structures anatomiques	47
3.2	Outils d'extraction de biomarqueurs	47
3.2.1	Biomarqueurs calculés par FVT	48
3.3	Méthodes d'analyse statistique	48
3.3.1	Critères d'évaluation des associations	49
3.3.2	Justification méthodologique	50
3.4	Stratégie d'ajustement pour les facteurs confondants	50
3.5	Définition des zones d'analyse	51
3.6	Agrégation des biomarqueurs	51
3.6.1	Agrégation des biomarqueurs des branches vasculaires	52
3.6.2	Agrégation des biomarqueurs de bifurcation	53
3.6.3	Stratégie analytique pour l'évaluation des méthodes d'agrégation	53
CHAPITRE 4 RÉSULTATS ET DISCUSSION		55
4.1	Objectif 1 : Comparaison des outils d'extraction : AutoMorph versus FVT	56
4.1.1	Pathologies cérébrovasculaires	57
4.1.2	Pathologies coronariennes	57
4.1.3	Interprétation des résultats	59
4.2	Objectif 2 : Importance de l'ajustement pour facteurs confondants	60
4.3	Objectif 3 et 4 : Analyse de variation des méthodes d'agrégations et des zones de calcul	62
4.3.1	Modèles individuels	63
4.3.2	Modèles intégrant de nombreux biomarqueurs	71

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION	73
5.1 Synthèse des travaux	73
5.1.1 Impact des choix méthodologiques	74
5.2 Limites de l'étude	75
5.3 Perspectives et recommandations	76
5.4 Conclusion	76
RÉFÉRENCES	78
ANNEXES	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Ensemble de données publiques couramment utilisées pour la segmentation et classification A/V	16
Tableau 2.2	Outils d'extractions des biomarqueurs et leurs caractéristiques.	25
Tableau 3.1	Variables de pathologies cardiovasculaires étudiées provenant de la base de données ÉLCV	46
Tableau 3.2	Biomarqueurs vasculaires rétinienx extraits par FVT	48
Tableau 3.3	Facteurs de confusion potentiels sélectionnés pour l' objectif 2	51
Tableau 4.1	Caractéristiques descriptives de l'échantillon avec comparaison entre participants avec et sans pathologies vasculaires.	57
Tableau 4.2	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx et AVC pour AUTOMORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives. . .	58
Tableau 4.3	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx et AIT pour AUTOMORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives. . .	58
Tableau 4.4	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx et infarctus du myocarde pour AUTOMORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives.	59
Tableau 4.5	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx et angine pour AUTOMORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives. . .	59
Tableau 4.6	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx et incidents d'AVC (bruts et ajustés) avec méthode d'agrégation moyenne sur la zone complète du fond d'œil. Les P-valeurs en gras sont significatives. . .	61
Tableau 4.7	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	64
Tableau 4.8	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	65
Tableau 4.9	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx de branches et infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	68
Tableau 4.10	Associations transversales entre biomarqueurs rétinienx de branches et angine avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	69

Tableau A.1	Tableau récapitulatif des études sur les biomarqueurs rétiens et pathologies vasculaires	90
Tableau B.1	Sortie d'un modèle de régression logistique d'association avec les incidents d'AVC. Analyse avec ajustements pour facteurs confondants. Technique d'agrégation des branches combinée. Les p-valeurs en gras sont significatives.	93
Tableau B.2	Différentes configurations étudiées et les tableaux de résultats associés.	94
Tableau B.3	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	95
Tableau B.4	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	96
Tableau B.5	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	97
Tableau B.6	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	98
Tableau B.7	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	99
Tableau B.8	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	100
Tableau B.9	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	101
Tableau B.10	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	102
Tableau B.11	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.	103

Tableau B.12	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	104
Tableau B.13	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents de AIT avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	105
Tableau B.14	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	106
Tableau B.15	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	107
Tableau B.16	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	108
Tableau B.17	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	109
Tableau B.18	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	110
Tableau B.19	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	111
Tableau B.20	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	112
Tableau B.21	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.	113
Tableau B.22	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	114
Tableau B.23	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	115

Tableau B.24	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	116
Tableau B.25	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	117
Tableau B.26	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	118
Tableau B.27	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	119
Tableau B.28	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	120
Tableau B.29	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives. . .	121
Tableau B.30	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	122
Tableau B.31	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	123
Tableau B.32	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.	124
Tableau B.33	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives. . .	125
Tableau B.34	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et angine avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	126
Tableau B.35	Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et angine avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	127

Tableau B.36	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et angine avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	128
Tableau B.37	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et angine avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	129
Tableau B.38	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et angine avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	130
Tableau B.39	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et angine avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	131
Tableau B.40	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et angine avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	132
Tableau B.41	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	133
Tableau B.42	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.	134
Tableau B.43	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.	135
Tableau B.44	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.	136
Tableau C.1	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.	138
Tableau C.2	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	139
Tableau C.3	Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.	140

Tableau C.4	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.	141
Tableau C.5	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	142
Tableau C.6	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.	143
Tableau C.7	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et incidents d'infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.	144
Tableau C.8	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et incidents d'infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	145
Tableau C.9	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et incidents d'infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.	146
Tableau C.10	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et angine avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.	147
Tableau C.11	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et angine du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.	148
Tableau C.12	Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et angine du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.	149

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Anatomie de l'œil. Images libres de droits, Wikipédia (2025).	2
Figure 1.2	Acquisition et exemple d'image de fond d'œil.	4
Figure 1.3	Nombre de publications utilisant le terme "oculomique". *L'année 2025 inclut uniquement les mois de janvier à juin.	6
Figure 1.4	Exemples de photographies de fond d'œil de qualité insuffisante pour l'analyse automatisée.	8
Figure 2.1	Artefacts typiques de segmentation A/V : incohérences le long des vaisseaux et erreurs aux croisements. Ces erreurs locales dégradent la fiabilité des biomarqueurs rétinien.	15
Figure 2.2	Exemple d'un cas de photographie avec une haute tortuosité vasculaire	20
Figure 2.3	Exemple de régions d'intérêt sur une photographie de ÉLCV centrée sur la macula.	30
Figure 3.1	Organigramme de la méthode globale montrant les cinq étapes du flux analytique.	45
Figure 3.2	Exemples représentatifs d'images fundoscopiques pour chaque catégorie de qualité (Bon, Utilisable, Rejet) identifiées par MCF-Net	46
Figure 4.1	Classification de la qualité des images ÉLCV d'après le modèle MCF-NET	55
Figure 4.2	Organigramme de sélection des participants montrant les critères d'inclusion/exclusion avec effectifs à chaque étape	56

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

A/V	Artère/Veine
AIT	Attaque Ischémique Transitoire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CCI	Coefficient de Corrélation Intra-classe
DO	Disque Optique
ÉCAC	Équivalence des Calibres de l'Artère Centrale
ÉCVC	Équivalence des Calibres de la Veine Centrale
ÉLCV	Étude Longitudinale Canadienne sur le Vieillissement
ÉQIR	Évaluation de la Qualité d'Image Rétinienne
FVT	Fundus Vessel Toolkit
IM	Infarctus du Myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
MCV	Maladies Cardiovasculaires
PA	Pression Artérielle
RC	Rapports de Cote
RD	Rétinopathie Diabétique
RR	Risques Relatifs
RAV	Ratio Artère-Veine
SFR	Score de Framingham
UKB	UK BioBank

LISTE DES ANNEXES

Annexe A	Études oculomiques	89
Annexe B	Associations transversales entre biomarqueurs et pathologies vasculaires	93
Annexe C	Associations transversales entre biomarqueurs et pathologies vasculaires	137

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

La rétine constitue le seul tissu vasculaire directement observable de manière non invasive dans le corps humain. Cette caractéristique unique offre un contraste marqué avec l'examen des vaisseaux cardiaques, cérébraux ou périphériques, qui nécessite des techniques d'imagerie complexes, invasives et coûteuses. Grâce à cette accessibilité, la photographie du fond d'œil s'est imposée comme une modalité de référence : rapide, sans préparation du patient et réalisable avec des appareils relativement abordables. Cette simplicité a favorisé un déploiement à large échelle, des cabinets d'optométrie aux programmes de dépistage communautaire.

Or, les pathologies vasculaires, telles que l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde, représentent l'une des causes majeures de mortalité mondiale. Leur dépistage précoce est un enjeu de santé publique, mais il se heurte à la complexité et au coût des examens spécialisés. Les programmes de dépistage conventionnels n'atteignent qu'une fraction limitée de la population, alors que les examens ophtalmologiques de routine bénéficient d'une participation bien supérieure. Cette disparité d'accès suggère que l'intégration d'un dépistage vasculaire au sein du parcours de soins ophtalmologiques pourrait considérablement améliorer la détection précoce des maladies systémiques.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'émergence de l'oculomique. Ce terme, introduit par Wagner et al. en 2020, désigne l'identification de biomarqueurs oculaires quantitatifs associés à des pathologies systémiques. Ces paramètres ont démontré des associations prometteuses avec diverses pathologies dans de nombreuses études. Les progrès récents en apprentissage profond ouvrent la voie à l'extraction automatisée et à grande échelle de ces biomarqueurs à partir d'images rétinienne. Cette évolution renforce le potentiel de l'oculomique pour la médecine préventive personnalisée.

Cependant, la traduction clinique de ce potentiel se heurte à des limites qui constituent le cœur de la problématique de ce mémoire. Le défi principal réside dans l'hétérogénéité des résultats obtenus par les études, ce qui entrave l'établissement de valeurs de référence cliniques.

C'est précisément cet écart entre le potentiel immense de l'oculomique et les obstacles à sa validation qui a déterminé l'orientation méthodologique de ce travail. Afin de situer le contexte de la revue de littérature qui suivra, les sections suivantes fourniront les connaissances fondamentales nécessaires à sa compréhension. Elles débiteront par un rappel de l'anatomie du fond d'œil, puis présenteront les principales pathologies vasculaires qui constituent l'enjeu de santé publique visé par cette recherche. Enfin, une introduction au champ de l'oculomique

viendra compléter ce cadre conceptuel préalable.

1.1 Anatomie du fond d'œil

Un simple examen du fond d'œil révèle un réseau vasculaire remarquablement organisé (Figure 1.1). On y trouve le **disque optique**, point d'émergence du nerf optique où convergent plus d'un million de fibres nerveuses transmettant l'information visuelle au cerveau. De ce disque émergent les vaisseaux sanguins, artérioles et veinules, qui se ramifient en une architecture arborescente caractéristique irriguant toute la rétine. Le disque optique est donc la racine de l'arbre vasculaire dans l'œil, qui présente de nombreux points de bifurcation et un calibre décroissant depuis les vaisseaux principaux vers les capillaires périphériques.

À quelques millimètres du disque optique se situe la **macula**, zone centrale de la rétine responsable de la vision fine et de la perception des couleurs. En son centre, la **fovéa** concentre la plus haute densité de photorécepteurs, assurant ainsi l'acuité visuelle [1].

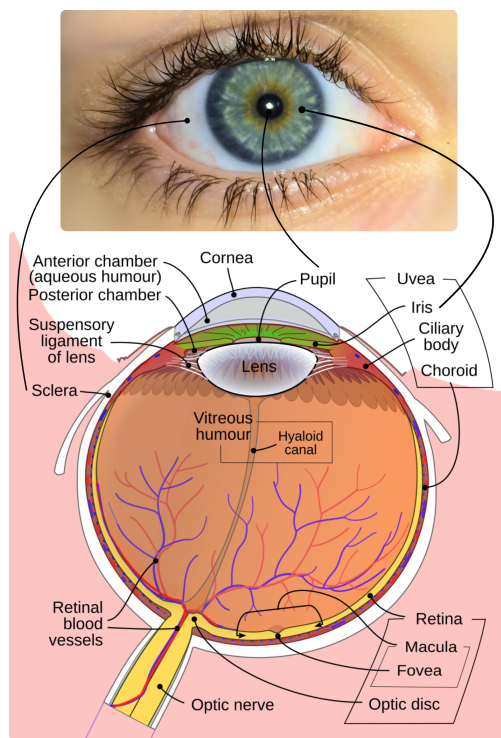


FIGURE 1.1 Anatomie de l'œil. Images libres de droits, Wikipédia (2025).

L'analyse des vaisseaux rétiens repose sur plusieurs modalités d'imagerie complémentaires, chacune offrant des perspectives distinctes sur la microvascularisation rétinienne.

La **photographie couleur du fond d'œil** constitue la modalité de référence en pratique

clinique courante (Figure 1.2). Rapide, non invasive et largement disponible, elle capture la surface bidimensionnelle de la rétine, permettant la visualisation directe des artérioles, veinules et de leur architecture globale. Sa standardisation et son faible coût en font l'outil idéal pour les études épidémiologiques à grande échelle.

L'angiographie à la fluorescéine fournit une séquence temporelle du flux sanguin. Après injection intraveineuse d'un colorant, une caméra capture sa progression dans la vascularisation rétinienne. Cette modalité invasive, mais indispensable pour l'évaluation de certaines conditions, révèle des anomalies fonctionnelles, particulièrement utiles dans le suivi des rétinopathies diabétiques et vasculaires.

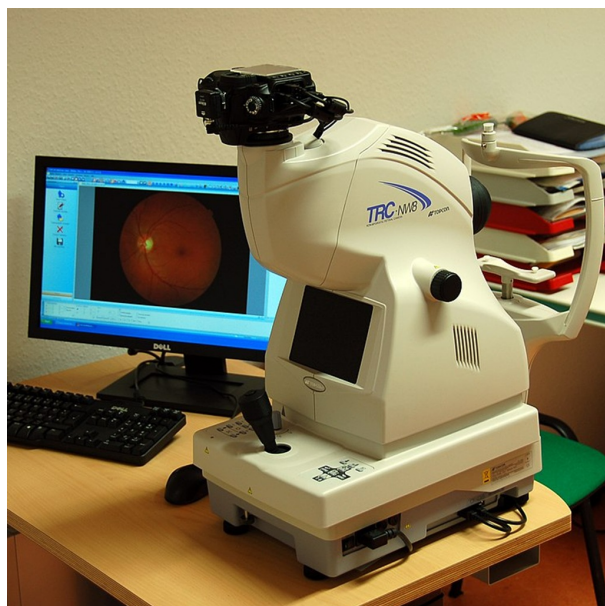
L'angiographie par OCT (OCT-A) représente une avancée significative par son approche non invasive. Basée sur le principe de la tomographie par cohérence optique, elle détecte le contraste de mouvement des hématies pour générer des cartes vasculaires tridimensionnelles. Les données 3D qu'elle produit ouvrent la voie à une modélisation géométrique avancée du réseau capillaire.

L'imagerie rétinienne à champ large élargit le champ de vision conventionnel (45°) jusqu'à 200°, capturant la rétine périphérique où apparaissent souvent les premières lésions vasculaires des maladies systémiques. Cette approche complète le tableau en documentant des pathologies non visibles dans la zone centrale.

Pour ce mémoire, nous nous concentrerons sur la photographie couleur standard du fond d'œil, modalité la plus adaptée à l'analyse automatisée à l'échelle populationnelle et présentant le meilleur potentiel de déploiement en santé publique. Les appareils modernes d'acquisition permettent de visualiser les structures internes de l'œil et capturent rapidement des images haute résolution. Ces dispositifs, relativement accessibles et faciles d'utilisation, peuvent donc être utilisés dans des contextes cliniques variés.

L'accessibilité de l'imagerie rétinienne offre donc un avantage considérable dans un contexte de santé publique. La population générale présente un taux de participation aux examens ophtalmologiques de routine supérieur à celui observé pour les dépistages spécifiques des maladies cardiovasculaires (MCV). Au Royaume-Uni, plus de 50% de la population a consulté en optométrie communautaire pour des examens de routine en 2016. En revanche, l'examen de dépistage gratuit du NHS (*National Health Service*) britannique pour la stratification du risque cardiovasculaire (2009) n'a été utilisé que par 12,8% de la population éligible sur cinq ans (2009-2013) [2] [3].

L'utilisation des examens oculaires de routine pour le dépistage systémique élargi permet donc d'atteindre une proportion plus importante de la population moins engagée dans les dé-



(a) Appareil d'acquisition d'image de fond d'œil.



(b) Exemple de photographie de fond d'œil de l'ÉLCV centrée sur la macula.

FIGURE 1.2 Acquisition et exemple d'image de fond d'œil.

pistages sanitaires conventionnels. De plus, l'intégration de l'analyse rétinienne automatique par intelligence artificielle dans les pratiques de médecine générale ou les programmes de dépistage communautaire offre une approche rapide, efficace et personnalisée de surveillance de la santé publique.

1.2 Dépistage de pathologies vasculaires alternatif

L'utilisation des examens oculaires comme alternative aux dépistages classiques devient particulièrement pertinente face au fardeau des pathologies vasculaires. Les pathologies vasculaires, notamment les maladies cardiovasculaires (MCV), constituent la première cause de mortalité mondiale avec 17,9 millions de décès en 2019, soit 32% de la mortalité globale. Au Canada, les MCV causent un décès toutes les cinq minutes. Malgré les avancées thérapeutiques, le dépistage précoce reste un défi. L'accès aux spécialistes est limité et les examens conventionnels tels que l'angiographie, l'échographie Doppler et tests d'effort, sont souvent invasifs, coûteux et/ou peu accessibles en régions éloignées. Pourtant, la prévention peut réduire jusqu'à 40% la mortalité liée aux MCV, faisant du dépistage précoce un enjeu de santé publique.

Quatre atteintes vasculaires majeures illustrent particulièrement cette problématique.

L'**accident vasculaire cérébral (AVC)** résulte d'une interruption brutale de l'irrigation sanguine du cerveau [4]. Dans 65,2 % des cas, il s'agit d'un AVC ischémique : une artère cérébrale se bouche, soit par migration d'un caillot sanguin formé ailleurs, soit par occlusion locale d'une artère. Sans apport en oxygène, les neurones meurent en quelques minutes, avec une perte estimée à 1,9 million de neurones par minute. Les 35.6% restants sont des AVC hémorragiques : rupture d'un vaisseau fragilisé (par hypertension ou anévrisme), provoquant une hémorragie et une compression du tissu cérébral. En 2021, on comptait 12 millions d'AVC dans le monde, causant 7 millions de décès. Une personne sur quatre aura un AVC au cours de sa vie, laissant fréquemment des séquelles permanentes (paralysie, troubles cognitifs, difficultés de langage).

L'**accident ischémique transitoire (AIT)**, appelé souvent "*mini-AVC*" est une occlusion temporaire d'une artère, généralement résolue par dissolution naturelle du caillot [5]. Il se résout spontanément en moins de 24 heures, mais représente un signal d'alarme critique. En effet, 7,5 à 17,4 % des patients ayant subi un AIT développeront un AVC complet dans les trois mois suivants, dont la moitié dans les 48 premières heures. L'AIT constitue donc une urgence médicale nécessitant une intervention immédiate.

L'**infarctus du myocarde** (crise cardiaque) est le plus souvent causé par une diminution ou un arrêt de l'apport sanguin vers une portion du cœur, entraînant une nécrose du muscle cardiaque. Cela résulte généralement d'un caillot sanguin dans une artère qui irrigue ce territoire du myocarde [6]. En 2019, 3 millions de personnes ont eu un infarctus du myocarde. Malgré les avancées médicales, la mortalité reste élevée (5-30%), principalement avant l'arrivée à l'hôpital, soulignant l'importance d'une détection précoce et rapide [7].

L'**angine de poitrine** précède souvent les maladies cardiovasculaires. Elle se manifeste par des douleurs thoraciques à l'effort, traduisant un rétrécissement progressif des artères coronaires qui peinent à fournir suffisamment de sang au cœur lors d'une sollicitation.

Ces quatre pathologies partagent une origine commune : l'athérosclérose. Le cholestérol s'accumule dans les artères, formant des plaques qui rétrécissent progressivement les vaisseaux. La rupture soudaine de ces plaques déclenche la formation d'un caillot occlusif, ce qui peut provoquer un infarctus ou un AVC.

Et si ces changements vasculaires étaient détectables dans l'œil ?

1.3 L'oculomique : un nouveau terme pour une spécialité établie

C'est dans ce contexte qu'émerge l'**oculomique**, néologisme introduit par Wagner et al. en 2020 [3]. Formé de « oculo- » (du latin *oculus*, œil) et du suffixe « -omique » (dérivé du grec

ôma, désignant l'étude globale d'un ensemble de données biologiques), l'oculomique désigne l'identification de biomarqueurs oculaires de maladies systémiques. Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable qui quantifie la géométrie, la topologie et/ou l'apparence des vaisseaux. Honavar et al. définissent l'« oculome » comme l'ensemble composite des caractéristiques ophtalmiques macroscopiques, microscopiques et moléculaires associées à la santé et à la maladie [8]. L'oculomique constitue donc le décryptage complet de cet oculome, intégrant l'imagerie multimodale pour identifier des biomarqueurs spécifiques des maladies systémiques [9]. Le graphe de la figure 1.3 illustre l'intérêt croissant pour ce domaine émergent, avec une augmentation soutenue des publications depuis 2020.

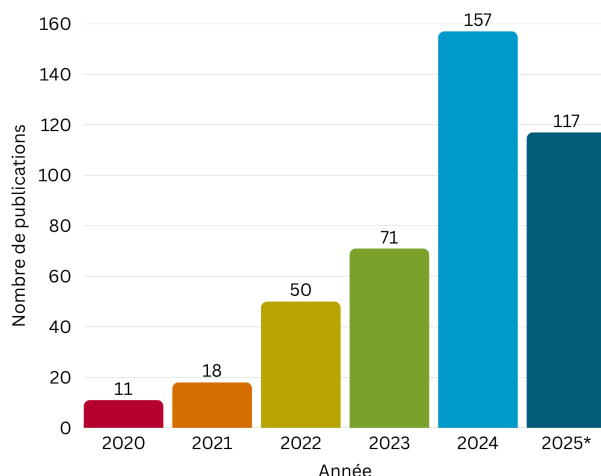


FIGURE 1.3 Nombre de publications utilisant le terme "oculomique". *L'année 2025 inclut uniquement les mois de janvier à juin.

Ces biomarqueurs reflètent la santé vasculaire systémique et ont démontré des associations significatives avec diverses pathologies. Par exemple, un calibre artériel réduit et une tortuosité veineuse accrue ont été associés à l'hypertension dans une étude de plus de 68 000 participants au Royaume-Uni. La dimension fractale, mesure de la complexité du réseau vasculaire, diminue avec l'âge et les pathologies vasculaires, témoignant d'une raréfaction progressive du réseau capillaire. De plus, les vaisseaux rétiens et cérébraux partagent une origine embryologique commune, dérivant tous deux du tube neural, expliquant leurs similitudes structurales et fonctionnelles. Ces biomarqueurs offrent ainsi une fenêtre unique sur l'état de la micro-circulation systémique, ouvrant de nouvelles perspectives diagnostiques et pronostiques.

Historiquement, l'extraction de ces biomarqueurs nécessitait une analyse manuelle fastidieuse par des experts, limitant les études à de petites cohortes et à quelques biomarqueurs spécifiques. Les avancées récentes en intelligence artificielle (IA) et particulièrement en appren-

tissage profond, ont transformé ce paysage. Des algorithmes automatisés peuvent désormais segmenter les structures vasculaires, classifier les artérioles et les veinules, et extraire une multitude de biomarqueurs de manière reproductible et à grande échelle. Cette automatisation permet l’exploitation de l’oculomique tant en recherche qu’en clinique, positionnant l’ophtalmologie comme acteur clé de la médecine préventive et personnalisée.

Toutefois, l’intégration de l’analyse rétinienne automatisée dans la pratique clinique se heurte à plusieurs obstacles majeurs qui motivent le présent travail.

1.4 Problématique

Malgré le potentiel prometteur de l’oculomique, plusieurs défis limitent actuellement son adoption clinique et compromettent la comparabilité des résultats entre études.

L’**hétérogénéité méthodologique** constitue un obstacle critique. Les mêmes images rétinienne peuvent produire des valeurs différentes pour des biomarqueurs identiques selon l’outil utilisé, en raison de différences dans l’implémentation des algorithmes et les régions d’analyse considérées. Cette absence de standardisation rend difficile la comparaison entre études et retarde l’établissement de valeurs de référence cliniquement utiles.

Les **limitations des bases de données** aggravent cette situation. Les études actuelles reposent souvent sur des populations restreintes, géographiquement et ethniquement homogènes. Les bases de données incluant des biomarqueurs rétiniens annotés manuellement par des experts sont quasi-inexistantes, ce qui rend difficile la validation rigoureuse des outils automatisés. De plus, l’intégration de données cliniques complètes comme facteurs de confusion potentiels, tels que l’hypertension, le diabète et le statut métabolique, demeure limitée. Cette lacune limite la validité des associations observées et compromet l’évaluation de la valeur ajoutée réelle des biomarqueurs rétiniens par rapport aux facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels.

Les **défis techniques** complexifient davantage l’analyse. La qualité des photographies de fond d’œil varie considérablement selon l’environnement d’acquisition, la présence de pathologies oculaires (cataracte, opacités cornéennes), et les caractéristiques individuelles (pigmentation rétinienne, variations ethniques). La Figure 1.4 illustre des exemples typiques d’images de qualité insuffisante. De plus, la représentation bidimensionnelle d’une structure tridimensionnelle crée des ambiguïtés visuelles aux croisements vasculaires, ce qui complique considérablement la classification précise des vaisseaux.

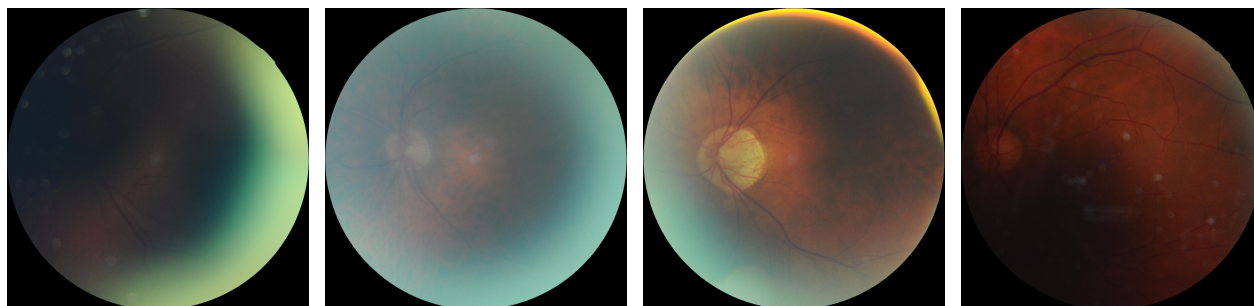


FIGURE 1.4 Exemples de photographies de fond d’œil de qualité insuffisante pour l’analyse automatisée.

1.5 Objectif principal

L’objectif principal de ce projet est d’analyser les différences obtenues par les études d’association des biomarqueurs réiniens aux pathologies vasculaires. Ce travail vise à contribuer à la standardisation des protocoles oculomiques et à identifier les biomarqueurs les plus pertinents pour une intégration en clinique, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la médecine préventive personnalisée.

1.6 Plan du mémoire

Ce mémoire est structuré en six chapitres principaux, organisés selon une approche méthodologique progressive :

Chapitre 2 : Revue systématique de l’oculomique vasculaire

Ce chapitre présente l’état de l’art des biomarqueurs réiniens établis, des outils d’extraction automatisée disponibles et des preuves actuelles en oculomique pour les pathologies vasculaires. Il identifie les lacunes méthodologiques qui motivent cette étude.

Chapitre 3 : Méthodologie pour une analyse comparative et standardisée

Ce chapitre détaille le protocole appliqué à la cohorte ÉLCV : sélection des participants, contrôle qualité des images, segmentation vasculaire, extraction des biomarqueurs via les outils Fundus Vessel Toolkit et AutoMorph, et approches statistiques pour évaluer les associations.

Chapitre 4 : Résultats des associations biomarqueurs-pathologies

Présentation systématique des analyses comparant les outils d’extraction et examinant les associations transversales avec les quatre pathologies vasculaires cibles.

Chapitre 5 : Discussion générale

Interprétation des résultats et discussion critique des limites de l'étude.

Chapitre 6 : Conclusion

Synthèse des contributions et propositions de recommandations pour la standardisation oculomique et le déploiement clinique.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

Ce chapitre suit le flux naturel d'analyse des images rétiniennes : acquisition et contrôle qualité, segmentation automatisée des structures et biomarqueurs rétiens et leurs outils d'extraction. Les sections suivantes examinent les approches d'oculomique, ainsi que les bases de données existantes. Enfin, la dernière section présente les objectifs de recherche, justifiant l'orientation du présent travail.

2.1 Imagerie rétinienne et contrôle qualité

La qualité des images de fond d'œil peut varier considérablement selon plusieurs facteurs : type de caméra, expérience de l'opérateur et conditions d'acquisition. Une qualité d'image médiocre, due à un éclairage inadéquat, un flou notable, un faible contraste, ou des artefacts, peut sévèrement entraver un diagnostic médical fiable. Des études ont montré qu'une portion substantielle d'images rétiniennes peut ne pas être de qualité suffisamment élevée pour un diagnostic précis. Par exemple, plus de 18% des images dans le jeu de données UK Bio-Bank avaient une qualité jugée insuffisante pour le traitement automatique dans une étude d'association entre mortalité et biomarqueurs rétiens [10].

Le pré-traitement des images de fond d'œil est fréquemment appliqué pour améliorer les caractéristiques d'images et produire des modèles plus robustes. La gestion de la qualité des images de fond d'œil est souvent appelée **Évaluation de la Qualité d'Image Rétinienne (ÉQIR)**. Les images de fond d'œil, bien que prises dans un environnement contrôlé, nécessitent un processus de validation de qualité afin d'assurer la validité des recommandations médicales établies à partir d'elles.

Historiquement, les méthodes d'ÉQIR sont classées en deux catégories principales. Les **méthodes basées sur la structure** analysent les structures segmentées, telles que les vaisseaux sanguins, pour déterminer la qualité d'image. Cependant, leurs performances dépendent de la précision de la segmentation initiale des structures. Les **méthodes basées sur les caractéristiques** extraient directement les représentations des caractéristiques des images, quantifiant des aspects comme la couleur, la mise au point, le contraste et l'illumination. Bien que ces méthodes aient évolué pour inclure les techniques d'apprentissage machine, les approches d'apprentissage profond antérieures se concentraient principalement sur l'espace couleur RVB (Rouge-Vert-Bleu) et s'appuyaient sur des jeux de données plus petits avec des étiquettes de qualité binaires (par exemple, "Accepter" ou "Rejet"). Pour adresser ces limites,

le **jeu de données Eye-Quality (EyeQ)** a été développé [11]. EyeQ consiste en 28 792 images rétinienne réannotées du jeu de données EyePACS, une large acquisition d'images rétinienne capturées par diverses caméras et sous diverses conditions. Le jeu de données EyeQ emploie un système de classification de qualité à trois niveaux plus détaillé : "Bon", "Utilisable" et "Rejet".

EyeQ est utilisé pour évaluer la performance des modèles d'apprentissage profond en évaluation de qualité, tel que le Multiple Color-space Fusion Network (MCF-Net), développé dans la même étude, qui intègre des représentations de différents espaces colorimétriques (RVB, HSV, et LAB) pour prédire les grades de qualité d'image. Cette intégration de l'information provenant des différents espaces colorimétriques a ses avantages, chacun apportant des informations complémentaires. Par exemple, la luminosité dans l'espace LAB est un indicateur clé de qualité.

La classification s'effectue selon les trois grades définis dans EyeQ :

- « **Bon** » : Image exempte de défauts majeurs, avec une illumination homogène, une netteté optimale et une visibilité parfaite des structures rétinienne, permettant une analyse diagnostique complète.
- « **Utilisable** » : Image présentant des anomalies modérées (illumination légèrement inégale, flou localisé, artefacts mineurs) mais où les structures principales restent identifiables par un expert.
- « **Rejet** » : Image présentant des défauts critiques (artefacts étendus, illumination inadéquate, flou généralisé) compromettant toute analyse fiable, même manuelle.

Les expérimentations démontrent que le MCF-Net surpasse les méthodes conventionnelles sur ce jeu de données. Une fois des données de qualité obtenues, l'étape suivante en oculomique est la segmentation des structures d'intérêt.

2.2 Segmentation automatisée des structures vasculaires

L'analyse vasculaire rétinienne ainsi que la classification artérioles/veinules (A/V) repose traditionnellement sur des mesures manuelles fastidieuses et peu reproductibles [12]. L'apprentissage profond a transformé ce domaine en permettant une segmentation automatisée à grande échelle. Toutefois, le passage d'algorithmes performants en laboratoire à des outils cliniquement robustes soulève des défis persistants. La segmentation vasculaire demeure complexe en raison de plusieurs facteurs bien documentés : le reflet lumineux central crée des discontinuités artificielles dans les vaisseaux, les petits vaisseaux périphériques présentent un contraste insuffisant et les bifurcations génèrent des ruptures de connectivité. Les lésions pathologiques masquent les structures vasculaires, tandis que les artefacts d'acquisition (illu-

mination non uniforme, flou) compliquent davantage la tâche.

Historiquement, la segmentation vasculaire reposait sur des méthodes traditionnelles combinant filtrage, extraction de caractéristiques manuellement définies et classificateurs classiques. Ces approches semi et entièrement automatisées ont démontré des précisions de segmentation comparables aux annotateurs humains sur des ensembles de données limités. L'apprentissage profond a transformé cette approche en apprenant automatiquement les représentations pertinentes directement des données, dominant désormais le traitement d'images médicales rétinienne.

U-Net [13], un modèle convolutif avec une architecture encodeur-décodeur, est devenu le standard pour la segmentation d'images médicales. Ce réseau comprime progressivement l'image en représentations abstraites (encodeur) puis la reconstruit en carte de segmentation (décodeur), avec des connexions directes préservant les détails spatiaux. Les méthodes récentes basées sur l'apprentissage profond atteignent des performances excellentes sur les segmentations vasculaires.

À titre d'exemple, l'extension de U-Net pour la segmentation simultanée des artérioles, veinules et disque optique a démontré des aires sous la courbe ROC (AUC, mesurant la capacité du modèle à distinguer correctement les pixels vasculaires) supérieures à 90% sur divers jeux de données [14].

Pour la segmentation vasculaire, une approche alternative utilise les réseaux antagonistes génératifs (GAN) [15] qui opposent un générateur produisant des segmentations à un discriminateur les évaluant, ce qui force le générateur à produire des résultats réalistes. Suivis d'une architecture U-Net pour transférer les connaissances vers des jeux de données non étiquetés, cela a permis une précision de 0,953 pour la segmentation des artères coronaires [16].

Ces performances exceptionnelles sur des ensembles de test standardisés comme DRIVE [17] et STARE [18], utilisés comme références pour comparer les méthodes de segmentation vasculaire, masquent cependant un problème fondamental de généralisation. Les modèles excellent sur des données similaires à celles de l'entraînement, mais leur robustesse s'effondre face à des images acquises avec des instruments différents, des protocoles variés, ou des populations distinctes. Cette fragilité souligne que la segmentation isolée ne suffit pas pour une application clinique.

2.2.1 AutoMorph : vers une automatisation complète

Face à ces limitations, AutoMorph [19] propose un processus entièrement automatisé et libre d'accès. Cette disponibilité à démocratiser l'analyse vasculaire automatisée. Quant à son

architecture modulaire, elle intègre des étapes séquentielles : le prétraitement recadre les images et élimine les artefacts de fond. Un module de contrôle qualité fondé sur EfficientNet-B4 filtre les images à l’aide d’un ensemble de huit modèles et d’une estimation de confiance. Cette approche réduit de 76% les faux positifs où des images inutilisables sont incorrectement validées ; un problème critique qui génère des erreurs en cascade dans les modules suivants.

La segmentation anatomique combine trois tâches complémentaires : un réseau adversarial extrait les vaisseaux binaires, un réseau à fusion d’information classifie les artérioles et veinules, et une approche *coarse-to-fine* performe même en présence d’atrophie péripapillaire.

L’innovation d’AutoMorph réside dans sa validation externe systématique sur des données provenant de dispositifs et populations différents de ceux utilisés pour l’entraînement. Là où la plupart des études rapportent des performances sur des données internes, AutoMorph démontre des F1-scores de 0.73 à 0.78 pour la segmentation binaire sur AV-WIDE [20] et DR HAGIS [21], 0.66 pour la classification A/V sur IOSTAR-AV [22], et 0.94 pour la segmentation du disque optique sur IDRID [23]. Ces résultats illustrent une réalité importante : les performances diminuent significativement lors de tests sur des ensembles de données externes, révélant les limites de généralisation des modèles actuels.

2.2.2 Segmentation des structures centrales rétiniennes

Au-delà de la segmentation vasculaire, l’identification précise des structures anatomiques centrales, le disque optique et la macula, constitue souvent un prérequis pour l’analyse de la vascularisation rétinienne. Ces structures servent de repères anatomiques pour définir les régions d’intérêt et établir des systèmes de coordonnées. Le disque optique, en particulier, représente le point de référence pour mesurer les distances vasculaires et définir les zones d’analyse. La segmentation du disque optique présente des défis distincts de ceux de la segmentation vasculaire. Les variations anatomiques importantes et les pathologies du nerf optique compliquent la délimitation automatisée de ses contours. Les architectures U-Net, déjà efficaces pour la segmentation vasculaire, ont démontré des performances élevées pour cette tâche. Bien qu’AutoMorph intègre un module de segmentation du disque optique, plusieurs outils spécialisés se sont développés pour optimiser spécifiquement cette tâche ainsi que la segmentation maculaire. Le Fundus ODMAC Toolkit [24] exploite des architectures U-Net avec des encodeurs préentraînés comme SE-ResNet, qui combinent mécanismes d’attention et connexions résiduelles. Cette approche atteint un indice de Jaccard de 92,74% pour la segmentation du disque optique sur l’ensemble de données IDRiD.

2.2.3 Les défis de la segmentation vasculaire

La classification artérioles/veinules illustre parfaitement les obstacles restants. Les ambiguïtés visuelles aux croisements vasculaires, où artérioles et veinules se superposent, génèrent des erreurs systématiques (Figure 2.1). Ce problème est amplifié par la présence de vaisseaux parallèles proches, souvent segmentés comme une seule structure large plutôt que deux vaisseaux distincts. Plus problématique encore, certains modèles présentent des incohérences le long d'un même vaisseau, changeant arbitrairement sa classification entre artériole et veinule. Ces artefacts ne sont pas de simples imprécisions esthétiques : ils compromettent directement le calcul des biomarqueurs rétinien, dont l'importance des variations A/V seront spécifiées plus bas.

Des stratégies de correction ont émergé pour atténuer ces artefacts. Fundus Vessels Toolkit (FVT) [25] illustre cette approche par méthode basée sur le graphe vasculaire et guidée par des heuristiques cliniques. Contrairement aux méthodes standard qui construisent séparément les graphes artériels et veineux, une approche vulnérable aux erreurs de classification A/V, FVT construit d'abord un graphe vasculaire unifié puis assigne les étiquettes A/V en post-traitement. Le processus comprend plusieurs étapes de correction topologique : nettoyage du squelette vasculaire par analyse géométrique locale, réduction des artefacts topologiques et reconnexion des vaisseaux disjoints. Un solveur d'arbre optimal transforme ensuite le graphe en forêt de vaisseaux enracinés, privilégiant la cohérence géométrique et topologique sur la classification A/V brute du modèle de segmentation.

Appliqué aux cartes de segmentations d'AutoMorph sur le jeu de données MAPLES-DR, FVT améliore la précision de classification des artérioles de 90,29% à 93,11%. Le nombre de racines de sous-arbres mal placées moyenne par image passe de 6,5 à 2,2 et de vaisseaux disjoints de 15,7 à 3,7.

D'autres approches ont également été proposées, incluant des architectures dédiées à la rectification topologique [26] ou des fonctions de perte spécialisées [27]. Toutefois, ces méthodes de correction ne résolvent que partiellement le problème fondamental : les modèles actuels manquent de compréhension structurelle du réseau vasculaire [26]. La revue [28] a par ailleurs montré que les méthodes qui combinent de l'apprentissage profond à des informations topologiques montrent des performances significativement supérieures.

Au-delà des artefacts visibles, la robustesse clinique demeure problématique. Les modèles entraînés sur des images soigneusement choisies échouent face aux pathologies sévères (rétinopathie diabétique proliférante, occlusions veineuses), aux artefacts d'acquisition (reflets, illumination inégale), ou aux variations anatomiques (forte myopie, atrophie péripapillaire).

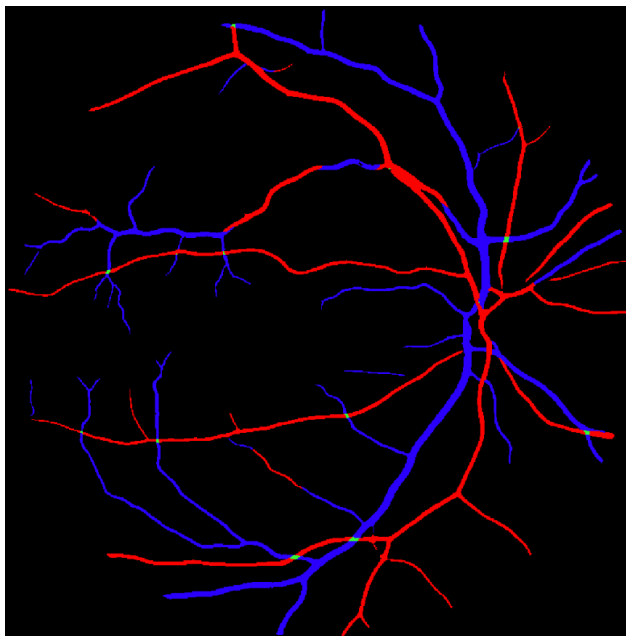


FIGURE 2.1 Artefacts typiques de segmentation A/V : incohérences le long des vaisseaux et erreurs aux croisements. Ces erreurs locales dégradent la fiabilité des biomarqueurs rétiniens.

La qualité d'image en pratique clinique réelle est souvent inférieure aux standards des jeux de données de recherche, créant un fossé entre performances rapportées et applicabilité réelle. Cette discordance soulève une question critique : les critères d'évaluation actuels, typiquement l'exactitude de segmentation sur des ensembles de test limités, reflètent-ils véritablement l'utilité clinique ?

L'absence de standardisation des protocoles de validation aggrave cette situation. Les ensembles de test et les critères d'évaluation varient considérablement entre études, rendant les comparaisons difficiles et ralentissant l'identification des approches réellement supérieures [12]. Le débat international sur la validation des algorithmes médicaux progresse, mais la communauté n'a pas encore convergé vers des paradigmes d'évaluation unifiés.

Enfin, le développement d'algorithmes de segmentation nécessite des données annotées. En effet, La segmentation et la classification artério-veineuse représentent une étape préalable indispensable à la quantification des biomarqueurs vasculaires. Comme établi précédemment, la distinction entre artérioles et veinules s'avère cruciale, un même paramètre pouvant présenter des variations directionnelles opposées selon le type vasculaire dans différentes pathologies. Le tableau 2.1 présente les bases de données publiques couramment utilisées pour le développement et l'évaluation des algorithmes de segmentation vasculaire. Ces ressources, accessibles sur requête ou directement en ligne, partagent plusieurs caractéristiques limitantes.

TABLEAU 2.1 Ensemble de données publiques couramment utilisées pour la segmentation et classification A/V

Nom	Nombre d'images	Centre	Annotations	Zone
RITE/DRIVE-AVR [29]	40	Macula	A/V, Croisements, Incertain [30]	Complète
HRF [31]	45	Macula	A/V, Disque Optique [32]	-
LES-AV [33]	22	Disque Optique	A/V	Complète
INSPIRE-AVR [34]	40	Disque Optique	A/V [35]	Complète
VICAVR [36]	100	Disque Optique	A/V, Calibres des vaisseaux	Zones diverses autour du DO
AVRDB [37]	100	86 Macula et 14 Disque Optique	A/V, AVR	Complète

L'annotation pixel par pixel est particulièrement complexe en raison de la structure hiérarchique du réseau vasculaire et de la variabilité d'intensité, les vaisseaux présentant des largeurs de 1 à 20 pixels selon la résolution d'acquisition et le calibre anatomique [38]. Cette complexité se traduit par un coût d'annotation élevé qui limite drastiquement la taille des ensembles d'entraînement disponibles. De plus, forcer les cliniciens à annoter minutieusement chaque pixel représente une tâche artificielle qu'ils n'effectueraient jamais dans leur pratique normale. Les approches visant à réduire la dépendance aux annotations, apprentissage semi-supervisé, apprentissage actif, ou validation sur résultats cliniques plutôt que sur précision de segmentation [12], apparaissent essentielles pour l'automatisation à grande échelle.

Les techniques d'augmentation artificielle des données, bien que largement employées, ne capturent pas la variabilité populationnelle réelle. De même, le transfert d'apprentissage à partir de modèles pré-entraînés sur ImageNet repose sur l'hypothèse non vérifiée que les caractéristiques des images naturelles sont transférables à celles des vaisseaux rétiens. Plus critique encore : ces bases contiennent peu de données clinique. Les algorithmes sont donc développés sans possibilité de corréler performance de segmentation et pertinence médicale des biomarqueurs extraits.

Ces limites techniques ne remettent pas en cause l'utilité de l'automatisation, AutoMorph et ses successeurs permettent déjà des analyses à une échelle impossible manuellement, mais

elles soulignent la nécessité de repenser la validation. Ultimement, la valeur d’une méthode de segmentation devrait être évaluée non par sa précision isolée sur un ensemble de test limité, mais par sa contribution aux applications de santé dans lesquelles elle est déployée. La question n’est plus seulement technique (peut-on segmenter automatiquement ?) mais clinique : les biomarqueurs extraits automatiquement prédisent-ils effectivement le risque de maladies systémiques avec une fiabilité suffisante pour guider les décisions médicales ? Cette validation sur résultats cliniques, comparant les bénéfices des méthodes automatisées pour la prédiction de pathologies, représente l’horizon nécessaire pour une véritable translation clinique. Ces limites de la segmentation ont un impact direct et critique sur l’étape suivante : l’extraction fiable de biomarqueurs vasculaires quantitatifs.

2.3 Biomarqueurs vasculaires

Les structures quantifiées par biomarqueurs en oculomique varient grandement. Par exemple, des larmes ont été associées à des cancers [39], tandis que la cornée a été associée à la maladie d’Alzheimer [40]. Ce mémoire se concentrera sur les biomarqueurs de l’arbre vasculaire rétinien. Les biomarqueurs vasculaires rétiniens quantifient diverses caractéristiques de l’arbre vasculaire rétinien et se classifient en trois catégories principales : les biomarqueurs de bifurcation, qui décrivent les jonctions entre vaisseaux ; les biomarqueurs de branches, qui caractérisent les segments vasculaires individuels ; et les biomarqueurs globaux, qui évaluent l’ensemble du réseau vasculaire.

2.3.1 Biomarqueurs de bifurcation

Les bifurcations vasculaires, où un vaisseau parent se divise en deux vaisseaux enfants, sont caractérisées par plusieurs métriques géométriques et physiologiques. Soit d_0 le diamètre du segment parent et d_1, d_2 les diamètres des segments enfants (avec $d_1 \geq d_2$). Les angles θ_1 et θ_2 représentent respectivement les angles entre le segment parent et chacune des branches enfants.

- **L’angle de bifurcation** (θ_{bif}) : Somme des angles entre le segment parent et ses deux branches enfants.

$$\theta_{\text{bif}} = \theta_1 + \theta_2 \quad (2.1)$$

Cette mesure reflète l’ouverture totale de la bifurcation et peut indiquer des anomalies structurelles.

- **L’angle d’asymétrie** ($\theta_{\text{asymétrie}}$) : Quantifie la différence angulaire entre les deux

branches enfants.

$$\theta_{\text{asymétrie}} = |\theta_1 - \theta_2| \quad (2.2)$$

Une valeur proche de zéro indique une bifurcation géométriquement symétrique dans l'espace angulaire, tandis qu'une valeur élevée révèle une asymétrie prononcée dans l'orientation des branches.

- **Le ratio d'asymétrie (RA)** : Quantifie le déséquilibre entre les diamètres des deux branches enfants.

$$\text{RA} = \frac{d_2^2}{d_1^2} \quad (2.3)$$

Une valeur proche de 1 indique une bifurcation symétrique en termes de calibres, tandis qu'une valeur plus faible suggère une asymétrie prononcée.

- **Le coefficient de bifurcation (CB)** : Évalue la conservation de la surface de section transversale à travers la bifurcation.

$$\text{CB} = \frac{(d_1 + d_2)^2}{d_0^2} \quad (2.4)$$

- **Le ratio de surface (RS)** : Compare directement les aires des sections transversales.

$$\text{RS} = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2} \quad (2.5)$$

- **La déviation de l'exposant jonctionnel (DÉJ)** :

$$\text{DÉJ} = \frac{|d_0^3 - d_1^3 - d_2^3|^{1/3}}{d_0} \quad (2.6)$$

Cette métrique évalue l'écart par rapport à la loi de Murray, un principe physique fondamental qui stipule que dans un réseau vasculaire optimal, la somme des cubes des diamètres des branches enfants doit être égale au cube du diamètre de la branche parent : $d_0^3 = d_1^3 + d_2^3$. La DÉJ quantifie donc la déviation de cette relation optimale, une valeur proche de zéro indiquant un respect de la loi de Murray, tandis qu'une valeur élevée suggère une structure vasculaire sous-optimale ou pathologique [41].

- **Le rapport d'optimalité (RO)** : Quantifie l'optimalité de la bifurcation selon la loi de Murray.

$$\text{RO} = \left(\frac{d_1^3 + d_2^3}{2 \cdot d_0^3} \right)^{1/3} \quad (2.7)$$

2.3.2 Biomarqueurs de branches

Les segments vasculaires individuels entre deux bifurcations sont caractérisés par des métriques de morphologie et de topologie.

Calibre vasculaire

Le **calibre** désigne le diamètre ou l'épaisseur des vaisseaux sanguins. Il constitue l'un des biomarqueurs les plus fondamentaux en analyse vasculaire rétinienne. Le calibre moyen d'un segment s est calculé comme :

$$\omega(s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n w_i \quad (2.8)$$

où w_i représente la largeur mesurée à différents points le long du segment et n le nombre de points de mesure.

Métriques de longueur

- **Longueur** (λ) : La longueur $\lambda(s)$ d'un segment s correspond à la distance curviligne totale le long de la ligne centrale du vaisseau, mesurée entre deux points de bifurcation ou entre une bifurcation et une terminaison. Pour une courbe discrétisée représentée par n points, elle est calculée comme :

$$\lambda(s) = \sum_{i=1}^{n-1} \|p_{i+1} - p_i\| \quad (2.9)$$

où p_i représente le i -ème point de la trajectoire vasculaire. Cette mesure suit le trajet réel du vaisseau incluant sa tortuosité.

- **Corde** (C) : La corde correspond à la distance euclidienne directe entre les extrémités du segment :

$$C(s) = \|p_n - p_1\| \quad (2.10)$$

Cette mesure représente le chemin le plus court entre les points terminaux, servant de référence pour les calculs de tortuosité.

- **Longueur de spline** : Utilise une interpolation par B-spline pour approximer la trajectoire du vaisseau avec une courbe lisse. La longueur est calculée sur cette représentation lissée, ce qui peut réduire le bruit de mesure tout en capturant les variations de trajet à grande échelle, offrant une représentation plus robuste pour certaines analyses.

— **Ratio longueur-diamètre (RLD)** : Normalise la longueur par le calibre moyen.

$$\text{RLD}(s) = \frac{\lambda(s)}{\omega(s)} \quad (2.11)$$

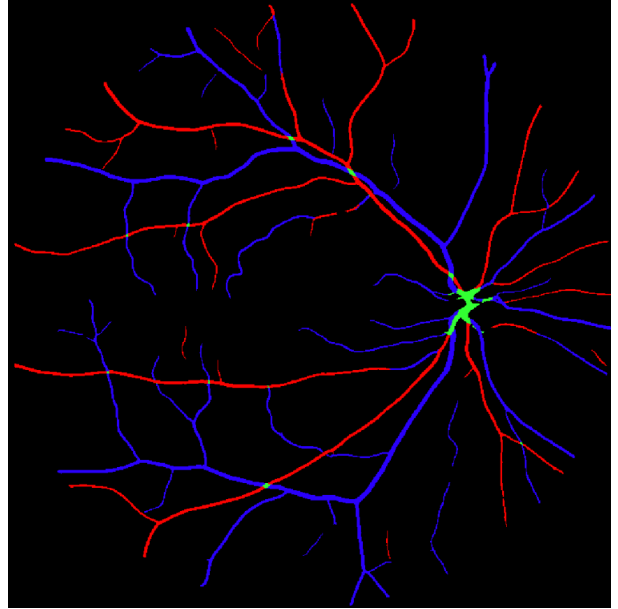
Ce ratio permet de comparer des vaisseaux de calibres différents et peut révéler des anomalies dans l'élongation vasculaire relative à l'épaisseur du vaisseau.

Tortuosité

La tortuosité évalue le caractère tortueux ou sinueux des vaisseaux sanguins. La figure 2.2 présente un exemple de fond d'œil avec une haute tortuosité vasculaire, illustrant l'importance de ces biomarqueurs dans la caractérisation des anomalies vasculaires rétiniennes.



(a) Photographie de fond d'œil.



(b) Segmentation A/V du fond d'œil.

FIGURE 2.2 Exemple d'un cas de photographie avec une haute tortuosité vasculaire

L'étude de Ramos et al. [42] révèle un problème important : la validation d'algorithmes contre des experts qui eux-mêmes ne s'accordent pas. Les résultats de kappa inter-évaluateurs (0.22–0.76) et intra-évaluateurs (0.35–0.83) démontrent que la tortuosité vasculaire n'a pas de définition clinique standardisée. Cette absence de consensus est aggravée par la coexistence de deux approches d'évaluation : les cliniciens utilisent typiquement des échelles catégoriques de sévérité (aucune, légère, modérée, sévère), tandis que les métriques computationnelles produisent des valeurs continues. Cela complique la validation : doit-on évaluer la capacité

des algorithmes à reproduire les seuils catégoriels cliniques, ou leur corrélation avec une représentation quantifiée de tortuosité ?

Plusieurs méthodes de quantification existent, chacune capturant différents aspects de la géométrie vasculaire et produisant des valeurs continues nécessitant un seuillage pour correspondre aux catégories cliniques. Soit $\lambda(s)$ la longueur d'arc du segment s et $C(s)$ sa corde. Les principales métriques de tortuosité utilisées en analyse computationnelle sont :

- **Tortuosité de Hart** (τ_{Hart}) : Mesure normalisée de l'excès de longueur par rapport au chemin direct.

$$\tau_{\text{Hart}}(s) = \frac{\lambda(s)}{C(s)} - 1 \quad (2.12)$$

Une valeur de 0 indique un segment parfaitement droit, tandis que des valeurs positives croissantes reflètent une tortuosité accrue. Cette formulation normalise la tortuosité en soustrayant 1, permettant d'interpréter la métrique comme un pourcentage d'excès de longueur. Par exemple, $\tau_{\text{Hart}} = 0.5$ signifie que le vaisseau est 50% plus long que la ligne droite. Cette approche globale, bien que simple, néglige les oscillations locales du vaisseau.

- **Tortuosité de Grisan** (τ_{Grisan}) : Grisan et al. [43] proposent une mesure qui intègre les inflexions de courbure le long du vaisseau.

$$\tau_{\text{Grisan}}(s) = \frac{n-1}{\lambda(s)} \sum_{i=1}^n \left(\frac{\lambda_i}{C_i} - 1 \right) \quad (2.13)$$

où n est le nombre de segments entre les racines de courbure (points d'inflexion), λ_i et C_i sont respectivement la longueur d'arc et la corde du i -ème segment entre inflexions. Cette approche subdivise chaque vaisseau en segments de courbure constante, combinant leur évaluation avec leur nombre. Le terme $(n-1)$ pondère explicitement la fréquence des changements de direction, capturant ainsi comment le vaisseau dévie (ondulations, virages) plutôt que simplement si il dévie. Cette intuition algorithmique explique sa corrélation supérieure avec l'évaluation experte clinique dans le contexte de classification binaire.

- **Tortuosité de Trucco** (τ_{Trucco}) : Trucco et al. [44] proposent une mesure basée sur la norme- p de la courbure le long du vaisseau.

$$\tau_{\text{Trucco}}(s) = \left(\sum_{i=1}^n |\kappa_i|^p \right)^{1/p} \quad (2.14)$$

où κ_i représente la courbure au point i et p est un paramètre de puissance (typiquement $p = 4$ selon Trucco et al.). Contrairement aux mesures arc-corde, cette métrique

quantifie directement l’amplitude des courbures locales, étant particulièrement sensible aux virages serrés. Des valeurs élevées indiquent une présence importante de courbures prononcées, indépendamment de la longueur totale du segment.

- **Variantes avec spline** : Pour les méthodes de Hart et Grisan, des variantes utilisant l’interpolation par B-spline peuvent être calculées. Ces versions appliquent les mêmes formules mais sur la représentation lissée du vaisseau.

Le lissage par spline réduit l’impact du bruit de segmentation tout en préservant les caractéristiques géométriques principales, rendant les mesures plus robustes aux artefacts de discrétisation et au bruit de l’image.

- **Nombre de racines de courbure (n_{roots})** : Quantifie le nombre de points d’inflexion (racines) dans la fonction de courbure le long du segment. Un nombre élevé de racines suggère un vaisseau avec de multiples changements de direction, tandis qu’un faible nombre indique une trajectoire plus régulière. Ce biomarqueur est utilisé dans le calcul de τ_{Grisan} et constitue lui-même un indicateur de complexité géométrique.

Ordre de Strahler

Le **nombre de Strahler** est une mesure topologique qui attribue un ordre hiérarchique aux segments vasculaires selon leur position dans l’arbre vasculaire. La classification s’effectue selon les règles suivantes :

- Les segments terminaux (sans branches enfants) reçoivent l’ordre 1.
- Lorsque deux segments d’ordre n se rejoignent, le segment parent reçoit l’ordre $n + 1$.
- Si deux segments d’ordres différents se rejoignent, le segment parent conserve l’ordre le plus élevé.

Cette classification reflète l’organisation hiérarchique du réseau vasculaire et permet d’identifier les vaisseaux principaux (ordre élevé) versus les capillaires périphériques (ordre faible). Le nombre de Strahler peut être calculé tant au niveau des segments individuels que des bifurcations, offrant ainsi une caractérisation structurelle à plusieurs échelles.

2.3.3 Biomarqueurs globaux

Certains biomarqueurs caractérisent l’ensemble du réseau vasculaire rétinien plutôt que des structures individuelles.

- **Dimension fractale** : Quantifie la complexité géométrique et la ramification du réseau vasculaire en évaluant comment la structure remplit l’espace à différentes échelles. Une dimension fractale plus élevée suggère un réseau plus dense et complexe, tandis

qu’une valeur réduite peut indiquer une raréfaction vasculaire pathologique.

- **Ratio A/V (RAV)** : Compare les calibres moyens des artérioles et des veinules dans une région standardisée autour du disque optique. Le calcul du RAV repose sur le concept de calibre rétinien équivalent central (ÉCAC pour les artérioles, ÉCVC pour les veinules), qui agrège les calibres de multiples vaisseaux selon des formules empiriques.

Méthode de Knudtson-Hubbard [45] :

Pour les artérioles,

$$\text{ÉCAC} = 0.88\sqrt{w_1^2 + w_2^2} \quad (2.15)$$

Pour les veinules,

$$\text{ÉCVC} = 0.95\sqrt{w_1^2 + w_2^2} \quad (2.16)$$

où w_i désigne le calibre du i^e vaisseau (artériole ou veinule) mesuré dans la région annulaire définie.

Ces formules permettent de combiner récursivement les calibres des six plus gros vaisseaux de chaque type (trois artérioles et trois veinules) mesurés dans une zone annulaire autour du disque optique (typiquement entre 0,5 et 1 diamètre du disque). Le ratio final est calculé comme :

$$\text{RAV} = \frac{\text{ÉCAC}}{\text{ÉCVC}} \quad (2.17)$$

Un RAV réduit suggère un rétrécissement artériel relatif ou une dilatation veineuse, tous deux indicateurs de dysfonction vasculaire.

La définition de ces biomarqueurs ne suffit pas. Leur quantification robuste et reproductible à grande échelle nécessite des outils logiciels spécialisés, dont les choix architecturaux et méthodologiques influencent directement la validité des mesures.

2.4 Outils d’extraction des biomarqueurs

Une fois les structures segmentées, divers outils calculent automatiquement les biomarqueurs à partir de ces segmentations.

2.4.1 Outils disponibles

Ces biomarqueurs sont donc extraits des photographies de fond d’œil selon différentes approches :

- **Méthodes manuelles** : Des experts vont annoter manuellement les fond d’œils disponibles.
- **Semi-automatiques** : Algorithmes automatiques de pré-traitements suivis de corrections manuelles.
- **Outils complètement automatiques** : Il existe deux sous-approches : extraire les biomarqueurs directement depuis l’image ou utiliser l’apprentissage machine pour segmenter les vaisseaux et alors extraire divers biomarqueurs en appliquant les formules géométriques.

Les solutions bout-en-bout, exemplifiées par l’extension de SIVA proposée par Cheung et al. [46], atteignent une concordance élevée avec les annotations expertes (CCI : 0.82–0.98) en prédisant directement les biomarqueurs depuis les photographies de fond d’œil. Cette approche se heurte toutefois à deux obstacles : le processus est une boîte noire et manque d’interprétabilité. À l’inverse, les outils modulaires décomposent le problème en segmentation puis extraction géométrique, offrant plus d’interprétabilité.

Les différents outils disponibles sont détaillés au tableau 2.2. Ce travail privilégie les outils entièrement automatisés, éliminant toute intervention manuelle. Cela offre les meilleures perspectives d’intégration dans les systèmes cliniques tout en restant interprétable.

TABLEAU 2.2 Outils d'extractions des biomarqueurs et leurs caractéristiques.

Outil	IVAN	SIVA	VAMPIRE	QUARTZ	AUTOMORPH	RMHAS	FVT
Temps d'exécution par image	20min	25min	-	53.5s	<2s	<2s	<1s
Automatisation	Semi-automatique			Complètement automatique			
Région d'intérêt	SD	SD et étendue	Complète		SD et complète		Complète
Disponibilité					LL		LL
Année	2004 [47]	2010 [48]	2011 [49]	2015 [50]	2022 [19]	2022 [14]	2025 [25]
BIOMARQUEURS GLOBAUX							
Ratio A/V	x	x	x	x	x	x	
Dimension fractale		x	x		x	x	
BIOMARQUEURS DE BRANCHES							
Calibre moyen	x	x	x	x	x	x	x
Longueur						x	x
Ratio longueur-diamètre		x		x		x	x
Tortuosité de distance		x	x	x	x	x	x
Tortuosité de courbure		x			x	x	x
Nombre de Strahler						x	x
BIOMARQUEURS DE BIFURCATIONS							
Angle de bifurcation		x	x	x		x	x
Coefficient de bifurcation		x	x			x	x
Ratio d'asymétrie		x				x	x
Angle d'asymétrie		x				x	x
DEJ		x				x	x
Nombre de Strahler						x	x

SD = zone standard papillaire autour du disque optique. LL = logiciel libre. DEJ = déviation de l'exposant jonctionnel.

L'analyse temporelle révèle deux générations distinctes. La première (IVAN, SIVA, VAMPIRE, 2004 à 2011) privilégie la précision au détriment de la vitesse : 20 à 25 minutes par image, avec automatisation partielle nécessitant validation humaine. Ces outils établissent le standard pour les biomarqueurs de calibre et le ratio artério-veineux, mais négligent les mesures topologiques. La deuxième génération (2015 à 2025) débute avec l'émergence de QUARTZ (2015). Il marque la transition vers l'automatisation complète et le temps d'exécution chute à 53.5 secondes, mais cette accélération s'accompagne d'une réduction du nombre de biomarqueurs disponibles.

Les outils suivants (Automorph, RMHAS, FVT) montrent des performances rapides ($<2s$). RMHAS et FVT introduisent des biomarqueurs topologiques (nombre de Strahler) et couvrent des métriques de bifurcation. L'accélération des temps d'exécution transforme les cas d'usage : traitement de cohortes massives pour les études d'oculomique et possibilité d'intégration temps réel dans les cliniques.

Paradoxalement, cette maturation technique coexiste avec une crise de reproductibilité : 57% des outils (4/7) demeurent propriétaires et RMHAS est accessible uniquement sur demande. Cette fragmentation impose deux coûts cachés aux études : difficulté de reproduire les résultats dans des cohortes indépendantes et multiplication des biais méthodologiques lors de comparaisons inter-études. Les outils récents (AutoMorph, FVT) inversent cette tendance en adoptant des licences de logiciel libre.

Une distinction architecturale émerge entre AutoMorph et FVT. AutoMorph opère directement sur les segmentations brutes, minimisant la complexité algorithmique au prix d'une propagation potentielle des artefacts vers les biomarqueurs sensibles à la connectivité. FVT adopte une approche radicalement différente en se positionnant comme module post-segmentation spécialisé. Sur ÉLCV (20,423 participants, 272 AVC), la tortuosité artériolaire extraite par FVT montre une association significative avec les AVC ($p=0.031$), absente avec AutoMorph ($p=0.232$), confirmant que la cohérence topologique améliore la détection de signaux cliniques. Paradoxalement, FVT surpasse AutoMorph en vitesse (214ms vs 715ms par image) malgré sa complexité algorithmique supérieure. Dans les outils semi-automatiques historiques, ces corrections topologiques étaient effectuées par validation humaine ; FVT est le seul outil logiciel libre faisant de la correction de l'arbre vasculaire.

2.4.2 Méthodes d'agrégation des biomarqueurs

L'extraction de biomarqueurs à partir des segmentations vasculaires génère typiquement de nombreuses mesures individuelles pour une seule image rétinienne : chaque segment vasculaire produit ses propres valeurs de calibre, de tortuosité et de longueur, tandis que chaque

bifurcation génère ses coefficients géométriques. Cette richesse de données brutes nécessite une synthèse pour produire des indicateurs cliniquement exploitables à l'échelle de l'image entière. Les méthodes d'agrégation jouent donc un rôle décisif dans la transformation de données segmentaires en biomarqueurs globaux. Pourtant, cette étape importante demeure remarquablement sous-documentée dans la littérature, créant un obstacle à la reproductibilité et à la comparaison des résultats entre études.

Les techniques d'agrégation diffèrent fondamentalement selon qu'elles s'appliquent aux biomarqueurs de branches (segments vasculaires) ou aux biomarqueurs de bifurcations.

Pour les biomarqueurs de branches, l'approche la plus directe consiste à calculer la **moyenne** arithmétique de toutes les mesures disponibles. Cette méthode, bien qu'intuitive, traite tous les segments de manière équivalente indépendamment de leurs caractéristiques anatomiques.

Une étude par Ramos et al. [51] présente l'agrégation **pondérée par longueur d'arc**. Cette approche, appliquée à différentes mesures de tortuosité, montre que la métrique de Grisan offre la meilleure concordance avec la perception des experts cliniques

S'appuyant sur ces résultats, Ramos et al. [52] proposent en 2019 une approche à **pondération combinée** qui enrichit la métrique de Grisan en intégrant plusieurs facteurs anatomiques. La tortuosité locale de chaque vaisseau est calculée par une combinaison linéaire pondérée incluant : le type de vaisseau (artériole/veinule), le calibre, la distance au disque optique et la distance à la fovéa, le tout multiplié par la longueur du vaisseau. Les coefficients de pondération sont optimisés par un algorithme génétique. Le choix de ces facteurs anatomiques a été validé lors de réunions avec un groupe de spécialistes.

Les résultats démontrent que cette agrégation hybride produit des scores de tortuosité significativement plus proches des annotations expertes que l'approche pondérée uniquement par la longueur du vaisseau. Cette flexibilité permet d'adapter l'agrégation aux hypothèses physiologiques spécifiques et au contexte clinique. Néanmoins, cette approche présente une complexité computationnelle accrue : la détection automatique des multiples facteurs anatomiques (segmentation vasculaire, classification artérioles/veinules, localisation du disque optique et de la fovéa, mesure des calibres) introduit des étapes de traitement supplémentaires qui peuvent affecter la robustesse globale de la méthode.

Concernant les biomarqueurs de bifurcations, l'approche standard **moyenne** ces paramètres sur toutes les bifurcations détectées, tel que dans l'étude de Ong et al. [53] ou celle de Wang et al. [54]. Cette agrégation suppose que toutes les bifurcations contribuent également, indépendamment de leur position dans la photographie

L'agrégation par **médiane** est utilisée pour les paramètres de bifurcation lorsque la distri-

bution des mesures ne peut être supposée normale [55]. Dans leur étude sur les bifurcations artériolaires rétiniennes, Doubal et al. ont calculé la médiane de cinq angles de bifurcation par œil, puis la moyenne des médianes des deux yeux pour obtenir une mesure au niveau du patient.

L’agrégation par **écart-type** quantifie la variabilité des paramètres plutôt que leur tendance centrale. Un écart-type élevé suggère une hétérogénéité importante dans la géométrie des bifurcations. Cette mesure capture une dimension rarement exploitée dans les études antérieures, à l’exception de l’étude de Doubal et al [54].

La multiplicité des approches soulève une question fondamentale : existe-t-il une méthode optimale, ou différentes approches sont-elles mieux adaptées à différents contextes cliniques ?

Les différentes méthodes présentent également des sensibilités variables aux artefacts. Une moyenne simple sera fortement affectée par de nombreux petits segments mal segmentés, tandis qu’une agrégation pondérée par calibre ou une sélection des N vaisseaux principaux sera plus robuste à ces erreurs mais potentiellement sensible aux erreurs sur les gros vaisseaux. Cette interaction entre qualité de segmentation et méthode d’agrégation complique l’attribution des sources d’erreur.

La documentation insuffisante des méthodes d’agrégation constitue un obstacle important à la reproductibilité. De nombreux articles décrivent en détail l’architecture des modèles de segmentation mais mentionnent à peine comment les biomarqueurs globaux sont calculés. Par exemple, les outils d’extraction de biomarqueurs les plus communs, tels que VAMPIRE, IVAN et RMHAS ne spécifient pas clairement leur approche. Automorph [19] utilise l’approche par moyenne simple pour ses biomarqueurs de branche, ne fournissant pas de biomarqueurs de bifurcations et cela est uniquement indiqué en lisant le code disponible sur Github.

À la connaissance de l’auteur, aucune étude n’a comparé l’impact des différentes méthodes d’agrégation sur les biomarqueurs globaux obtenus et les associations cliniques. Il demeure donc inconnu si certaines approches produisent des biomarqueurs plus prédictifs des pathologies vasculaires.

2.4.3 Définition des régions d’analyse

Les calculs de biomarqueurs vasculaires rétiniens se font dans différentes régions d’intérêt selon les outils utilisés. Cette variabilité méthodologique constitue un obstacle pour la comparaison des résultats entre études et la standardisation des mesures.

La zone standard papillaire, définie comme un anneau compris entre 0,5 et 1 diamètre papillaires à partir du périmètre du disque optique, constitue la région d’analyse privilégiée par

IVAN et SIVA, ainsi que les études cliniques avec annotation manuelle. Le disque optique sert de point de référence anatomique stable, assurant la reproductibilité des mesures quelle que soit la position de centrage de l'image. Cette approche limite également les annotations manuelles nécessaires. SIVA a par la suite introduit une variante étendue (0,5 à 2 diamètres papillaires) [48] qui capture davantage d'information vasculaire, au prix d'un débordement partiel sur les images centrées sur la macula.

Cette approche zonale présente toutefois des limites. Elle exclut l'information des vaisseaux périphériques. VAMPIRE a répondu à ces contraintes en introduisant l'analyse du fundus complet, exploitant l'intégralité du champ d'observation disponible. Cette méthode maximise l'information extraite grâce à un nombre accru de mesures par image. Elle engendre cependant des défis computationnels significatifs, avec des temps de calcul accrus et une détection difficile des micro-vaisseaux périphériques en raison de la dégradation de la résolution vers les bords. Les outils récents comme AutoMorph et RMHAS proposent désormais les trois options : zones standard, étendue et complète.

Il est important de noter que certains outils adaptent les zones de calcul en fonction des biomarqueurs extraits. Ainsi, SIVA applique la zone standard pour la mesure du ÉCAC et du ÉCVC afin de respecter la définition clinique du ratio artère-veine (RAV), tandis que les autres biomarqueurs sont calculés sur la zone standard étendue. Cette approche pour le CRAE/CRVE est toutefois remise en question par Girard et al. [56]. Leur étude démontre qu'un RAV calculé sur l'ensemble de l'image de fond d'oeil permettait de mieux suivre les changements vasculaires associés à la rétinopathie diabétique que l'AVR standard calculé uniquement autour du disque optique. Ces résultats suggèrent que l'extension de la zone d'analyse pourrait améliorer la sensibilité des biomarqueurs vasculaires, même pour des indices traditionnellement mesurés dans la zone standard.

Une stratégie intermédiaire divise l'image en quatre quadrants centrés sur le disque optique : temporal (vers la tempe), supérieur, nasal (vers le nez) et inférieur. Cette division pourrait permettre d'identifier des associations spécifiques à certaines régions rétiniennes. Les études oculomiques exploitant cette approche restent néanmoins rares. À la connaissance de l'auteur, seule l'étude de Han et al. [57] a utilisé la densité vasculaire nasale pour prédire l'athérosclérose. Cependant, seuls les quadrants nasaux et supérieurs ont été étudiés. De plus, le jeu de données mixte (images centrées macula et disque optique) complique l'interprétation de l'effet du centrage.

La figure 2.3 illustre ces différentes approches sur une image de ÉLCV. Sur cette photographie centrée macula, la zone étendue déborde latéralement tandis que la division en quadrants apparaît déséquilibrée, le quadrant temporal occupant la majorité de l'image visible.

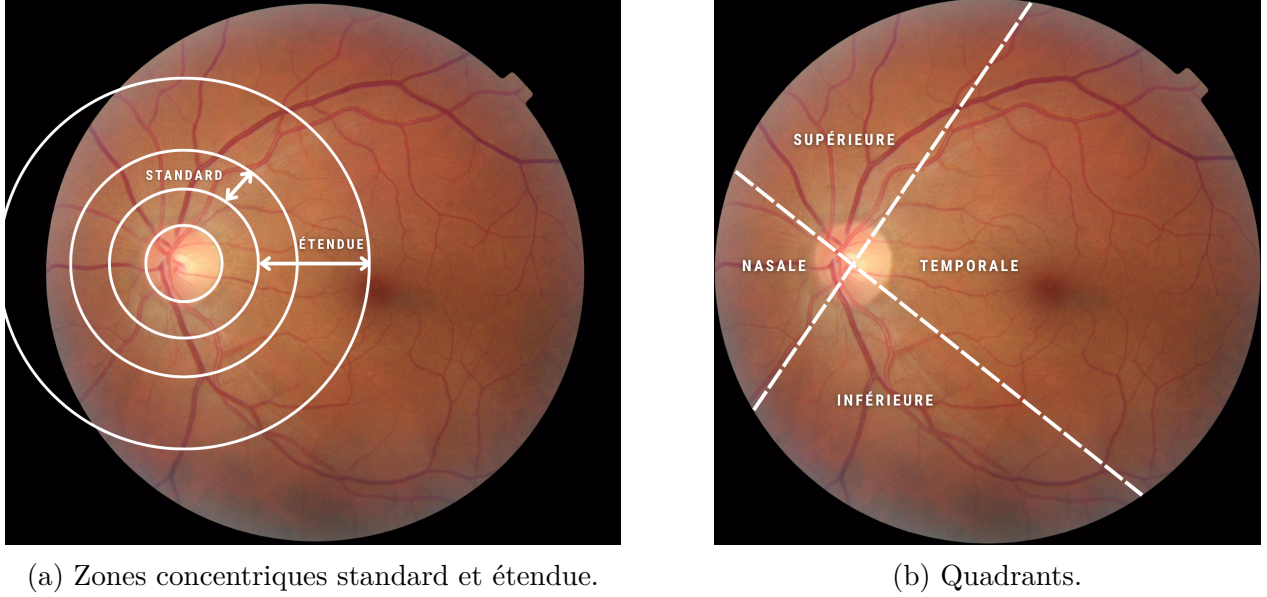


FIGURE 2.3 Exemple de régions d'intérêt sur une photographie de ÉLCV centrée sur la macula.

2.4.4 Validation

La validation de ces outils d'extraction de biomarqueurs varie. Trois approches principales sont utilisées :

Fiabilité La validation par comparaison avec des annotations d'experts constitue l'approche standard pour établir la crédibilité des algorithmes. SIVA, VAMPIRE et QUARTZ ont été validés selon ce principe, en mesurant l'accord avec les biomarqueurs annotés par des experts. Cette méthode reste la référence pour démontrer qu'un outil produit des mesures fiables. RMHAS a suivi cette approche en comparant ses biomarqueurs de calibre (ÉCAC et ÉCVC) extraits de segmentations automatiques versus manuelles dans la zone standard. Les résultats sur leur jeu de données interne sont excellents, avec des CCI de 0.93 et 0.97 respectivement. Cette performance se maintient sur des images externes centrées sur le disque optique (CCI 0.89/0.90). En revanche, les résultats sur images centrées sur la macula sont nettement moins bons. Sur AVRDB par exemple, les CCI chutent à 0.55 et 0.30. Cette différence suggère que les mesures de calibre sont plus reproductibles dans la zone standard des images centrées sur le disque optique.

Cette stratégie de validation présente toutefois des limites. Elle nécessite des jeux de données annotés, dont la création est coûteuse en temps et en expertise. La dépendance aux anno-

tateurs humains introduit des biais inter et intra-annotateurs. De plus, les jeux de données annotés en biomarqueurs restent majoritairement privés et inaccessibles à la communauté scientifique. Les ressources publiques sont rares : RBAD [54] propose 40 images avec angles de bifurcation annotés, tandis que Cen et al. [58] présentent 1000 photographies dont seulement 40 sont classifiées comme présentant une haute tortuosité.

Répétabilité RMHAS a privilégié une validation par répétabilité. L’outil évalue l’accord des biomarqueurs mesurés dans différentes conditions pour le même œil. Les auteurs soulignent que les mesures de calibre ne sont pas directement comparables entre logiciels, même lorsqu’elles sont associées aux mêmes facteurs de risque. Cette non-équivalence provient principalement des variations de l’agrandissement lors de l’acquisition. La correction via la méthode de correction de Littmann [59] nécessiterait des caméras télécentriques, ce que la plupart des appareils du marché ne respectent pas [60]. RMHAS a donc choisi de présenter les calibres en pixels plutôt qu’en microns. Leurs analyses montrent d’ailleurs que les ratios (ÉCAC/ÉCVC) restent plus stables que les valeurs absolues face aux variations d’équipement.

Cette approche prudente s’est révélée justifiée par les analyses ultérieures. L’analyse test-retest de Giesser et al. sur AutoMorph expose en 2024 une instabilité des mesures [61]. Sur deux cohortes (intravisite $n=44$, intervisite $n=28$), la fiabilité fluctue dramatiquement selon les biomarqueurs (CCI : 0.31-0.99), malgré une précision de segmentation stable ($>97\%$, F1 : 0.82-0.85). Cette dissociation entre qualité de segmentation et reproductibilité des métriques indique que l’instabilité provient du calcul des biomarqueurs plutôt que de l’extraction vasculaire. La tortuosité présente la pire fiabilité. De plus, la supériorité de la fiabilité intravisite sur l’intervisite ($P < 0.001$) révèle une sensibilité aux conditions d’acquisition.

IVAN a adopté une stratégie complémentaire en exploitant la corrélation inter-oculaire. Les auteurs comparent les mesures entre œil gauche et droit, obtenant des corrélations satisfaisantes pour les calibres artériels et veineux ($\rho = 0.71$ et $\rho = 0.74$ respectivement), mais plus modérées pour le RAV ($\rho = 0.49$). Cette méthode présente l’avantage de ne pas nécessiter d’annotations manuelles. Malgré ces résultats encourageants, deux limites émergent. D’abord, la symétrie inter-oculaire n’est pas toujours garantie médicalement, ce qui fragilise la pertinence clinique de l’approche. Ensuite, les auteurs ont observé des corrélations systématiquement plus faibles chez les femmes que chez les hommes. Cette différence soulève des questions sur la généralisation de la méthode.

Pertinence clinique Une troisième approche valide l'utilité clinique directe en établissant des associations entre biomarqueurs rétiens et santé systémique. FVT, IVAN et SIVA ont adopté cette stratégie oculomique.

FVT a démontré des associations transversales significatives entre tortuosité vasculaire et incidents d'AVC du jeu de données ÉLCV. Ces résultats reproduisent des liens déjà établis dans la littérature, confirmant que l'outil capture un signal cliniquement pertinent.

SIVA a testé ses mesures de calibre dans une zone étendue avec d'excellents CCI (> 0.90). Les associations entre ÉCAC/ÉVCV et pression artérielle restent identiques dans les zones standard et étendue ($p = 0.394$), bien que la zone étendue explique légèrement plus de variance (R^2 de 0.324 vs 0.288 pour l'ÉCAC et R^2 de 0.325 vs 0.265 pour l'ÉVCV).

IVAN a confirmé que l'association entre calibre artériel et pression artérielle est stable qu'on utilise un ou deux yeux (diminution de $\sim 4 \mu\text{m}$ par 10 mmHg de pression artérielle). Une mesure monoculaire peut donc fournir une information adéquate. De plus, bien que la myopie réduise les calibres mesurés, cet effet n'altère pas l'association avec la pression artérielle.

Cette approche valide le potentiel de l'oculomique en testant la capacité des biomarqueurs à identifier des signaux d'intérêt clinique. Elle nécessite toutefois des cohortes larges avec suivi clinique approfondi et reste confrontée aux défis de standardisation propres à l'oculomique.

En conclusion, ces trois approches de validation sont complémentaires plutôt qu'exclusives. La fiabilité établit la précision technique, la répétabilité teste la robustesse face aux variations d'acquisition, et la pertinence clinique démontre l'utilité pratique. Une validation complète nécessiterait idéalement de combiner ces dimensions, ce qui n'a pas été fait à la connaissance de l'auteur. De plus, ces analyses se concentrent souvent sur des biomarqueurs spécifiques, par exemple de calibre, et il peut être intéressant d'avoir une approche globale.

2.4.5 Variabilité inter-outils

La variabilité des mesures vasculaires rétiennes entre logiciels constitue un obstacle documenté à leur standardisation clinique. Les comparaisons entre outils semi-automatiques révèlent des écarts systématiques dans les mesures absolues, tout en préservant paradoxalement les associations avec les variables systémiques. Yip et al. observent ainsi des différences substantielles entre SIVA et IVAN pour le calibre vasculaire, mais des corrélations équivalentes avec l'âge, l'hypertension et le cholestérol, ce qui suggère une divergence d'échelle plutôt qu'une incohérence méthodologique [62]. Cette observation leur permet de proposer un algorithme de conversion inter-logiciels ($P \geq 0.20$). McGrory et al. confirment ce phénomène entre SIVA et VAMPIRE, avec des coefficients de corrélation intraclasse faibles (ICC :

0.159-0.410) mais seulement 7 différences significatives sur 77 associations avec la pression artérielle ($P < 0.05$) [63]. Les biomarqueurs considérés sont le calibre, la dimension fractal et la tortuosité.

Mautuit et al. [64] ont comparé les ÉCAC et ÉCVC calculés par trois logiciels, IVAN, SIVA et VAMPIRE, sur 223 photographies. L'accord entre SIVA et IVAN s'avère bon à excellent, tandis que les paires SIVA/VAMPIRE et IVAN/VAMPIRE obtiennent des accords pauvres à modérés.

La transition vers l'automatisation complète amplifie ces défis. Eid et al. comparent SIVA et AutoMorph sur 1069 photographies. La concordance varie selon les biomarqueurs : acceptable pour la complexité vasculaire, modérée pour le calibre, mais insuffisante pour la tortuosité [65]. Les associations entre la dimension fractale, le calibre vasculaire et variables systémiques restent cohérentes entre SIVA et AutoMorph.

Le taux de rejet d'images de mauvaises qualités d'AutoMorph de 51.17% sur cette population âgée (âge moyen 80.04 ans) suggère une vulnérabilité particulière aux altérations rétinienne liées à l'âge. Eid et al. démontrent également une corrélation entre qualité d'image et accord SIVA-AutoMorph.

He et al. confirment cette hypothèse [66]. RMHAS surpasse IVAN pour les calibres vasculaires sur une population plus jeune (âge moyen 48.88 ans). Inversement, la corrélation entre paramètres systémiques et calibres de RMHAS versus IVAN était faible.

Ces observations révèlent un paradoxe méthodologique. L'automatisation devait éliminer les biais d'annotateurs. Elle introduit pourtant de nouvelles sources de variabilité liées aux conditions d'acquisition et aux profils de population. Cela compromet la validité clinique des biomarqueurs vasculaires rétiens.

De plus, les divergences entre accord inter-outils et associations systémiques rendent difficile toute conclusion définitive. Cette variabilité inter-outils, ajoutée aux défis de segmentation et d'agrégation, constitue un arrière-plan méthodologique complexe pour définir si ces biomarqueurs sont associés de manière fiable à la santé systémique.

2.5 Oculomique et pathologies vasculaires

Tel qu'expliqué à l'introduction (1.2), l'oculomique est un champs émergent qui analyse le lien entre caractéristiques extraites de l'imagerie rétinienne et état de santé [8]. Cette approche repose sur l'hypothèse que la microcirculation rétinienne, directement observable de manière non invasive, constitue un reflet de l'état vasculaire systémique. Bien que l'oculomique trouve des applications dans des domaines variés, de la neurologie [67] aux maladies rénales, le

présent travail se concentre sur les pathologies vasculaires. De nombreuses études ont établi des associations entre biomarqueurs vasculaires rétiens et pathologies vasculaires [3,68–71]. Cette section présente une synthèse critique de leurs résultats et de leurs limites.

2.5.1 Approches méthodologiques

Dans la pratique clinique actuelle, l'évaluation du risque cardiovasculaire repose sur des scores prédictifs établis comme le score de Framingham [72], qui intègre âge, sexe, pression artérielle, profil lipidique, diabète et tabagisme pour estimer le risque d'événements coronariens. Ce score, développé sur une population principalement blanche, performe bien chez les populations blanches et noires mais surestime systématiquement le risque chez les hommes japonais-américains et hispaniques ainsi que chez les femmes autochtones d'Amérique du Nord [73]. Une recalibration permet d'adapter le modèle à ces populations, mais cela illustre une limitation fondamentale des scores basés sur des facteurs de risque populationnels. Cette limite soulève une question pertinente pour l'oculomique : les biomarqueurs rétiens pourraient-ils améliorer la généralisation des modèles prédictifs à des populations diversifiées, ou souffrent-ils des mêmes biais démographiques que les scores traditionnels ?

L'objectif de l'oculomique est précisément de démontrer que les biomarqueurs rétiens apportent une valeur prédictive additionnelle au-delà de ces facteurs de risque conventionnels. La question demeure toutefois de savoir si les biomarqueurs rétiens, bien qu'ils reflètent directement la microcirculation, offrent une meilleure généralisation à travers les ethnicités ou reproduisent les mêmes biais démographiques que le score de Framingham.

Deux approches méthodologiques coexistent pour exploiter l'imagerie rétinienne à des fins prédictives, différant par le type de données en entrée des modèles.

Les **modèles bout-en-bout (ou end-to-end en anglais)** effectuent une prédiction directe à partir des images de fond d'œil sans extraction explicite de caractéristiques, reposant sur des architectures profondes (réseaux convolutifs) qui apprennent automatiquement les représentations pertinentes. Poplin et al. [74] ont entraîné un réseau de neurones convolutif sur des photographies de fond d'œil de plus de 280 000 participants provenant des bases de données UKBiobank et EyePACS pour prédire les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, l'âge (à 3,26 ans près), sexe (0,97 AUC), statut tabagique (0,71 AUC), HbA1c (à 1,39% près) et pression artérielle systolique (à 11,23 mmHg près). Leur modèle a prédit également les événements cardiaques majeurs avec une **AUC de 0,70** et a montré de bonnes performances lors de la validation externe sur un jeu de données séparé de participants asiatiques. Ce fut novateur et l'une des premières études à effectuer ces travaux.

Par exemple, Zhou et al. [75] ont développé un modèle de fondation appelé "RETFound" utilisant plus de 900 000 photographies couleur de fond d'œil et 736 000 images OCT provenant de cohortes diverses, incluant le jeu de données Moorfields Diabetic imAge (MEH-MIDAS) et l'étude AlzEye (n=353 157), avec validation externe dans UK Biobank (n=82 885). Bien que RETFound ait montré des performances impressionnantes dans la détection des maladies oculaires, sa précision pour la prédiction d'AVC à trois ans était limitée lors de la validation externe (AUROC de 0,75 dans AlzEye, 0,59 dans UKBB avec photographies de fond d'œil ; 0,75 dans AlzEye, 0,56 dans UKBioBank avec OCT). Ces résultats soulignent les défis de généralisation des modèles de fondation pour les applications cardiovasculaires, malgré leur efficacité démontrée pour les pathologies oculaires.

L'**approche oculomique** extrait des mesures quantitatives, tels que la tortuosité, calibre, paramètres de bifurcation et dimension fractale, avant l'analyse statistique. Elle a pour avantage une meilleure **transparence** et **interprétabilité** clinique. Elle permet aux cliniciens de mieux comprendre le lien œil-santé, contrairement aux modèles E2E, qui sont considérés comme une "boîte noire". En revanche, l'emphasis sur les vaisseaux dans les biomarqueurs rétinien peut faire manquer d'autres structures anatomiques pertinentes qu'un modèle de bout en bout pourrait exploiter pour un diagnostic plus complet. Ce mémoire se concentrera sur l'approche oculomique et ses limites.

2.5.2 Associations établies : synthèse d'études représentatives

Betzler et al. [76] ont examiné les associations longitudinales entre biomarqueurs vasculaires rétinien et quatre pathologies cardiométaboliques chez 1770 patients diabétiques de type 2 (suivi de 6 ans). Les biomarqueurs, tortuosité, angle de bifurcation, coefficient de bifurcation, dimension fractale et calibre vasculaire, ont été extraits via SIVA [77], un outil semi-automatique.

Les régressions de Poisson révèlent qu'un calibre artériolaire réduit précède l'hypertension incidente (RR 0,84 [IC 95% 0,72-0,99]), cohérent avec un remodelage vasculaire restrictif pré-hypertensif. L'angle de bifurcation montre des associations bidirectionnelles apparemment contradictoires : un angle réduit précède les maladies cardiovasculaires (RR 0,78 [0,62-0,98]) tandis qu'un angle accru précède l'hypertension (RR 1,15 [1,03-1,29]). Cette discordance pourrait refléter un mécanisme compensatoire : le rétrécissement hypertensif des artérioles enfants élargirait mécaniquement l'angle avec la branche parent. Les mécanismes physiopathologiques précis demeurent toutefois mal élucidés.

L'ajout des biomarqueurs rétinien améliore la prédiction de l'hypertension : augmentation de l'aire sous la courbe de 3,4% et reclassification correcte de 11,4% des cas. Cette amélioration

statistiquement significative mais d'ampleur limitée questionne la pertinence clinique d'un ajout systématique. Les limites incluent des événements cardiovasculaires auto-rapportés, un faible nombre d'événements MCV ($n=79$), une population exclusivement diabétique et asiatique, et l'utilisation d'un outil semi-automatique nécessitant une intervention humaine.

L'association AVC et tortuosité des vaisseaux illustre bien l'effet du manque de standardisation méthodologique sur les études en oculomique. La rétine constitue un candidat de choix pour l'évaluation du risque d'AVC, car son arbre vasculaire partage des similarités avec la microcirculation cérébrale [78].

Sandoval-Garcia et al. [79] ont examiné les associations entre biomarqueurs vasculaires rétiens et incidents vasculaires chez 1028 patients diabétiques de type 2 (âge 65-74 ans, suivi jusqu'à 8 ans, Edinburgh Type 2 Diabetes Study). Les biomarqueurs, tortuosité, dimension fractale, calibres vasculaires, ont été extraits via VAMPIRE [80]. Les pathologies vasculaires évaluées comprenaient les événements cérébrovasculaires (AVC, accidents ischémiques transitoires) et cardiovasculaires (angine, infarctus du myocarde).

Les régressions de Cox révèlent que la tortuosité artériolaire élevée (HR 1,27 [IC 95% 1,02-1,58]) et la dimension fractale réduite (HR 0,74 [IC 95% 0,57-0,95]) sont associées aux événements cérébrovasculaires après ajustement pour les facteurs de risque traditionnels. Bien qu'affaiblie après ajustement pour la sévérité de la rétinopathie diabétique, l'association reste significative. Aucune association significative n'émerge avec les événements cardiovasculaires, ce qui peut indiquer une spécificité pour le risque cérébrovasculaire. Toutefois, les associations deviennent non-significatives après ajustement additionnel pour la protéine C-réactive (CRP), marqueur inflammatoire systémique. Cela suggère que les biomarqueurs peuvent être plutôt des marqueurs indirects d'inflammation. D'autres limites incluent l'absence de validation externe, un faible nombre d'événements ($n=62$) et une population âgée diabétique, ce qui restreint la généralisabilité. De plus, l'utilisation de VAMPIRE nécessite une inspection manuelle des images segmentées, compromettant l'applicabilité à très grande échelle.

Cette direction d'effet (tortuosité élevée $\rightarrow$ risque cérébrovasculaire) semble initialement cohérente avec d'autres études transversales. L'étude Norfolk Eye Study [81] ($n = 7411$) rapporte une association similaire entre tortuosité artériolaire accrue et AVC prévalents à l'aide de QUARTZ. L'étude ne trouve pas d'associations avec l'infarctus du myocarde, ce qui confirme la spécificité cérébrovasculaire. Ong et al. [53] montre également des associations positives avec les AVC ischémiques en population générale à l'aide de SIVA. Les résultats associent les AVC avec l'augmentation de la tortuosité artériolaire (RC 1.56 ; 95% IC, 1.25–1.95) et de la tortuosité veineuse (RC 1.49 ; 95% IC, 1.27–1.76), des résultats consistants avec divers paramètres d'ajustement.

Cette apparente convergence se complique toutefois avec les résultats directement contradictoires de Cheung et al. [82]. Dans leur cohorte longitudinale malaise (n=3 189), ils rapportent une association inverse à celle de Sandoval-Garcia : tortuosité artériolaire *réduite* associée à un risque d'AVC accru (HR 0,38 [IC 95% 0,15-0,94]) en utilisant SIVA, un outil semi-automatique. Cette association disparaît toutefois lorsque la tortuosité est analysée comme variable continue plutôt que catégorique. L'ajout des biomarqueurs rétinien améliore néanmoins la discrimination prédictive au-delà des facteurs de risque classiques (C-statistique 0,826 vs 0,792 ; p=0,017).

Enfin, Witt et al. [83] n'avaient trouvé aucune association entre tortuosité vasculaire rétinienne et mortalité par AVC. Cette étude longitudinale utilise des annotations manuelles en zone concentrique rétinienne standard. Toutefois, le faible nombre d'événements (n=28/528) limite la portée de leurs conclusions.

De nouveaux questionnements apparaissent avec les résultats de Rudnicka et al. [84], dont l'étude longitudinale sur les jeux de données UK Biobank (n=88 052) et Norfolk-EPIC (n=7411) identifie des associations significatives entre tortuosité et AVC. Les biomarqueurs ont été extraits via QUARTZ, un outil entièrement automatique qui analyse l'image complète et utilise une agrégation pondérée par la longueur des segments vasculaires. Les directions d'effet varient selon les sous-populations de façon difficilement interprétable. Chez les hommes fumeurs occasionnels, la tortuosité veineuse augmentée est associée au risque d'AVC (HR 4,37 [IC 95% 1,74-11,01]), tandis que chez les hommes avec antécédents de MCV, l'association est inversée (HR 0,40 [IC 95% 0,17-0,94]). Dans le groupe masculin en général, aucune association significative n'émerge avec la tortuosité artériolaire. Inversement, chez les femmes, la tortuosité artériolaire accrue est associée au risque d'AVC (HR 1,58 [IC 95% 1,06-2,34]), mais la tortuosité veineuse ne montre d'associations que dans le sous-groupe des ex-fumeuses (HR 2.76 [IC 95% 1,36-5.63]). Cette diversité d'associations, qui diffère selon le sexe, le statut tabagique et les antécédents cardiovasculaires, soulève plusieurs interprétations possibles. Elle pourrait refléter de véritables interactions biologiques, ou ces variations pourraient résulter du hasard (absence de correction de tests multiples). L'absence de cohérence dans les directions d'effet entre sous-groupes comparables questionne la reproductibilité et la généralisation de ces résultats, et illustre les défis de l'analyse de sous-groupes diversifiés.

Comment expliquer que ces études aboutissent à des conclusions aussi opposées ? Les différences méthodologiques fournissent des pistes : formules de calcul de biomarqueurs différents, zones d'analyse variables (standard vs image complète), outils d'extraction hétérogènes (VAMPIRE vs SIVA vs manuel), populations distinctes (diabétiques vs population générale, ethnicités diverses), ou conceptions d'étude différentes (transversales vs longitudinales). De

plus, les méthodes d'agrégation sont rarement spécifiées. De plus, les études peuvent combiner les AVC ischémiques et hémorragiques en un seul résultat, même si le pouvoir prédictif des biomarqueurs rétiens peut varier selon les différents phénotypes d'AVC [85]. L'absence de standardisation méthodologique empêche de déterminer si ces contradictions reflètent de véritables différences biologiques entre populations ou des artefacts techniques liés aux choix méthodologiques. Le choix du modèle de segmentation est également un enjeu. Même lorsque la segmentation semble correcte, les mesures quantitatives varient substantiellement selon l'outil utilisé [62, 63]. Cette variabilité inter-outils rend difficile l'établissement de valeurs de référence standardisées et complique la comparaison entre études. Les CCI variables d'AutoMorph (0.68-0.98 selon les biomarqueurs) témoignent de cette hétérogénéité : certains biomarqueurs sont fiables, d'autres restent trop sensibles aux imperfections de segmentation pour un usage clinique systématique. Cette hétérogénéité constitue donc un obstacle à l'établissement de recommandations cliniques et souligne la nécessité d'une standardisation méthodologique en oculomique [86]. De plus, la variabilité physiologique du calibre des vaisseaux rétiens au cours du cycle cardiaque représente un défi technique. Le calibre des vaisseaux rétiens peut varier jusqu'à 15% selon le moment exact du cycle cardiaque où l'image est capturée, rendant difficile l'obtention de mesures précises et cohérentes à partir d'une seule image statique [87]. Une autre étude détermine que les mesures de tortuosité ne sont pas affectées par le rythme cardiaque [88].

Au-delà de l'hétérogénéité des associations de biomarqueurs, la définition même de la cible à prédire varie considérablement d'une étude à l'autre. Les modèles visent tantôt à estimer des facteurs de risque cardiovasculaires, à prédire la survenue d'événements critiques, ou à classifier la sévérité d'une pathologie. Une approche illustrative de cette diversité est celle du « retinal age gap », qui prédit l'âge biologique à partir de la rétine pour en déduire le risque d'AVC [89].

Enfin, les variables cliniques couramment utilisées pour l'ajustement incluent l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'IMC, le statut glycémique, la pression artérielle, le cholestérol et le tabagisme [70]. L'intégration de ces covariables est essentielle pour évaluer la valeur ajoutée réelle des biomarqueurs rétiens par rapport aux facteurs de risque établis. Cependant, l'hétérogénéité dans la sélection et l'ajustement des covariables entre études limite la comparabilité des résultats. Wong et al. [90] ajustent pour l'âge, le sexe, la race, la pression artérielle et le diabète dans leur étude longitudinale sur l'ARIC, identifiant une association significative entre la diminution du ratio artérioveineux (RAV) et le risque d'AVC ($p = 0.03$). De manière similaire, Cheung et al. [82] adoptent un ajustement complet incluant l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique, le cholestérol total et HDL, le tabagisme, l'HbA1c et la médication antihypertensive, et rapportent une association forte entre l'élargissement du calibre

veineux rétinien central (CRVE) et le risque d’AVC (HR : 3.28 ; IC 95% : 1.30–8.26). Ong et al. [53], dans leur étude transversale cas-témoins, ajustent pour l’âge, le sexe, la race, le tabagisme, l’hypertension, le diabète et le cholestérol, et identifient des associations robustes pour le calibre et la tortuosité artériolaires. Les associations avec les MCV trouvées par Sandoval-Garcia [91] ont été affaiblies par l’ajustement avec la rétinopathie diabétique. On peut donc conclure que l’hétérogénéité marquée dans les stratégies d’ajustement employées par les études oculomiques affecte les résultats trouvés.

De plus, ces études varient dans leur variables cibles. Par exemple, les maladies cardiovasculaires incluent parfois un parapluie de pathologies, telles que les AVC et les infarctus du myocarde [76], ou peuvent être divisées en groupes de pathologies coronariennes ou cérébrales [91]. Cette disparité des cofacteurs confondants et variables cibles, en plus des différences méthodologiques, complique davantage toute tentative de comparaison des résultats et constituent donc des enjeux méthodologiques pour l’avancement de l’oculomique.

Un tableau de synthèse des associations entre biomarqueurs rétiniens et pathologies vasculaires se trouve en annexeA. Les incohérences et limites des études d’associations trouvent en partie leur source dans un problème amont : la nature et la qualité des bases de données utilisées pour la validation clinique.

2.6 Bases de données

Le développement de l’oculomique repose également sur la validation clinique de ces biomarqueurs. Cela requiert de grandes cohortes populationnelles associant imagerie rétinienne et données médicales. Cette section présente les données existantes et les défis du domaine.

Les études d’associations oculomiques opèrent différemment des bases de données de segmentation vasculaire, utilisant des cohortes où les données cliniques sont abondantes mais les annotations vasculaires sont absentes.

Les jeux de données internes hospitaliers ou en clinique, typiquement 100 à 1000 patients, offrent une grande richesse d’informations : dossiers médicaux complets sur plusieurs années, biomarqueurs sanguins, imagerie multimodale. Le nombre réduit d’images permet dans certains cas de faire des annotations manuelles des vaisseaux. Cela permet aux clinicien.ne.s-chercheur.e.s de valider les associations découvertes. Cependant, leur taille limitée réduit la puissance statistique, leur homogénéité démographique limite la généralisation et leur nature propriétaire empêche toute validation externe indépendante.

Quant aux grandes cohortes populationnelles, elles tentent de résoudre ces limitations par le volume et la diversité. UK Biobank [92] impressionne avec 48 101 participants britanniques,

suivis continuellement via les registres nationaux de santé. Mais UK Biobank n’a acquis qu’une image par œil, ce qui empêche l’analyse de symétrie inter-oculaire et restreint les photographies disponibles en cas de mauvaise qualité. De plus, la cohorte britannique est d’ethnicité majoritairement homogène.

EyePACS [93], avec plus de 100 000 images du télédepistage diabétique américain, capture la vraie hétérogénéité clinique : multiples appareils, opérateurs variés, qualité variable. Cette diversité reflète paradoxalement mieux la réalité clinique que les acquisitions standardisées. Mais EyePACS ne documente que le diabète, ignorant les comorbidités cardiovasculaires pourtant étroitement liées.

Les cohortes asiatiques apportent une diversité ethnique. Beijing Eye Study suit 8 585 Chinois avec évaluation cardiovasculaire exhaustive, population où l’AVC hémorragique prédomine contrairement aux cohortes occidentales. SMES documente les Malais, groupe avec une des plus hautes prévalences diabétiques mondiales, offrant un contraste avec les cohortes européennes.

Le problème fondamental demeure : aucune des cohortes accessibles ne fournit d’annotations vasculaires. Les chercheurs appliquent leurs propres algorithmes de segmentation, chacun avec ses biais et erreurs spécifiques.

2.6.1 ÉLCV : Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement

Dans ce paysage fragmenté, l’ÉLCV présente une combinaison intéressante malgré ses limitations inhérentes.

L’étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ÉLCV) est une base de données populationnelle issue d’une initiative canadienne de recherche interdisciplinaire [94]. Contrairement à de nombreuses base de données existantes centrées exclusivement sur des individus de plus de 65 ans, l’ÉLCV a été conçue pour surmonter les limites liées à l’analyse rétrospective de la santé des aînés, notamment les biais de survie et la perte de données longitudinales due à la mortalité. Le protocole d’échantillonnage inclut 50 000 participants canadiens, âgés de 45 à 85 ans au moment du recrutement, sélectionnés de manière aléatoire selon des critères démographiques et géographiques représentatifs. Le suivi longitudinal est réalisé par vagues triennales sur une période minimale de 20 ans, avec une collecte systématique et répétée d’informations individuelles.

Les données recueillies couvrent un large spectre de variables : démographiques, cliniques, psychosociales, économiques, comportementales et liées à l’utilisation des services de santé. Deux sous-cohortes ont été définies : la cohorte l’ÉLCV de Surveillance (environ 20 000

participants), suivie par entrevues téléphoniques uniquement, et la cohorte ÉLCV globale (30 000 participants), pour laquelle les données proviennent à la fois d’entrevues, d’exams physiques en personne et d’analyses biologiques. Ces données sont enrichies par le couplage avec des bases administratives (hospitalisations, mortalité, diagnostics médicaux) [95].

Dans le cadre de la cohorte globale, des images du fond d’œil des deux yeux ont été collectées selon un protocole standardisé. Cela ouvre la voie à l’élaboration de modèles corrélant des altérations rétinienues à des pathologies systémiques (cardiovasculaires, neurodégénératives, métaboliques).

Lors des questionnaires portant sur les pathologies existantes, la formulation retenue est la suivante : « *Un.e professionnel . le de santé vous a-t-il/elle déjà diagnostiqué cette pathologie ?* ». Cette approche cible les antécédents médicaux objectivés par un diagnostic clinique, écartant ainsi les auto-déclarations non validées.

Cependant, les réponses restent auto-déclarées et donc potentiellement biaisées. Par ailleurs, la localisation des centres d’exams physiques, principalement situés près des grandes villes, limite la diversité de l’échantillon. Les populations des zones géographiques isolées (comme certaines régions du Nord) sont ainsi sous-représentées. Cette exclusion n’est pas neutre : ces populations ont des taux cardiovasculaires supérieurs, un accès réduit aux soins préventifs, des facteurs de risque distincts (isolement social, insécurité alimentaire). L’ÉLCV documente donc paradoxalement mal les populations qui bénéficieraient le plus de biomarqueurs accessibles.

2.6.2 Limites du transfert entre bases de données

La séparation entre bases de développement algorithmique et bases de validation clinique génère des limites.

Les algorithmes de segmentation sont développés sur DRIVE (40 images, population néerlandaise, 2004) ou STARE (20 images, population américaine, 2000), puis appliqués aux grandes cohortes comme UK Biobank (48 101 images, population britannique) ou ÉLCV (30 000 images, population canadienne). Cette transposition assume l’invariance des caractéristiques vasculaires entre populations, bien que le contraire fut démontré. En effet, certains biomarqueurs comme le calibre vasculaire fluctuent selon la pigmentation du fond d’œil, elle-même influencée par l’ethnicité, certaines conditions de santé et la médication. L’absence de données normatives stratifiées par population et par âge bloque par ailleurs l’établissement de seuils diagnostiques. Sans classification entre valeurs normales et pathologiques, l’application clinique des biomarqueurs vasculaires reste compromise. Enfin, les différences protocolaires

entre bases génèrent d'autres incertitudes : images mydriatiques ou non-mydriatiques, centrées sur la macula ou le disque optique, autant de paramètres qui affectent les mesures [96]. L'étude de Schanner et al. [97] évalue les effets du centrage (macula vs disque optique) sur les mesures vasculaires rétinienne à l'aide de SIVA. Les diamètres vasculaires sont significativement réduits avec centrage maculaire ($p < 0,002$), tandis que le RAV et la tortuosité simple demeurent stables.

2.7 Objectifs de recherche

La revue de littérature a mis en évidence plusieurs obstacles limitant l'applicabilité clinique des biomarqueurs vasculaires rétiens. Les problèmes de généralisation et les artefacts de segmentation automatisée (Section 2), l'absence de standardisation des zones d'analyse et des méthodes d'agrégation (Sections 4.2 et 4.3), ainsi que la variabilité inter-outils substantielle (Section 4.5) se traduisent par des résultats d'associations parfois contradictoires. Ces incohérences empêchent l'établissement de recommandations cliniques fondées sur des preuves robustes.

Ce travail repose sur l'hypothèse que ces contradictions résultent principalement de différences méthodologiques plutôt que de véritables différences biologiques. Plus spécifiquement, nous postulons que les associations entre biomarqueurs rétiens et pathologies vasculaires varient significativement en fonction des outils de segmentation et d'extraction utilisés, du choix de la région d'intérêt, de la méthode d'agrégation des biomarqueurs, et du niveau d'ajustement des facteurs confondants.

L'objectif général est d'investiguer systématiquement les différences obtenues par les études d'associations entre biomarqueurs rétiens et pathologies vasculaires, afin d'identifier les sources de variabilité inter-études et de proposer une approche méthodologique standardisée.

Ainsi, quatre objectifs spécifiques sont poursuivis pour évaluer l'impact des choix méthodologiques :

1. **Outil d'extraction** en comparant AutoMorph (extraction directe) versus FVT (avec corrections topologiques) sur les associations avec pathologies vasculaires.
2. **Ajustement des variables confondantes** en comparant les modèles non-ajustés et ajustés.
3. **Région d'intérêt** en comparant les associations obtenues selon différentes zones (standard, étendue, complète).
4. **Méthode d'agrégation** en comparant diverses approches.

À l'issue de ces investigations, ce travail proposera une méthode standardisée intégrant les approches optimales identifiées et fournira une caractérisation des associations trouvées dans la cohorte ÉLCV, contribuant ainsi à faire progresser l'oculomique vers un outil clinique reproductible et fiable pour la stratification du risque de pathologies vasculaires.

CHAPITRE 3 ANALYSE DE L'ASSOCIATION ENTRE BIOMARQUEURS RÉTINIENS ET LES PATHOLOGIES VASCULAIRES

Ce chapitre présente la méthodologie de l'étude d'associations entre les biomarqueurs rétinienens extraits des photographies de fond d'œil de l'ÉLCV et la présence de pathologies vasculaires chez les participants. Cette recherche adopte une approche méthodologique systématique structurée autour de quatre objectifs spécifiques visant à isoler et quantifier l'impact des choix méthodologiques sur les associations observées. Le chapitre couvre la sélection des participants, le prétraitement des données, l'extraction des biomarqueurs selon différentes stratégies et les méthodes d'analyse statistique.

3.1 Plan de l'étude et prétraitement des données

Cette recherche constitue une étude transversale d'association basée sur les données de la première vague (globale) de l'ÉLCV (n=30,097 participants). L'objectif principal consiste à identifier les associations entre le profil vasculaire rétinien et la présence de certaines pathologies vasculaires déclarées chez les participants, tout en évaluant systématiquement l'impact des choix méthodologiques sur ces associations.

Le processus suit une séquence en cinq étapes principales (Figure 3.1). La première étape implique l'évaluation automatisée de la qualité des images rétiniennes suivie de la sélection d'images exploitables. La deuxième étape consiste en la segmentation et classification automatisée des structures vasculaires distinguant les artères des veines, ainsi que la segmentation du disque optique et de la région maculaire. La troisième étape comprend le calcul des biomarqueurs rétiniens à l'aide de deux outils : AutoMorph avec sa configuration d'extraction native et FVT appliqué selon différentes configurations méthodologiques, incluant les variations de zones d'analyse et de méthodes d'agrégation requises par les **objectifs 3 et 4**. Finalement, la dernière étape procède à l'étude statistique des associations par régression logistique, permettant l'évaluation comparative des quatre objectifs de recherche : outils d'extraction (**objectif 1**), ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire (**objectif 2**), zones d'analyse (**objectif 3**), et méthodes d'agrégation (**objectif 4**).

3.1.1 Sélection d'un ensemble de données de qualité

L'analyse porte sur les participants de l'ÉLCV ayant complété l'examen ophtalmologique *Global*, avec images de fond d'œil bilatérales (n=56,877 photographies provenant de 28,438

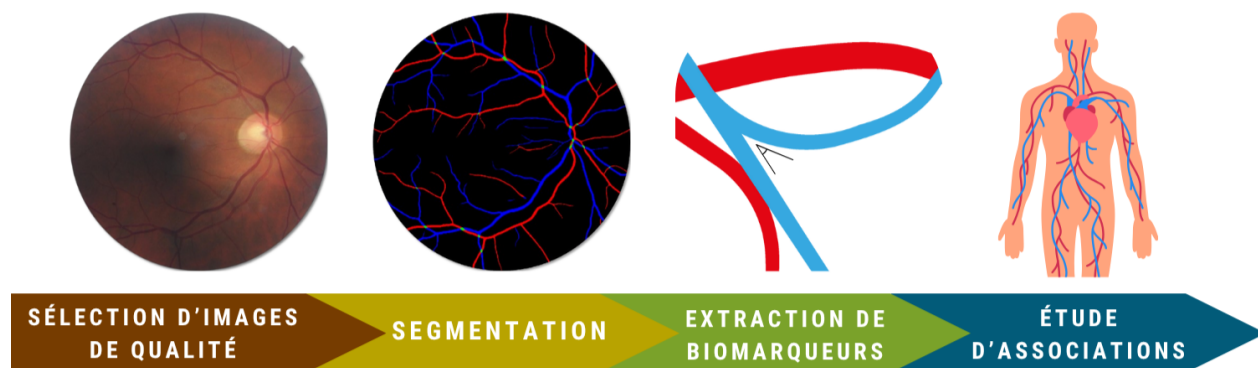


FIGURE 3.1 Organigramme de la méthode globale montrant les cinq étapes du flux analytique.

participants). Cette sous-cohorte représente la population canadienne âgée de 45 à 85 ans et fournit des données d'imagerie rétinienne haute résolution ainsi que des variables cliniques exhaustives.

Étant donné l'ampleur du jeu de données ÉLCV *Global*, une étape préliminaire consiste à constituer un sous-ensemble représentatif en retenant pour chaque participant une image rétinienne de qualité suffisante pour l'extraction fiable des biomarqueurs.

Le contrôle qualité des images de fond d'œil constitue une étape critique pour assurer la fiabilité des traitements subséquents et la validité des comparaisons méthodologiques. L'évaluation des images de l'ÉLCV a été réalisée à l'aide de MCF-Net, un classificateur d'apprentissage profond spécialisé dans l'évaluation de la qualité des images rétiniennes. Ce modèle a été entraîné sur la base de données de photographies rétiniennes annotées EyeQ [11], présenté précédemment 2.1, et utilise une architecture de réseau de neurones convolutionnels pour classer les images selon leur qualité.

MCF-Net attribue trois catégories de qualité :

- **"Bon" (Good)** : qualité optimale permettant une extraction fiable de tous les biomarqueurs
- **"Utilisable" (Usable)** : qualité acceptable pour la plupart des analyses
- **"Rejet" (Reject)** : qualité insuffisante due à des artefacts d'acquisition ou des pathologies rétiniennes sévères

La Figure 3.2 présente des exemples représentatifs d'images de l'ÉLCV illustrant les différentes catégories de qualité identifiées par MCF-Net.

La qualité des données est optimisée tout en maximisant la taille de l'échantillon exploitable à l'aide d'une hiérarchie de sélection. Cette stratégie priorise systématiquement l'œil droit

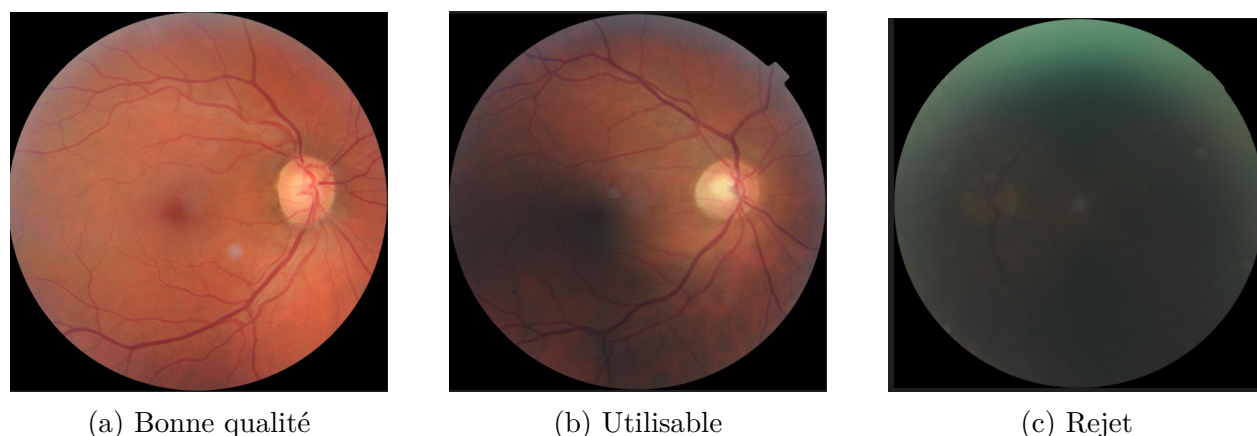


FIGURE 3.2 Exemples représentatifs d'images fundoscopiques pour chaque catégorie de qualité (Bon, Utilisable, Rejet) identifiées par MCF-Net

lorsque celui-ci est classé dans les catégories "Bon" ou "Utilisable". Dans les cas où l'œil droit est classé "Rejet" mais l'œil gauche atteint les critères de qualité acceptable ("Bon" ou "Utilisable"), la sélection se porte sur l'œil gauche. L'analyse exclut les participants pour lesquels les deux yeux sont classés « Rejet ».

L'étude évalue indépendamment quatre pathologies vasculaires majeures (Tableau 3.1) issues de la base de données ÉLCV. Les analyses d'associations sont appliquées de manière identique et indépendante à chaque condition, permettant d'évaluer la cohérence des résultats entre pathologies.

TABLEAU 3.1 Variables de pathologies cardiovasculaires étudiées provenant de la base de données ÉLCV

Variable ÉLCV	Pathologie ou Événement
CCC_CVA_COM	Accident vasculaire cérébral (Stroke or CVA)
CCC_TIA_COM	Accident ischémique transitoire (TIA)
CCC_AMI_COM	Infarctus du myocarde (MI)
CCC_ANGI_COM	Angine (Angina)

Chaque variable est évaluée par une question standardisée suivant la formulation : "Est-ce qu'un docteur vous a déjà dit que vous aviez [condition spécifique] ?" ("Has a doctor ever told you that you have [medical condition] ?").

L'analyse principale applique une logique binaire aux réponses. Les participants ayant répondu "Oui" constituent le groupe des cas positifs, représentant les individus avec antécédents confirmés de pathologies cardiovasculaires. Les participants ayant répondu "Non" à l'ensemble

des quatre questions forment le groupe témoin, représentant les individus sans antécédents déclarés d'événements vasculaires. Les réponses "Ne sait pas", "Refusé de répondre" ainsi que les valeurs manquantes entraînent l'exclusion du participant.

3.1.2 Segmentation des structures anatomiques

La segmentation des structures vasculaires et anatomiques constitue une étape importante de l'analyse quantitative. Cette étape combine deux approches adaptées aux différentes structures ciblées. La segmentation et classification artério-veineuse sont réalisées par AutoMorph, dont les performances et limitations ont été détaillées précédemment. Les cartes de segmentation A/V générées constituent l'entrée commune pour les deux stratégies d'extraction de biomarqueurs comparées dans l'**objectif 1**.

Bien que AutoMorph ait un outil de segmentation du disque optique natif, FVT privilégie le Fundus ODMAC Toolkit avec encodeur SE-ResNet. FODMAC a été sélectionné pour sa spécialisation dédiée aux structures rétinienne centrales (disque optique et macula) et ses performances sur les ensembles de données de référence. Les cartes de segmentation obtenues servent de repères anatomiques pour délimiter les zones d'analyse (zone standard, zone étendue, image complète) évaluées dans l'**objectif 3** et calculer les distances vasculaires normalisées requises par certaines méthodes d'agrégation pondérées évaluées dans l'**objectif 4**.

3.2 Outils d'extraction de biomarqueurs

Cette section présente les deux approches d'extraction comparative qui seront évaluées pour l'**objectif 1** : l'extraction directe par AutoMorph versus l'extraction avec corrections topologiques par FVT.

AutoMorph inclut un module d'extraction natif qui calcule directement des biomarqueurs à partir des segmentations A/V qu'il génère.

Le Fundus Vessel Toolkit (FVT) constitue l'outil principal d'extraction de cette recherche. À partir des mêmes segmentations artério-veineuses d'AutoMorph, FVT corrige les artefacts de segmentation.

Pour l'**objectif 1**, les extractions par FVT sont configurées pour reproduire exactement le protocole AutoMorph :

- Zone de calcul : image complète
- Méthode d'agrégation : moyenne arithmétique

— Métrique de tortuosité : implémentation de Hart

Cette configuration permet d’isoler l’effet des corrections topologiques sur les valeurs de biomarqueurs et, par conséquent, sur les associations avec les pathologies vasculaires. Les différences observées entre les deux outils révéleront l’impact du traitement topologique sur la détection d’associations. Il est à noter que seuls les biomarqueurs communs aux deux outils, le calibre et la tortuosité vasculaire, feront l’objet de l’analyse comparative.

3.2.1 Biomarqueurs calculés par FVT

L’analyse du réseau vasculaire suit une approche en deux niveaux : les mesures aux points de bifurcation et les mesures le long des segments vasculaires. Le Tableau 3.2 présente ces paramètres, calculés séparément pour les artères et les veines.

TABLEAU 3.2 Biomarqueurs vasculaires rétinien extraits par FVT

Niveau	Type de mesure	Biomarqueurs
Bifurcations	Angles	Angle de bifurcation
	Ratios	Ratio d’asymétrie, Ratio de surface
	Coefficients	Coefficient de bifurcation, Déviation de l’exposant jonctionnel
	Optimalité	Ratio d’optimalité, Déviation d’optimalité
Branches	Tortuosité	Indices : Grisan, Grisan par splines, Trucco, Hart, Hart par splines
	Dimensions	Ratio longueur/diamètre, Calibre moyen

3.3 Méthodes d’analyse statistique

La modélisation par régression logistique constitue l’approche analytique pour quantifier les associations entre biomarqueurs rétinien et pathologies vasculaires. Ce modèle est particulièrement adapté en raison de la nature binaire de la variable dépendante (présence/absence de pathologie) et sa capacité à gérer simultanément des variables continues (biomarqueurs, âge, IMC) et catégoriques (sexe, diabète). Cette approche, communément employée dans les études transversales d’association, permet de situer nos résultats par rapport aux données existantes de la littérature.

Deux stratégies complémentaires ont été mises en œuvre pour évaluer les associations entre biomarqueurs rétinien et pathologies vasculaires, reflétant les approches diverses observées dans la littérature.

Dans un premier temps, chaque biomarqueur rétinien a été testé individuellement dans un modèle de régression logistique ajusté pour l'ensemble des facteurs de confondants. Cette approche limite les problèmes de multicolinéarité entre biomarqueurs et permet d'établir une base de résultats servant de fondement à l'approche intégrant de multiples biomarqueurs subséquente.

Considérant la forte corrélation attendue entre certains biomarqueurs vasculaires rétiens, une approche en deux étapes a été adoptée. Comme le souligne la littérature récente [85], l'exploration de caractéristiques rétiennes individuelles demeure limitée et l'avenir repose davantage sur la construction de modèles considérant simultanément de nombreuses caractéristiques rétiennes.

Première étape : Sélection des biomarqueurs Les résultats des modèles individuels ont servi de base pour identifier les biomarqueurs candidats pour l'analyse. Un seuil libéral de $p < 0,25$ a été retenu pour sélectionner les biomarqueurs d'intérêt [98]. Ce seuil plus permissif que le seuil conventionnel de 0,05 permet d'éviter l'exclusion prématurée de biomarqueurs dont l'association pourrait se révéler significative après ajustement simultané pour les autres covariables dans le modèle.

Deuxième étape : Modèle final Les biomarqueurs identifiés lors de la sélection ont été incorporés simultanément dans un modèle de régression logistique multivarié, en maintenant l'ajustement pour l'ensemble des facteurs confondants.

3.3.1 Critères d'évaluation des associations

L'évaluation des associations repose sur plusieurs critères statistiques complémentaires :

Critères principaux

- **Rapports de cotes (OR)** : Quantifient l'amplitude des associations entre biomarqueurs rétiens et pathologies vasculaires.
- **Intervalles de confiance à 95%** : Caractérisent la précision des estimations et l'incertitude entourant les valeurs observées.
- **Valeurs p** : Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$ pour identifier les associations statistiquement significatives.

Critères de stabilité

Pour évaluer la stabilité des associations identifiées, une procédure de *bootstrap* stratifié avec 1000 répliques a été mise en œuvre.

Une association a été considérée comme robuste si elle satisfaisait simultanément les critères suivants : (1) $p < 0,05$ dans le modèle principal, (2) intervalle de confiance *bootstrap* excluant la valeur nulle ($OR = 1,0$).

3.3.2 Justification méthodologique

L'implémentation de ces deux approches permet de situer nos résultats par rapport aux différentes configurations méthodologiques adoptées dans la littérature. Les modèles individuels reflètent l'approche traditionnelle des études oculomiques, tandis que l'approche avec biomarqueurs multiples répond aux recommandations récentes préconisant l'analyse simultanée de multiples caractéristiques rétiniennes. La validation par *bootstrap* apporte une dimension souvent absente des études transversales, permettant d'identifier les associations véritablement stables versus celles sensibles à la composition de l'échantillon.

3.4 Stratégie d'ajustement pour les facteurs confondants

L'**objectif 2** vise à quantifier l'effet de l'ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels sur les associations observées entre biomarqueurs rétiens et pathologies vasculaires. Cette section présente les covariables sélectionnées qui seront intégrées dans les modèles multivariés.

Les facteurs confondants potentiels ont été sélectionnés à partir des variables démographiques et des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels disponibles dans la base de données ÉLCV (Tableau 3.3). Ces variables représentent les facteurs de risque cardiovasculaire établis dont l'ajustement est nécessaire pour isoler les associations indépendantes des biomarqueurs rétiens.

À l'exception de l'IMC et du taux de cholestérol qui sont mesurés lors des visites physiques, les variables sont auto-déclarées lors des questionnaires.

Dans l'**objectif 2**, ces covariables seront intégrées dans les modèles d'analyse multivariée. L'impact de l'ajustement sera évalué en comparant les modèles non-ajustés et ajustés pour chaque biomarqueur et les AVC.

TABLEAU 3.3 Facteurs de confusion potentiels sélectionnés pour l'**objectif 2**

Variable	Définition/Codage
Âge	Années complètes au moment de l'examen Global
Sexe	Classification binaire masculin/féminin
Indice de masse corporelle (IMC)	Poids(kg)/taille(m) ² (mesuré)
Statut tabagique	Déclaré (jamais/ancien/actuel)
Diabète	Diagnostic médical déclaré (oui/non)
Hypertension artérielle	Diagnostic médical déclaré (oui/non)
Cholestérol	mmol/L (mesuré)
Culture/Race	Classification selon 13 catégories proposées

3.5 Définition des zones d'analyse

L'**objectif 3** vise à quantifier l'effet de varier la région d'intérêt pour le calcul des biomarqueurs. Trois zones anatomiquement définies sont implémentées, délimitées à l'aide des coordonnées spatiales des vaisseaux et bifurcations fournies par FVT. Ces zones représentent différentes stratégies d'analyse adoptées dans la littérature :

- **Zone standard** : capture les vaisseaux dans un anneau centré sur le disque optique, s'étendant de 0,5 à 1 diamètre du disque optique (DDO) à partir de la marge du disque optique.
- **Zone étendue** : s'étend de 0,5 à 2 DDO à partir de la marge du disque optique.
- **Image complète** : utilise l'ensemble du réseau vasculaire visible sur la photographie fundoscopique, sans restriction spatiale.

L'**objectif 3** évaluera systématiquement l'impact de ces trois zones sur la détection d'associations robustes avec les pathologies vasculaires.

3.6 Agrégation des biomarqueurs

L'**objectif 4** de cette étude vise à comparer systématiquement différentes méthodes d'agrégation des biomarqueurs vasculaires rétinien. L'outil FVT génère des valeurs individuelles de biomarqueurs pour chaque segment vasculaire et chaque bifurcation détectée par œil. La transformation de ces mesures multiples en une valeur unique par œil représente une étape méthodologique dont l'impact sur les analyses associatives reste peu documenté dans la littérature. Notre approche méthodologique inclut à la fois des méthodes classiques couramment utilisées et des stratégies exploratoires intégrant des pondérations combinées.

3.6.1 Agrégation des biomarqueurs des branches vasculaires

Pour les biomarqueurs mesurés le long des segments vasculaires (tortuosité, calibre, ratio longueur/diamètre), sept méthodes d'agrégation distinctes sont comparées. Ces méthodes sont organisées en deux catégories principales selon qu'elles prennent en compte ou non les caractéristiques morphologiques des segments dans le calcul.

Méthodes avec pondération. Ces approches attribuent un poids aux segments vasculaires selon des critères spécifiques. Le biomarqueur agrégé est calculé selon la formulation générale :

$$\bar{x}_{\text{biomarqueur}} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot w_i}{\sum_{i=1}^n w_i} \quad (3.1)$$

où x_i représente la valeur du biomarqueur pour le segment i , w_i le poids associé, et n le nombre total de segments dans la région d'intérêt. Cinq schémas de pondération distincts sont évalués :

- **Pondération par la longueur d'arc** ($w_i = L_i$) : cette méthode accorde une importance accrue aux segments vasculaires plus longs, reflétant leur contribution proportionnelle à la longueur totale du réseau rétinien.
- **Pondération par le calibre** ($w_i = C_i$) : cette approche reconnaît l'importance supérieure des vaisseaux de plus gros calibre, qui constituent les artères et veines principales.
- **Pondération combinée longueur-calibre** ($w_i = L_i \cdot C_i$) : cette stratégie intègre simultanément la longueur et le calibre des segments, fournissant une pondération approximativement proportionnelle au volume vasculaire total.
- **Pondération par la distance inverse au disque optique** ($w_i = \frac{1}{d_i + \epsilon}$) : cette méthode privilégie les vaisseaux proximaux, s'appuyant sur l'hypothèse que les modifications pathologiques sont souvent plus prononcées à proximité du disque optique. La distance d_i est normalisée dans l'intervalle $[0, 1]$ et $\epsilon = 10^{-10}$ assure la stabilité numérique.
- **Pondération combinée** ($w_i = L_i \cdot C_i \cdot \frac{1}{d_i + \epsilon}$) : cette approche intègre les trois facteurs précédents (longueur, calibre et proximité au disque optique) dans une métrique.

Méthodes non pondérées. Ces approches traitent tous les segments vasculaires de manière équivalente :

- **Moyenne arithmétique** : Approche de référence la plus communément utilisée dans la littérature, elle calcule une moyenne simple sur l'ensemble des segments.

- **Médiane** : Cette mesure de tendance centrale offre une robustesse face aux valeurs aberrantes, particulièrement pertinente en présence d'artefacts de segmentation ou de mesures extrêmes.

3.6.2 Agrégation des biomarqueurs de bifurcation

Pour les biomarqueurs mesurés aux points de bifurcation vasculaire (angles, ratios de calibre, coefficients de bifurcation), quatre approches d'agrégation complémentaires sont évaluées :

- **Moyenne arithmétique** : mesure de tendance centrale standard, méthode de référence couramment employée dans les études existantes.
- **Médiane** : mesure robuste particulièrement adaptée pour atténuer l'influence des bifurcations atypiques ou des erreurs potentielles de détection.
- **Écart-type** : approche exploratoire qui caractérise l'hétérogénéité structurale du réseau vasculaire. Cette méthode teste l'hypothèse selon laquelle la variabilité des paramètres de bifurcation pourrait constituer elle-même un marqueur pathologique significatif.
- **Pondération par distance inverse au disque optique** : cette approche accorde un poids préférentiel aux bifurcations situées à proximité du disque optique, où les altérations pathologiques pourraient être plus précoces ou plus marquées.

3.6.3 Stratégie analytique pour l'évaluation des méthodes d'agrégation

L'**objectif 4** fera l'objet d'une évaluation comparative des différentes méthodes d'agrégation. Cette analyse sera menée selon deux approches complémentaires adaptées aux configurations modélisées.

Pour les **modèles stratifiés par type de biomarqueur**, une analyse exhaustive sera réalisée en testant systématiquement l'ensemble des combinaisons de méthodes d'agrégation disponibles à l'aide de modèles de régression logistique. Cette approche permettra d'évaluer à grande échelle l'impact de chaque schéma d'agrégation sur la détection d'associations pour chaque catégorie de biomarqueur.

Pour les **modèles complets intégrant l'ensemble des biomarqueurs**, une sélection stratégique de méthodes d'agrégation sera opérée afin de capturer la diversité des approches. Trois combinaisons représentatives seront privilégiées :

1. **Moyenne arithmétique** : moyenne arithmétique pour l'agrégation des biomarqueurs de branches et de bifurcations. Cette approche constitue la méthode de référence couramment utilisée dans la littérature, par exemple par l'outil SIVA.

2. **Moyenne pondérée** : moyenne pondérée par la longueur d'arc pour les branches et moyenne arithmétique pour les bifurcations. Cette méthode est également documentée dans les études existantes, en particulier par l'outil QUARTZ.
3. **Distance au disque optique** : pondération par distance inverse au disque optique pour les branches et pour les bifurcations. Cette approche exploratoire teste l'hypothèse que la proximité au disque optique module l'importance des biomarqueurs, tel qu'approché par Ramos et al. [52].

CHAPITRE 4 RÉSULTATS ET DISCUSSION

Un certain nombre d'images ont été exclues de l'analyse en raison de critères d'exclusion pré-définis, incluant la qualité insuffisante des photographies rétiniennes (Figure 4.1), l'absence de réponses aux questionnaires requis, ainsi que l'impossibilité d'identifier les structures anatomiques ou d'extraire les biomarqueurs pertinents. Le processus de sélection est synthétisé dans la figure 4.2.

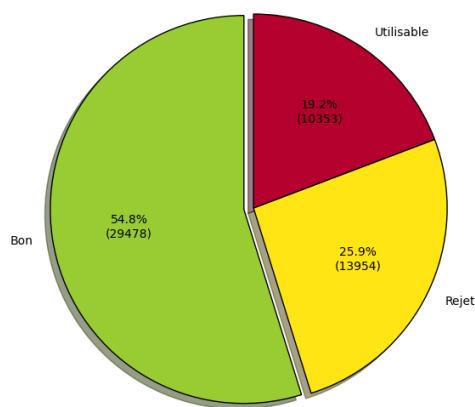


FIGURE 4.1 Classification de la qualité des images ÉLCV d'après le modèle MCF-NET

Le tableau 4.1 présente les caractéristiques démographiques et cliniques finales de la cohorte incluse dans l'analyse statistique d'association. Ces caractéristiques sont regroupées pour la cohorte complète, le groupe avec et sans pathologies vasculaires.

Le groupe avec pathologies vasculaires présente un profil de risque attendu : âge médian supérieur de 8 ans, prédominance masculine et prévalences accrues d'hypertension, de diabète et d'antécédents tabagiques. Le cholestérol médian réduit témoigne de l'usage probable de médication.

La distinction entre pathologies cérébrovasculaires et coronariennes est également notable. Les coronaropathies présentent une prédominance masculine plus marquée (75,5 % pour l'infarctus contre 58,4 % pour l'AVC) et une prévalence diabétique supérieure (35,8 % vs 30,2 % pour l'AVC). L'hypertension culmine dans l'AVC (66,9 %).

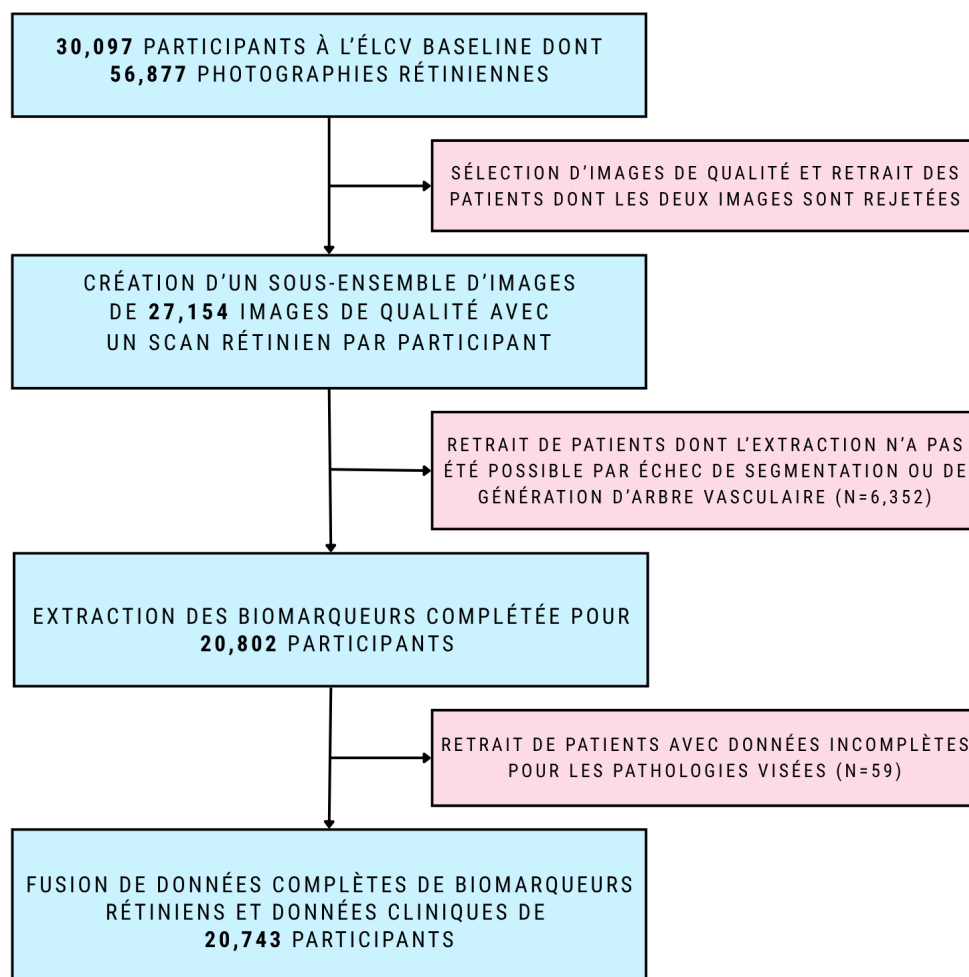


FIGURE 4.2 Organigramme de sélection des participants montrant les critères d'inclusion/exclusion avec effectifs à chaque étape

4.1 Objectif 1 : Comparaison des outils d'extraction : AutoMorph versus FVT

La présente analyse compare les performances respectives des outils AutoMorph et FVT sur la base de leurs biomarqueurs rétiens communs : le calibre vasculaire et la tortuosité. La méthodologie a été calibrée pour maximiser les similarités entre les deux approches.

Il est important de noter que les cartes de segmentation artérioveineuses (A/V) proviennent initialement d'AutoMorph pour les deux outils. Les différences principales résident dans l'application du module post-segmentation de FVT, qui corrige les artefacts de segmentation, ainsi que de l'utilisation d'un modèle de segmentation du disque optique différent.

TABLEAU 4.1 Caractéristiques descriptives de l'échantillon avec comparaison entre participants avec et sans pathologies vasculaires.

	Général	Avec PV	Sans PV	AVC	AIT	IM	ANGINE
N (%)	18 721 (100.0)	1 676 (8.95)	17 045 (91.05)	248	480	746	644
Âge (médian)	60	68	60	68	68	67	68
Sexe (%)							
Femme	51.1	36.2	52.5	41.5	47.7	24.5	35.9
Homme	48.9	63.84	47.47	58.46	52.29	75.46	64.13
IMC (médian)	27.2	28.3	27.1	28.4	28.4	28.5	28.5
Diabète (%)	16.2	31.3	14.7	30.2	29.2	35.8	33.4
Hypertension (%)	34.1	59.5	31.6	66.9	56.9	60.5	62.1
Tabagisme (%)							
Actuel	8.6	10.9	8.4	14.5	11.0	13.1	11.2
Ex-fumeur	42.4	53.8	41.3	49.2	51.9	54.8	55.7
Cholestérol (médian)	5.18	4.12	5.25	4.36	4.52	3.83	4.01
Origine culturelle/race							
Blanche	95.0	95.5	95.0	94.4	95.6	96.0	95.3

PV = Pathologie Vasculaire, AVC = Accident Vasculaire Cérébral, AIT = Attaque Ischémique Transitoire, IM = Infarctus du Myocarde, IMC = Indice de Masse Corporelle

4.1.1 Pathologies cérébrovasculaires

Pour les **accidents vasculaires cérébraux** (Tableau 4.2) et les **accidents ischémiques transitoires** (Tableau 4.3), aucun des deux outils ne détecte d'associations significatives avec les biomarqueurs évalués ($p > 0.05$ pour l'ensemble des tests). Cette absence d'associations s'inscrit en contradiction avec plusieurs études transversales et longitudinales antérieures ayant documenté des liens robustes entre biomarqueurs rétinien et pathologies cérébrovasculaires. Cette divergence pourrait s'expliquer par le choix méthodologique de la méthode d'agrégation par moyenne sur l'image complète et les analyses faites afin de valider l'objectif 3 permettront d'explorer d'autres configurations.

4.1.2 Pathologies coronariennes

Pour l'**infarctus du myocarde** (Tableau 4.4), les deux outils identifient le calibre artériolaire moyen comme biomarqueur significatif. Toutefois, FVT détecte une association nettement plus prononcée (RC = 1.30, IC 95% : 1.13–1.50, $p < 0.001$) comparativement à AutoMorph (RC = 1.02, IC 95% : 1.01–1.03, $p < 0.001$). Cette différence substantielle de magnitude se reproduit pour l'**angine**, où FVT révèle une association marquée avec le calibre artériolaire (RC = 1.25, IC 95% : 1.08–1.45, $p = 0.003$), contre un rapport de cote nettement plus faible

TABLEAU 4.2 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens et AVC pour AUTO-MORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Biomarqueur	A/V	AUTOMORPH		FVT	
		RC (IC 95%)	P-valeur	RC (IC 95%)	P-valeur
AVC					
Calibre moyen	A	0.99(0.97,1.02)	0.969	0.97(0.77,1.23)	0.820509
	V	0.99(0.97,1.01)	0.915	1.01(0.82,1.24)	0.949969
Tortuosité	A	1.01(0.98,1.05)	0.216	0.97(0.92,1.03)	0.313200
	V	1.05(0.99,1.21)	0.051	1.01(0.93,1.09)	0.871329

TABLEAU 4.3 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens et AIT pour AUTO-MORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Biomarqueur	A/V	AUTOMORPH		FVT	
		RC (IC 95%)	P-valeur	RC (IC 95%)	P-valeur
Accident ischémique transitoire					
Calibre moyen	A	1.01(0.99,1.02)	0.152	1.16(0.98,1.37)	0.091431
	V	1.00(0.99,1.02)	0.357	1.06(0.91,1.23)	0.480583
Tortuosité	A	0.98(0.96,1.01)	0.302	0.97(0.94,1.01)	0.208329
	V	1.00(0.95,1.05)	0.873	0.99(0.94,1.06)	0.846406

pour AutoMorph (RC = 1.02, IC 95% : 1.00–1.03, $p = 0.001$). Ces écarts suggèrent une sensibilité supérieure de FVT dans la quantification du calibre vasculaire, potentiellement attribuable à son module de correction post-segmentation qui élimine les artefacts résiduels de la segmentation initiale.

Concernant la tortuosité artériolaire, AutoMorph identifie une association modeste avec l’infarctus du myocarde (RC = 0.97, IC 95% : 0.95–0.99, $p = 0.018$), indiquant qu’une diminution de la tortuosité est associée au risque accru. Cette association n’est cependant pas répliquée par FVT (RC = 1.01, IC 95% : 0.97–1.04, $p = 0.738$), malgré l’utilisation d’une métrique de tortuosité conceptuellement similaire. L’absence de convergence entre les deux outils soulève des interrogations méthodologiques. Bien que Wang et al. [99] rapportent une association entre tortuosité artériolaire diminuée et cardiopathie coronarienne, celle-ci n’est observée que chez les hommes dans des analyses stratifiées. De plus, Sandoval-Garcia et al. [91] et Owen et al. [81] ne trouvent pas de lien significatif entre la tortuosité et les pathologies coronariennes. La discordance observée dans nos résultats pourrait donc refléter une sensibilité d’AutoMorph aux variations géométriques mineures ou une robustesse accrue de FVT face aux irrégularités de segmentation. L’interprétation clinique de ce résultat isolé demeure donc incertaine et nécessiterait une validation externe, d’autant plus que l’effet observé est de faible magnitude.

Pour l'**angine**, les résultats sont similaires chez les deux outils, bien que FVT démontre une portée légèrement plus prononcée (Tableau 4.5).

TABLEAU 4.4 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien et infarctus du myocarde pour AUTOMORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Biomarqueur	A/V	AUTOMORPH		FVT	
		RC (IC 95%)	P-valeur	RC (IC 95%)	P-valeur
Infarctus du myocarde					
Calibre moyen	A	1.02(1.01,1.03)	0.000	1.30(1.13,1.50)	0.000226
	V	1.01(0.99,1.02)	0.06	1.13(1.00,1.28)	0.053878
Tortuosité	A	0.97(0.95,0.99)	0.018	1.01(0.97,1.04)	0.737873
	V	1.02(0.98,1.06)	0.285	1.03(0.99,1.08)	0.150476

TABLEAU 4.5 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien et angine pour AUTOMORPH et FVT. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Biomarqueur	A/V	AUTOMORPH		FVT	
		RC (IC 95%)	P-valeur	RC (IC 95%)	P-valeur
Angine					
Calibre moyen	A	1.02(1.00,1.03)	0.001	1.25(1.08,1.45)	0.003222
	V	1.00(0.99,1.02)	0.178	1.12(0.98,1.28)	0.090630
Tortuosité	A	1.00(0.98,1.02)	0.417	0.99(0.96,1.03)	0.610207
	V	1.00(0.96,1.04)	0.795	1.00(0.95,1.06)	0.898534

4.1.3 Interprétation des résultats

La supériorité apparente de FVT pour la quantification du calibre vasculaire s'aligne avec les objectifs de conception de cet outil. Le module de post-traitement de FVT, appliqué après la segmentation artérioveineuse, vise spécifiquement à corriger les discontinuités vasculaires. Ces corrections améliorent vraisemblablement la précision des mesures morphométriques dérivées, comme en témoignent les rapports de cotes plus élevés et cliniquement interprétables pour les pathologies coronariennes.

En conclusion, cette analyse comparative suggère que FVT offre des performances supérieures à AutoMorph pour l'extraction de biomarqueurs rétinien. La capacité de FVT à produire des associations plus fortes soutient l'adoption de cet outil pour les analyses suivantes. Les résultats négatifs pour les pathologies cérébrovasculaires soulignent l'importance du choix méthodologique (zone d'intérêt, méthode d'agrégation) dans l'extraction de biomarqueurs rétinien et valident l'importance des analyses complémentaires avec des approches méthodologiques alternatives, ce qui constitue le but des sections suivantes.

4.2 Objectif 2 : Importance de l’ajustement pour facteurs confondants

Une fois l’outil d’extraction de biomarqueurs fixé, la prochaine étape est de valider l’importance de l’ajustement pour les facteurs confondants, un enjeu documenté par les études oculomiques [96]. Le tableau 4.6 synthétise les associations transversales significatives entre les biomarqueurs rétiens et les incidents d’AVC, comparant les modèles de régression logistique bruts et ajustés. Les données ont été obtenues en appliquant la méthode d’agrégation moyenne des branches et des bifurcations sur l’image complète du fond d’œil.

Ces analyses mettent en valeur l’impact de l’ajustement pour facteurs confondants dans l’analyse des associations entre biomarqueurs rétiens et AVC. Sur sept associations significatives identifiées dans les modèles bruts, seulement deux persistent après ajustement : la tortuosité de Trucco des veines ($RC = 1.16$; IC 95% : 1.01-1.32 ; $p=0.029$) et la déviation de l’exposant jonctionnel des veines ($RC = 7.81$; IC 95% : 1.48-41.24 ; $p=0.015$). Cette réduction illustre l’importance des facteurs confondants démographiques et cardiovasculaires (âge, sexe, IMC, diabète, hypertension, hypercholestérolémie).

Cela suggère que plusieurs des biomarqueurs initialement identifiés captent en réalité des variations attribuables aux facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels plutôt qu’au pathologies vasculaires.

Les deux biomarqueurs maintenant une signification statistique après ajustement dans notre étude, la tortuosité de Trucco des veines et la déviation de l’exposant jonctionnel des veines, méritent une attention particulière au regard de la littérature.

Tortuosité veineuse La tortuosité de Trucco présente une association positive modeste mais significative avec l’AVC après ajustement ($RC = 1.16$). Cette observation est en accord avec les résultats d’Ong et al. [53](OR : 1.49 ; IC 95% : 1.27–1.76) dans une étude transversale ainsi que Rudnicka et al. dans une étude longitudinale [84]. Cependant, comme démontré précédemment, les associations entre tortuosité vasculaire rétinienne et AVC varient considérablement selon les études, plusieurs travaux ne répliquant pas ces associations [81–83].

Déviation de l’exposant jonctionnel La déviation de l’exposant jonctionnel des veines présente l’association la plus forte de notre étude ($RC = 7.81$; IC 95% : 1.48–41.24 ; $p = 0.015$), bien que l’intervalle de confiance large suggère une incertitude. Ce biomarqueur, qui quantifie l’écart par rapport aux lois optimales de bifurcation vasculaire, demeure sous-exploré dans la littérature oculomique sur l’AVC. Aucune des études majeures sur l’AVC ne rapporte explicitement ce biomarqueur, malgré sa disponibilité dans certains outils d’extraction comme

TABLEAU 4.6 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien et incidents d'AVC (bruts et ajustés) avec méthode d'agrégation moyenne sur la zone complète du fond d'œil. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Biomarqueur	Vaisseau	Modèle brut		Modèle ajusté*	
		RC (IC 95%)	P-valeur	RC (IC 95%)	P-valeur
Biomarqueurs de branches					
Calibre moyen	A	0.99(0.78,1.26)	0.957	0.97(0.77,1.23)	0.821
	V	1.18(0.97,1.45)	0.103	1.01(0.82,1.24)	0.950
Longueur	A	1.00(1.00,1.01)	0.336	1.00(1.00,1.01)	0.336
	V	1.00(1.00,1.01)	0.534	1.00(1.00,1.01)	0.534
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00)	0.990	1.00(1.00,1.00)	0.898
	V	1.00(1.00,1.00)	0.826	1.00(1.00,1.00)	0.867
Ratio longueur-diamètre	A	1.01(0.99,1.02)	0.518	1.01(0.99,1.02)	0.518
	V	1.04(1.02,1.07)	0.001	1.00(0.97,1.03)	0.882
Nombre de Strahler	A	0.39(0.11,1.37)	0.143	0.39(0.11,1.37)	0.143
	V	0.18(0.05,0.66)	0.010	0.91(0.23,3.58)	0.892
Tortuosité de Grisan	A	1.04(0.68,1.59)	0.854	1.04(0.68,1.59)	0.854
	V	1.70(0.91,3.20)	0.097	1.70(0.91,3.20)	0.097
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.00(1.00,1.00)	0.017	1.54(0.98,2.40)	0.058
	V	1.00(1.00,1.00)	0.276	1.21(0.73,2.00)	0.462
Tortuosité de Hart	A	0.98(0.93,1.03)	0.437	0.97(0.92,1.03)	0.313
	V	1.02(0.96,1.09)	0.486	1.01(0.93,1.09)	0.871
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.98,1.02)	0.971	1.00(0.97,1.03)	0.835
	V	1.00(0.98,1.01)	0.888	1.00(0.97,1.03)	0.821
Tortuosité de Trucco	A	1.00(1.00,1.00)	0.872	1.00(0.91,1.10)	0.986
	V	1.00(1.00,1.00)	0.002	1.16(1.01,1.32)	0.029
Biomarqueurs de bifurcations					
Angle de bifurcation	A	1.00(0.98,1.01)	0.874	1.00(0.99,1.01)	0.989
	V	1.01(0.99,1.03)	0.297	1.01(0.99,1.03)	0.519
Ratio d'asymétrie	A	1.23(0.86,1.75)	0.256	1.15(0.79,1.68)	0.459
	V	1.21(0.76,1.92)	0.434	1.24(0.76,2.00)	0.388
Angle d'asymétrie	A	0.98(0.97,0.99)	0.006	0.99(0.98,1.00)	0.202
	V	1.00(0.99,1.02)	0.831	1.01(0.99,1.03)	0.222
Coefficient de bifurcations	A	1.05(0.86,1.28)	0.655	0.97(0.71,1.32)	0.829
	V	1.05(0.71,1.57)	0.795	1.09(0.70,1.68)	0.708
Ratio de superficie	A	0.99(0.98,1.01)	0.359	0.99(0.98,1.01)	0.413
	V	1.00(0.99,1.01)	0.918	1.00(0.99,1.01)	0.379
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	1.34(0.31,5.83)	0.692	0.73(0.16,3.20)	0.671
	V	5.69(1.15,28.17)	0.033	7.81(1.48,41.24)	0.015
Rapport d'optimalité	A	1.00(0.98,1.01)	0.644	1.00(0.98,1.01)	0.539
	V	1.00(0.99,1.01)	0.542	1.00(0.99,1.01)	0.526
Nombre de Strahler	A	0.44(0.18,1.10)	0.080	0.44(0.18,1.10)	0.080
	V	0.39(0.17,0.87)	0.021	0.82(0.37,1.82)	0.626

*Ajusté pour âge, sexe, IMC, diabète, hypertension, hypercholestérolémie

SIVA. Cette première identification d’une association avec l’AVC, bien que nécessitant une validation externe, positionne ce biomarqueur comme une piste à surveiller dans les analyses subséquentes.

Associations éliminées par l’ajustement

Cinq associations significatives dans les modèles bruts disparaissent après ajustement, révélant leur dépendance aux facteurs confondants. Parmi celles-ci, le ratio longueur-diamètre des veines et le nombre de Strahler des veines des branches et des bifurcations perdent leurs associations après ajustement. Ces observations suggèrent que ces biomarqueurs reflètent principalement des corrélations avec l’âge, l’IMC ou d’autres facteurs de risque cardiovasculaires plutôt que des altérations microvasculaires uniques associées à l’AVC.

Cette interprétation trouve un écho dans les travaux de Cheung et al. [82], qui démontrent que l’ajout de mesures rétinienne aux modèles incluant déjà les facteurs de risque traditionnels améliore modestement la prédiction du risque d’AVC, suggérant que les biomarqueurs rétiens capturent des informations partiellement redondantes avec les facteurs de risque conventionnels. De manière similaire, Rudnicka et al. [84] rapportent que l’ajout de mesures vasculaires rétiennes au score de Framingham (SFR) n’améliore pas systématiquement la performance des modèles pour la prédiction d’AVC incidents, bien qu’un modèle simplifié basé uniquement sur les mesures rétiennes performe aussi bien que le SFR seul.

Cette analyse comparative confirme l’importance de l’ajustement pour facteurs confondants dans les études oculomiques, un principe bien établi mais dont l’impact quantitatif mérite d’être rappelé. En outre, l’absence d’associations pour les biomarqueurs classiques tels que le calibre et la tortuosité artériolaire, généralement rapportés dans la littérature souligne les limites méthodologiques de notre approche et appelle à tester différentes configurations.

4.3 Objectif 3 et 4 : Analyse de variation des méthodes d’agrégations et des zones de calcul

Les résultats complets des modèles stratifiés par biomarqueurs pour toutes les pathologies vasculaires se trouvent en Annexe B. Les modèles avec des biomarqueurs multiples se trouvent en Annexe C. Deux approches sont à considérer : la comparaison par la méthode d’agrégation et par les zones d’intérêts.

Cette section répond donc aux objectifs de recherche 3 et 4 en quantifiant l’impact des choix méthodologiques, région d’intérêt (ROI) et méthodes d’agrégation, sur la détection d’associations entre biomarqueurs rétiens et pathologies vasculaires.

4.3.1 Modèles individuels

Pathologies cérébrovasculaires

Le tableau 4.7 montre les résultats des associations transversales entre biomarqueurs de branches et AVC avec la méthode standard d'agrégation moyenne. Les autres résultats se trouvent en Annexe B.

TABLEAU 4.7 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Moyenne		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	0.98(0.87,1.10) 0.714	0.96(0.80,1.15) 0.667	0.97(0.77,1.23) 0.821
	V	1.01(0.92,1.10) 0.903	0.99(0.86,1.14) 0.861	1.01(0.82,1.24) 0.950
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.106	1.00(1.00,1.01) 0.049**	1.00(1.00,1.01) 0.336
	V	1.00(1.00,1.00) 0.387	1.00(1.00,1.00) 0.935	1.00(1.00,1.01) 0.534
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.087	1.00(1.00,1.00) 0.949	1.00(1.00,1.00) 0.898
	V	1.00(1.00,1.00) 0.393	1.00(1.00,1.00) 0.820	1.00(1.00,1.00) 0.867
Ratio longueur-diamètre	A	1.01(1.00,1.02) 0.075	1.01(1.00,1.02) 0.052	1.01(0.99,1.02) 0.518
	V	1.01(0.99,1.02) 0.328	1.00(0.98,1.01) 0.726	1.00(0.97,1.03) 0.882
Nombre de Strahler	A	0.81(0.56,1.18) 0.273	0.73(0.37,1.45) 0.372	0.39(0.11,1.37) 0.143
	V	0.91(0.61,1.35) 0.643	1.00(0.46,2.19) 0.991	0.91(0.23,3.58) 0.892
Tortuosité de Grisan	A	1.00(1.00,1.00) 0.237	1.22(0.93,1.60) 0.156	1.04(0.68,1.59) 0.854
	V	1.00(1.00,1.00) 0.034**	1.28(0.90,1.82) 0.162	1.70(0.91,3.20) 0.097
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.00(1.00,1.00) 0.003**	1.19(0.92,1.53) 0.177	1.54(0.98,2.40) 0.058
	V	1.00(1.00,1.00) 0.866	1.03(0.73,1.44) 0.879	1.21(0.73,2.00) 0.462
Tortuosité de Hart	A	1.00(1.00,1.00) 0.847	1.00(0.95,1.04) 0.861	0.97(0.92,1.03) 0.313
	V	1.00(1.00,1.00) 0.271	1.02(0.97,1.08) 0.409	1.01(0.93,1.09) 0.871
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(1.00,1.00) 0.826	1.00(0.98,1.02) 0.796	1.00(0.97,1.03) 0.835
	V	1.00(1.00,1.00) 0.467	1.00(0.99,1.01) 0.901	1.00(0.97,1.03) 0.821
Tortuosité de Trucco	A	1.00(1.00,1.00) 0.182	1.03(0.95,1.11) 0.493	1.00(0.91,1.10) 0.986
	V	1.00(1.00,1.00) 0.082	1.07(0.98,1.18) 0.147	1.16(1.01,1.32) 0.029**

Ce résultat est surprenant : on observe une association significative uniquement avec la tortuosité artérielle de Grisan en spline, et inversement, une association uniquement avec la tortuosité veineuse de Grisan standard. Une forte corrélation entre ces mesures était anticipée, ce qui rend cette divergence inattendue.

Le tableau 4.8 montre les résultats des associations transversales entre biomarqueurs de branches et AIT avec la méthode

standard d'agrégation moyenne.

TABLEAU 4.8 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Moyenne		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.03(0.95,1.13) 0.461	1.10(0.96,1.25) 0.163	1.16(0.98,1.37) 0.091
	V	1.01(0.95,1.09) 0.679	1.01(0.91,1.12) 0.820	1.06(0.91,1.23) 0.481
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.279	1.00(1.00,1.00) 0.383	1.00(1.00,1.00) 0.276
	V	1.00(1.00,1.00) 0.265	1.00(0.99,1.00) 0.034**	0.99(0.99,1.00) 0.036**
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.290	1.00(1.00,1.00) 0.953	1.00(1.00,1.00) 0.875
	V	1.00(1.00,1.00) 0.246	1.00(1.00,1.00) 0.856	1.00(1.00,1.00) 0.884
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.177	0.99(0.98,1.00) 0.155	0.99(0.98,1.00) 0.097
	V	0.99(0.99,1.00) 0.177	0.98(0.97,1.00) 0.009**	0.97(0.95,1.00) 0.018**
Nombre de Strahler	A	0.88(0.67,1.15) 0.341	0.96(0.58,1.59) 0.869	0.88(0.34,2.27) 0.788
	V	0.89(0.67,1.19) 0.441	0.93(0.53,1.65) 0.811	0.91(0.33,2.49) 0.855
Tortuosité de Grisan	A	0.96(0.82,1.12) 0.623	0.92(0.74,1.14) 0.430	0.94(0.68,1.29) 0.693
	V	0.98(0.83,1.17) 0.832	0.81(0.61,1.07) 0.141	0.59(0.35,0.99) 0.046**
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.09(0.98,1.21) 0.125	1.15(0.92,1.44) 0.223	1.32(0.89,1.95) 0.165
	V	0.95(0.75,1.20) 0.676	0.87(0.61,1.22) 0.415	0.80(0.45,1.42) 0.439
Tortuosité de Hart	A	0.99(0.97,1.02) 0.484	0.98(0.95,1.02) 0.316	0.97(0.94,1.01) 0.208
	V	1.01(1.00,1.03) 0.129	1.03(0.99,1.07) 0.149	0.99(0.94,1.06) 0.846
Tortuosité de Hart (spline)	A	0.99(0.98,1.01) 0.568	1.00(1.00,1.01) 0.169	1.01(1.00,1.01) 0.091
	V	1.01(0.99,1.02) 0.363	1.00(1.00,1.00) 0.029**	1.00(1.00,1.01) 0.006**
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.95,1.05) 0.989	0.99(0.94,1.05) 0.778	0.97(0.90,1.05) 0.453
	V	1.00(0.95,1.05) 0.988	0.98(0.91,1.06) 0.651	0.96(0.87,1.07) 0.502

L'analyse des configurations pour l'AVC et l'AIT révèle des contradictions qui défient les attentes. Ces contradictions signalent potentiellement des artefacts méthodologiques qui invalident l'interprétation des associations détectées.

Paradoxe 1 : Le calibre manquant Aucune des 21 configurations de branches testées ne détecte d'association significative entre le calibre vasculaire et l'AVC.

Pourtant, tel que décrit dans la revue de littérature à l'aide de nombreuses études, le calibre artériolaire rétréci et/ou le calibre veineux élargi sont associés au risque d'AVC [53,62,82,84,90].

Il ne s'agit pas d'une association plus faible dans notre étude, c'est une absence complète à travers 21 configurations variant zones d'intérêt et méthodes d'agrégation. Cette non-réplication systématique ne peut être attribuée à des variations d'effet aléatoires ou à des différences mineures.

Paradoxe 2 : Un signal plus fort pour l'AIT que pour les AVC L'AIT présente systématiquement plus d'associations significatives que l'AVC à travers les différentes configurations. Spécifiquement, la zone complète génère plus d'associations pour l'AIT, tandis que la zone standard domine pour l'AVC.

L'AVC, pathologie permanente avec dommages tissulaires irréversibles, devrait induire des altérations microvasculaires rétinienues plus prononcées et détectables que l'AIT, épisode transitoire par définition.

De plus, les deux pathologies cérébrovasculaires apparentées nécessitent des zones d'intérêt différentes (standard pour AVC, complète pour AIT) pour détecter des signaux.

Malgré les échecs et contradictions, un biomarqueur émerge avec des associations significatives qui mérite des investigations.

La déviation de l'exposant jonctionnel émerge comme associé significativement à l'AVC et l'AIT, représentant l'une des rares métriques de bifurcation montrant des associations. Deux caractéristiques rendent ce biomarqueur particulièrement intéressant dans le contexte de nos objectifs :

1. Lien conceptuel avec FVT : FVT applique des corrections topologiques aux arbres vasculaires, incluant l'optimisation des bifurcations selon les lois de Murray. Le DEJ quantifie précisément les déviations par rapport à ces lois optimales. Si les corrections de FVT améliorent effectivement la fiabilité des mesures de bifurcation, le JED devrait présenter une robustesse accrue avec FVT versus AutoMorph.

2. Inversion vasculaire : Le JED montre des associations veineuses pour AVC, artériolaires pour AIT, une inversion physiologiquement difficile à justifier qui suggère soit une hétérogénéité insoupçonnée, soit des artefacts de détection. Cette ambiguïté en fait un candidat de test intéressant.

Pathologies coronariennes

Le tableau B.27 montre les résultats des associations transversales entre biomarqueurs de branches et infarctus du myocarde avec la méthode standard d'agrégation moyenne.

TABLEAU 4.9 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	V	Moyenne		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.08(1.00,1.16) 0.036242**	1.24(1.11,1.37) 0.000104**	1.30(1.13,1.50) 0.000226**
	V	1.03(0.97,1.09) 0.348436	1.04(0.95,1.14) 0.361144	1.13(1.00,1.28) 0.053878
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.831250	1.00(1.00,1.00) 0.417361	1.00(0.99,1.00) 0.016859**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.008150**	1.00(1.00,1.00) 0.250916	1.00(1.00,1.00) 0.790851
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.843326	1.00(1.00,1.00) 0.343206	1.00(1.00,1.00) 0.089523
	V	1.00(1.00,1.00) 0.008549**	1.00(1.00,1.00) 0.385450	1.00(1.00,1.00) 0.018410**
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.168047	0.99(0.98,1.00) 0.034520**	0.98(0.97,0.99) 0.000048**
	V	0.99(0.98,1.00) 0.010271**	0.99(0.98,1.00) 0.266807	0.99(0.97,1.01) 0.227068
Nombre de Strahler	A	0.96(0.77,1.20) 0.716052	1.12(0.74,1.69) 0.600059	1.22(0.55,2.70) 0.627151
	V	0.84(0.66,1.07) 0.151037	0.72(0.45,1.17) 0.189258	0.81(0.35,1.87) 0.616421
Tortuosité de Grisan	A	0.94(0.83,1.07) 0.350838	0.83(0.69,1.00) 0.051179	0.72(0.54,0.95) 0.018753**
	V	0.86(0.74,1.00) 0.050239	0.93(0.74,1.18) 0.564113	0.84(0.55,1.28) 0.411267
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.06(0.96,1.18) 0.251379	1.12(0.94,1.35) 0.199786	1.19(0.85,1.67) 0.316793
	V	0.92(0.75,1.12) 0.405116	0.90(0.68,1.19) 0.464318	1.12(0.76,1.65) 0.574448
Tortuosité de Hart	A	1.01(1.00,1.03) 0.095715	1.01(0.99,1.04) 0.293574	1.01(0.97,1.04) 0.737873
	V	0.99(0.97,1.02) 0.620472	1.02(0.98,1.05) 0.412559	1.03(0.99,1.08) 0.150476
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(1.00,1.02) 0.247549	1.00(0.99,1.01) 0.600323	1.00(0.99,1.01) 0.912205
	V	1.00(0.98,1.01) 0.619433	1.00(1.00,1.00) 0.992205	1.00(0.99,1.01) 0.936476
Tortuosité de Trucco	A	1.03(0.99,1.07) 0.203772	1.01(0.97,1.06) 0.620852	1.00(0.94,1.06) 0.910060
	V	0.99(0.94,1.03) 0.529983	1.02(0.96,1.09) 0.525206	1.03(0.94,1.13) 0.493804

Le tableau B.38 montre les résultats des associations transversales entre biomarqueurs de branches et angine avec la méthode standard d'agrégation moyenne.

TABLEAU 4.10 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et angine avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Moyenne		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.05(0.98,1.14) 0.180326	1.17(1.05,1.32) 0.005946**	1.25(1.08,1.45) 0.003222**
	V	1.00(0.95,1.07) 0.875516	1.04(0.95,1.14) 0.440253	1.12(0.98,1.28) 0.090630
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.596478	1.00(1.00,1.00) 0.192091	1.00(1.00,1.00) 0.166000
	V	1.00(1.00,1.00) 0.363166	1.00(1.00,1.00) 0.226157	1.00(1.00,1.01) 0.336414
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.564342	1.00(1.00,1.00) 0.176206	1.00(0.99,1.00) 0.144098
	V	1.00(1.00,1.00) 0.336047	1.00(1.00,1.00) 0.932498	1.00(1.00,1.00) 0.768222
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.305325	0.99(0.98,1.00) 0.012005**	0.98(0.97,0.99) 0.003797**
	V	1.00(0.99,1.00) 0.249996	1.01(1.00,1.02) 0.250665	1.00(0.98,1.02) 0.790994
Nombre de Strahler	A	0.99(0.78,1.25) 0.931292	1.04(0.67,1.61) 0.872969	1.41(0.60,3.29) 0.428298
	V	1.06(0.82,1.36) 0.676690	0.69(0.42,1.16) 0.164299	0.70(0.29,1.70) 0.431554
Tortuosité de Grisan	A	1.01(0.88,1.15) 0.914024	0.85(0.70,1.03) 0.100566	0.77(0.57,1.03) 0.074591
	V	0.90(0.77,1.05) 0.177891	1.25(0.98,1.58) 0.070575	1.21(0.79,1.87) 0.378919
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.05(0.93,1.18) 0.428031	0.95(0.73,1.25) 0.731034	0.78(0.49,1.24) 0.294974
	V	1.07(0.97,1.18) 0.178102	1.17(0.99,1.39) 0.066208	1.26(0.90,1.76) 0.171232
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.98,1.02) 0.838074	0.99(0.96,1.02) 0.476722	0.99(0.96,1.03) 0.610207
	V	1.00(0.98,1.02) 0.807360	1.04(1.01,1.08) 0.007364**	1.00(0.95,1.06) 0.898534
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(0.99,1.02) 0.280278	1.00(0.99,1.01) 0.698622	1.00(0.99,1.01) 0.843623
	V	1.00(0.98,1.02) 0.974701	1.00(0.99,1.00) 0.847687	0.97(0.93,1.02) 0.271309
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.95,1.04) 0.869122	0.97(0.92,1.02) 0.245255	0.97(0.91,1.04) 0.440916
	V	1.01(0.96,1.06) 0.707885	1.08(1.02,1.15) 0.011406**	1.10(1.01,1.20) 0.034429**

Contrairement aux pathologies cérébrovasculaires, les pathologies coronariennes (infarctus du myocarde et angine) démontrent des associations robustes et encourageantes qui émergent de manière consistante à travers les différentes configurations méthodologiques.

Des signaux robustes pour les pathologies coronariennes

Biomarqueurs de bifurcation : une cohérence remarquable Le rapport d’optimalité des artères présente des associations significatives constantes pour l’infarctus du myocarde et l’angine à travers les différentes zones de calcul et méthodes d’agrégation. Cette robustesse méthodologique renforce la crédibilité de ce biomarqueur comme marqueur des pathologies coronariennes.

De même, le ratio de superficie des artères émerge comme un biomarqueur prometteur, montrant des associations significatives pour les deux pathologies coronariennes avec une cohérence à travers les configurations testées.

Biomarqueurs de branches : le calibre et la morphologie Du côté des biomarqueurs de branches, deux métriques artérielles démontrent une robustesse particulière :

Le **calibre moyen des artères** présente des associations significatives pour l’infarctus du myocarde et l’angine dans la majorité des configurations testées, avec des rapports de cotes variant de 1,08 à 1,30 selon les zones de calcul. Cette association se manifeste à travers :

- Sept méthodes d’agrégation différentes
- Trois zones de calcul : standard, étendue et complète
- Une tendance dose-réponse cohérente ($RC \text{ standard} < RC \text{ étendue} < RC \text{ complète}$)

Le **ratio longueur-diamètre des artères** montre également une association majoritairement significative pour les deux pathologies coronariennes, particulièrement dans les zones étendues et complètes.

Validation et implications Cette convergence de résultats pour les pathologies coronariennes est particulièrement significative car :

1. **Cohérence avec la littérature** : Le calibre artériolaire pour les pathologies coronariennes est bien documenté dans la littérature existante, et nos résultats répliquent ces observations.
2. **Robustesse méthodologique** : Les associations persistent à travers les variations de zones d’intérêt et de méthodes d’agrégation, démontrant qu’il ne s’agit pas d’artefacts

méthodologiques.

3. **Validation croisée** : Le rapport d’optimalité possède une validation externe explicite. Witt et al. [100] documentent spécifiquement l’association entre ce ratio et les cardiopathies ischémiques, confirmant nos observations.

Cette validation partielle est critique : elle prouve que notre échec pour le calibre dans l’AVC ne résulte pas d’une défaillance généralisée de nos outils, mais d’un problème spécifique à certaines pathologies.

Synthèse des observations : un paysage empirique contradictoire

Les nombreuses configurations testées génèrent un paysage empirique fragmenté qui résiste à toute interprétation unifiée simple.

Les observations documentées ci-dessus soulèvent une question méthodologique : dans un contexte où nos protocoles produisent des résultats aussi variés, comment évaluer la crédibilité de ces associations émergentes ?

4.3.2 Modèles intégrant de nombreux biomarqueurs

La configuration 1 utilise la moyenne arithmétique pour les biomarqueurs de branches et de bifurcations, représentant l’approche conventionnelle. La configuration 2 applique une pondération par longueur d’arc pour les branches tandis que les bifurcations sont traitées par moyenne arithmétique. La configuration 3 implémente une pondération par distance inverse au disque optique pour les deux types de biomarqueurs.

L’analyse révèle une hiérarchie distincte dans les contributions des biomarqueurs selon les pathologies cibles. Pour l’infarctus du myocarde, le calibre artériolaire moyen émerge comme le seul biomarqueur conservant une signification statistique constante à travers les trois configurations. Les résultats d’associations avec l’angine ne démontrent en revanche aucune association à travers toutes les zones et méthodes d’agrégation.

Pour les pathologies cérébrovasculaires, aucun biomarqueur ne maintient une signification statistique consistante à travers les trois configurations. On remarque que pour l’AVC, une seule association est maintenue, le ratio d’asymétrie veineux avec une p-valeur à la limite (RC : 1.20, IC 95% (1.00,1.43), $p=0.048$). La tortuosité de Trucco des veines, significative dans les modèles individuels, perd sa signification dans certaines configurations, tandis que la déviation de l’exposant jonctionnel montre des associations variables selon les méthodes d’agrégation pour l’AIT.

La comparaison systématique entre modèles individuels et modèles à biomarqueurs multiples révèle une atténuation générale des effets dans ces derniers, bien que cette atténuation soit modeste pour les associations robustes. Par exemple, le calibre artériolaire pour l'infarctus passe de $RC = 1,30$ en individuels à $RC = 1,28$. Plus significativement, on observe une réduction substantielle du nombre d'associations statistiquement significatives, particulièrement pour les pathologies cérébrovasculaires.

L'analyse des modèles à biomarqueurs multiples confirme la robustesse du calibre artériolaire pour les pathologies coronariennes tout en révélant l'instabilité des associations pour les pathologies cérébrovasculaires. Cette dichotomie renforce les conclusions des modèles stratifiés : certaines associations présentent une robustesse méthodologique intrinsèque, tandis que d'autres demeurent fragiles et sensibles aux choix analytiques.

CHAPITRE 5 DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION

5.1 Synthèse des travaux

Ce travail visait à investiguer systématiquement les sources de variabilité inter-études en oculomique et à proposer une approche méthodologique standardisée pour l'association entre biomarqueurs rétinien et pathologies vasculaires. Quatre objectifs spécifiques structuraient cette investigation : évaluer l'impact de l'outil d'extraction (AutoMorph vs FVT), de l'ajustement statistique, de la région d'intérêt et des méthodes d'agrégation sur les associations détectées.

Dans le contexte des défis méthodologiques identifiés en oculomique, notre travail apporte quatre contributions principales. Premièrement, nous documentons systématiquement l'ampleur de la variabilité induite par les choix techniques (zones, agrégations, ajustements), démontrant que la robustesse trans-méthodologique devrait devenir un critère de validation aussi important que la significativité statistique.

Deuxièmement, notre exploration de méthodes d'agrégation nouvelles révèle que les pondérations sophistiquées n'apportent généralement pas d'avantage sur la moyenne simple pour les biomarqueurs robustes, avec une exception notable : la médiane pour bifurcations génère plus d'associations, une observation nécessitant validation externe.

Troisièmement, nous identifions des biomarqueurs candidats prioritaires, notamment le DEJ et le rapport d'optimalité comme biomarqueurs de bifurcation méritant des investigations futures, particulièrement avec des outils appliquant des corrections topologiques avancées. Le ratio de superficie des artères présente également un potentiel prometteur.

Quatrièmement, des résultats obtenus pour les pathologies coronariennes ont validé nos protocoles et démontre leur capacité à détecter des signaux pathologiques robustes. En effet, le calibre artériolaire moyen émerge comme le biomarqueur présentant la robustesse méthodologique la plus substantielle, avec des associations significatives persistant à travers les différentes configurations testées et répliquant les observations documentées dans la littérature. Le ratio longueur-diamètre des artères montre également une association majoritairement significative, particulièrement dans les zones étendues et complètes.

Du côté des bifurcations, le rapport d'optimalité présente des associations significatives constantes à travers différentes configurations. Cette observation est particulièrement pertinente car Witt et al. [100] documentent spécifiquement l'association entre l'optimalité et les cardiopathies ischémiques, fournissant une validation externe directe. La déviation de l'ex-

posant jonctionnel (DEJ) émerge comme associé significativement à l'AVC et l'AIT, représentant l'une des rares métriques de bifurcation montrant des associations pour les pathologies cérébrovasculaires. Le lien conceptuel entre ce biomarqueur et les corrections topologiques appliquées par FVT en fait un candidat particulièrement intéressant pour les investigations futures. Le ratio de superficie des artères présente également des associations prometteuses avec une cohérence à travers les configurations testées.

Les pathologies cérébrovasculaires présentent cependant des défis substantiels. Nos protocoles ne répliquent pas les associations de calibre vasculaire documentées dans la littérature pour l'AVC, suggérant que ces pathologies nécessitent des approches différentes ou présentent des signatures plus subtiles.

5.1.1 Impact des choix méthodologiques

L'exploration systématique des quatre objectifs révèle des motifs méthodologiques importants. L'ajustement pour facteurs confondants réduit le nombre d'associations significatives, confirmant son importance critique pour isoler les effets indépendants des biomarqueurs rétinien. Pour l'AVC, l'ajustement révèle que plusieurs associations brutes reflétaient principalement des corrélations avec les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, validant empiriquement les recommandations de Brazionis et al. [96].

L'analyse de trois zones (standard, étendue, complète) révèle l'absence d'une zone universellement optimale, avec des motifs variant selon la pathologie. Pour les pathologies coronariennes, une amplification progressive de l'effet s'observe de la zone standard vers la zone complète, suggérant des altérations diffuses détectables dans l'ensemble du réseau vasculaire. Notre recommandation privilégie néanmoins la standardisation sur la zone étendue, utilisée par les outils SIVA et documentée dans les études principales, favorisant ainsi la comparabilité inter-études.

L'exploration de sept méthodes d'agrégation révèle que pour le calibre artériolaire, toutes les méthodes performent de façon équivalente, justifiant la recommandation de privilégier la moyenne simple pour sa simplicité. Une observation intrigante émerge cependant pour les bifurcations : la médiane génère plus d'associations significatives que la moyenne, particulièrement pour l'AVC et l'AIT. Cette spécificité méthodologique, non documentée dans la littérature, suggère que les distributions de bifurcations contiennent des valeurs aberrantes mieux gérées par la médiane.

5.2 Limites de l'étude

L'analyse transversale ne permet pas d'inférence causale. Les associations observées pourraient refléter des relations inverses de causalité (pathologies induisant des changements vasculaires détectés rétrospectivement). Des études longitudinales utilisant les visites subséquentes disponibles dans la base ÉLCV sont nécessaires pour établir la valeur prédictive des biomarqueurs identifiés.

La cohorte ÉLCV présente plusieurs caractéristiques limitant la généralisation des résultats. Son homogénéité ethnique importante (95% d'origine blanche) limite la généralisation à des populations plus diversifiées. Les biomarqueurs vasculaires rétinien présentant des variations selon l'origine ethnique documentées dans la littérature, l'extrapolation à des populations asiatiques, africaines, ou latino-américaines nécessiterait une validation spécifique. De plus, les participants avec antécédents d'AVC représentent des survivants ayant subi des événements suffisamment limités pour permettre leur participation. Les AVC sévères, potentiellement associés aux altérations microvasculaires les plus marquées, sont sous-représentés par définition, pouvant partiellement expliquer certaines difficultés à répliquer les associations documentées dans des études prospectives.

L'exclusion d'images de qualité insuffisante, bien que nécessaire pour la fiabilité des mesures, introduit potentiellement un biais de sélection. Les participants avec pathologies vasculaires avancées pourraient présenter des images de moins bonne qualité, conduisant à leur exclusion disproportionnée. Ce biais, documenté empiriquement par Wong et al. [90], montre que les lésions rétinien, plus fréquentes chez les personnes avec hypertension et diabète, réduisent la qualité de segmentation. L'évaluation systématique de l'effet des pathologies sur l'extractabilité des biomarqueurs constituerait une contribution méthodologique importante.

Bien que nous ayons ajusté pour les principaux facteurs de risque cardiovasculaires (âge, sexe, IMC, hypertension, diabète, tabagisme), l'ajustement pourrait demeurer incomplet. L'ajustement pour la présence de rétinopathie pourrait notamment être important, puisque Yip et al. [101] documentent son association avec un risque cardiovasculaire accru.

L'analyse comparative des modèles à biomarqueur unique et des modèles à biomarqueurs multiples révèle une chute du nombre d'associations significatives dans ces derniers, s'expliquant par deux facteurs principaux. Premièrement, les modèles à biomarqueurs multiples sont probablement affectés par des problèmes de multicollinéarité, plusieurs biomarqueurs capturant des informations redondantes. Deuxièmement, le nombre élevé de tests statistiques réalisés à travers les différentes configurations augmente le risque de résultats faussement positifs. Une correction rigoureuse (FDR ou Bonferroni) s'imposerait pour valider la robustesse de ces as-

sociations. Ce double constat souligne la nécessité d’une sélection méthodologique rigoureuse pour distinguer les signaux biologiques authentiques des artéfacts statistiques.

Notre difficulté à répliquer certaines associations établies révèle enfin que la documentation méthodologique typique des publications oculomiques peut être insuffisante pour une réplification fidèle. Les méthodes d’agrégation demeurent fréquemment non spécifiées, les zones d’intérêt varient implicitement et les biomarqueurs testés sont parfois peu documentés.

5.3 Perspectives et recommandations

L’utilisation des visites subséquentes disponibles dans la base ÉLCV constitue la priorité immédiate, transformant les associations transversales observées en capacités prédictives prospectives. Une comparaison systématique avec les méthodes d’apprentissage profond déterminerait également si l’extraction de biomarqueurs explicites reste pertinente face aux approches bout-en-bout, évaluant à la fois la performance prédictive et l’interprétabilité clinique.

La maturation du domaine oculomique nécessite une standardisation progressive en quatre phases. La première établirait un consensus communautaire sur les biomarqueurs robustes démontrant une réplication multi-cohortes. La deuxième standardiserait les protocoles via des analyses multi-cohortes identifiant les configurations optimales. Nos résultats suggèrent que la moyenne simple sur zone étendue constitue un point de départ raisonnable. La troisième évaluerait rigoureusement si les biomarqueurs rétinien améliorent la stratification du risque au-delà des outils établis comme le score de Framingham. La quatrième consisterait en des études prospectives en contexte clinique réel évaluant l’implémentabilité et l’utilité pratique.

Sur la base de nos résultats, plusieurs recommandations émergent. La transparence méthodologique doit être accrue, avec une documentation précise de tous les choix techniques et, idéalement, des tests de plusieurs configurations pour évaluer la robustesse. Des analyses de sensibilité devraient être systématiquement incluses. L’ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaires établis devrait être systématique, avec une considération pour la présence de rétinopathie. Les taux d’exclusion pour qualité d’image insuffisante devraient être systématiquement rapportés, avec une analyse des différences entre participants inclus et exclus.

5.4 Conclusion

Cette étude quantifie systématiquement l’impact des choix méthodologiques sur la détection d’associations entre biomarqueurs rétinien et pathologies vasculaires. Pour les biomarqueurs robustes comme le calibre dans les pathologies coronariennes, les choix techniques deviennent

secondaires, tandis que pour les biomarqueurs plus fragiles, ces choix peuvent déterminer artificiellement la détection d'associations. Cette observation démontre l'importance de la robustesse trans-méthodologique comme critère de validation. Les défis identifiés pour les pathologies cérébrovasculaires soulignent la nécessité d'approches potentiellement différentes. Plutôt que de chercher une approche unique universelle, la reconnaissance de la spécificité pathologique et la combinaison de différentes méthodes peuvent révéler des aspects complémentaires des biomarqueurs rétinien. Les recommandations issues de cette étude fournissent des bases concrètes pour améliorer la reproductibilité entre études.

En définitive, cette recherche illustre que dans un domaine scientifique émergent comme l'oculomique, la rigueur méthodologique, l'exploration systématique des paramètres analytiques et la validation rigoureuse constituent les fondements nécessaires pour transformer des observations prometteuses en outils cliniques robustes et fiables. Les résultats encourageants obtenus démontrent le potentiel clinique significatif de ces approches et justifient les investigations futures vers une standardisation progressive et une validation clinique approfondie.

RÉFÉRENCES

- [1] G. Lepetit-Aimon, “Architecture complètement convolutive à champ d’activation large pour la segmentation sémantique de la vasculature rétinienne dans les images de fond d’oeil.” [En ligne]. Disponible : <https://publications.polymtl.ca/3280/>
- [2] C. Danieleescu, M. G. Dabija, A. H. Nedelcu, V. V. Lupu, A. Lupu, I. Ioniuc, G.-E. Gîlcă-Blanariu, V.-C. Donica, M.-L. Anton et O. Musat, “Automated Retinal Vessel Analysis Based on Fundus Photographs as a Predictor for Non-Ophthalmic Diseases—Evolution and Perspectives,” *Journal of Personalized Medicine*, vol. 14, n^o. 1, p. 45, janv. 2024.
- [3] S. K. Wagner, D. J. Fu, L. Faes, X. Liu, J. Huemer, H. Khalid, D. Ferraz, E. Korot, C. Kelly, K. Balaskas, A. K. Denniston et P. A. Keane, “Insights into systemic disease through retinal imaging-based oculomics,” *Translational Vision Science Technology*, vol. 9, n^o. 2, p. 6, 2020. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.6>
- [4] V. L. Feigin, M. Brainin, B. Norrving, S. O. Martins, J. Pandian, P. Lindsay, M. F. Grupper et I. Rautalin, “World Stroke Organization : Global Stroke Fact Sheet 2025,” vol. 20, n^o. 2, p. 132–144. [En ligne]. Disponible : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11786524/>
- [5] S. J. Mendelson et S. Prabhakaran, “Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke : A Review,” vol. 325, n^o. 11, p. 1088–1098. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26867>
- [6] N. Ojha et A. S. Dhamoon, “Myocardial Infarction,” dans *StatPearls*. StatPearls Publishing. [En ligne]. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
- [7] O. J. Mechanic, M. Gavin et S. A. Grossman, “Acute Myocardial Infarction,” dans *StatPearls*. StatPearls Publishing. [En ligne]. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459269/>
- [8] S. G. Honavar, “Oculomics – The eyes talk a great deal,” *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 70, n^o. 3, p. 713, mars 2022.
- [9] E. J. Patterson, A. D. Bounds, S. K. Wagner, R. Kadri-Langford, R. Taylor et D. Daly, “Oculomics : A Crusade Against the Four Horsemen of Chronic Disease,” *Ophthalmology and Therapy*, vol. 13, n^o. 6, p. 1427–1451, juin 2024.
- [10] M. Yusufu, Y. Chen, A. Dayimu, G. Bulloch, S. Jin, A. J. Vingrys, L. Zhang, X. Shang, D. Shi et M. He, “Retinal Vascular Measurements and Mortality Risk : Evidence From the UK Biobank Study,” vol. 13, n^o. 1, p. 2.

- [11] H. Fu, B. Wang, J. Shen, S. Cui, Y. Xu, J. Liu et L. Shao, "Evaluation of retinal image quality assessment networks in different color-spaces," *CoRR*, vol. abs/1907.05345, 2019. [En ligne]. Disponible : <http://arxiv.org/abs/1907.05345>
- [12] M. Mrk, H. S, M. Tj, P. V, P. R, M. V, A. Rm, D. As, P. Cna et T. E, "A review of machine learning methods for retinal blood vessel segmentation and artery/vein classification," vol. 68. [En ligne]. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33385700/>
- [13] O. Ronneberger, P. Fischer et T. Brox, "U-net : Convolutional networks for bio-medical image segmentation," dans *Medical image computing and computer-assisted intervention–MICCAI 2015 : 18th international conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, proceedings, part III* 18. Springer, 2015, p. 234–241.
- [14] D. Shi, Z. Lin, W. Wang, Z. Tan, X. Shang, X. Zhang, W. Meng, Z. Ge et M. He, "A Deep Learning System for Fully Automated Retinal Vessel Measurement in High Throughput Image Analysis," *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 9, mars 2022.
- [15] I. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza, B. Xu, D. Warde-Farley, S. Ozair, A. Courville et Y. Bengio, "Generative adversarial networks," *Communications of the ACM*, vol. 63, n^o. 11, p. 139–144, 2020.
- [16] F. Yu, J. Zhao, Y. Gong, Z. Wang, Y. Li, F. Yang, B. Dong, Q. Li et L. Zhang, "Annotation-free cardiac vessel segmentation via knowledge transfer from retinal images," dans *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2019 : 22nd International Conference, Shenzhen, China, October 13–17, 2019, Proceedings, Part II* 22. Springer, 2019, p. 714–722.
- [17] J. Staal, M. Abramoff, M. Niemeijer, M. Viergever et B. van Ginneken, "Ridge-based vessel segmentation in color images of the retina," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 23, n^o. 4, p. 501–509, 2004.
- [18] A. Hoover, V. Kouznetsova et M. Goldbaum, "Locating blood vessels in retinal images by piecewise threshold probing of a matched filter response," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 19, p. 203–10, 04 2000.
- [19] Y. Zhou, S. K. Wagner, M. A. Chia, A. Zhao, P. Woodward-Court, M. Xu, R. Struyven, D. C. Alexander et P. A. Keane, "AutoMorph : Automated Retinal Vascular Morphology Quantification Via a Deep Learning Pipeline," *Translational Vision Science & Technology*, vol. 11, n^o. 7, p. 12, juill. 2022.
- [20] R. Estrada, M. J. Allingham, P. S. Mettu, S. W. Cousins, C. Tomasi et S. Farsiu, "Retinal Artery-Vein Classification via Topology Estimation," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 34, n^o. 12, p. 2518–2534, déc. 2015.

- [21] S. Holm, G. Russell, V. Nourrit et N. McLoughlin, “DR HAGIS-a fundus image database for the automatic extraction of retinal surface vessels from diabetic patients,” *Journal of Medical Imaging (Bellingham, Wash.)*, vol. 4, n°. 1, p. 014503, janv. 2017.
- [22] J. Zhang, B. Dashtbozorg, E. Bekkers, J. P. W. Pluim, R. Duits et B. M. Ter Haar Romeny, “Robust Retinal Vessel Segmentation via Locally Adaptive Derivative Frames in Orientation Scores,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 35, n°. 12, p. 2631–2644, déc. 2016.
- [23] P. Porwal, S. Pachade, R. Kamble, M. Kokare, G. Deshmukh, V. Sahasrabuddhe et F. Meriaudeau, “Indian Diabetic Retinopathy Image Dataset (IDRiD) : A Database for Diabetic Retinopathy Screening Research,” *Data*, vol. 3, n°. 3, p. 25, sept. 2018.
- [24] C. Ployout, “Fundus odmac toolkit : Optic disc and macula segmentation,” <https://github.com/ClementPla/fundus-odmac-toolkit>, 2024, accessed : 2024.
- [25] G. Lepetit-Aimon, L. Mammeri, R. Duval et F. Cheriet, “Enhanced graph representation for reliable retinal vessel analysis : CIsa population-based study,” dans *2025 IEEE 22nd International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, 2025, p. 1–5.
- [26] Z. Heng, M. Pagnucco, E. Meijering et Y. Song, “Vascular topology rectification network for automated retinal artery/vein segmentation,” dans *2024 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, 2024, p. 1–4.
- [27] J. Morano, G. Aresta et H. Bogunović, “RRWNet : Recursive Refinement Network for effective retinal artery/vein segmentation and classification,” vol. 256, p. 124970. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417424018372>
- [28] Q. Chen, J. Peng, S. Zhao et W. Liu, “Automatic artery/vein classification methods for retinal blood vessel : A review,” vol. 113, p. 102355. [En ligne]. Disponible : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895611124000326>
- [29] Q. Hu, M. D. Abràmoff et M. K. Garvin, “Automated separation of binary overlapping trees in low-contrast color retinal images,” *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, vol. 16, n°. Pt 2, p. 436–443, 2013.
- [30] T. A. Qureshi, M. Habib, A. Hunter et B. Al-Diri, “A manually-labeled, artery/vein classified benchmark for the DRIVE dataset,” dans *Proceedings of the 26th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, juin 2013, p. 485–488.
- [31] T. Köhler, A. Budai, M. Kraus, J. Odstrcilik, G. Michelson et J. Hornegger, “Automatic no-reference quality assessment for retinal fundus images using vessel segmentation,” 06 2013, p. 95–100.

- [32] W. Chen, S. Yu, K. Ma, W. Ji, C. Bian, C. Chu, L. Shen et Y. Zheng, “TW-GAN : Topology and width aware GAN for retinal artery/vein classification,” *Medical Image Analysis*, vol. 77, p. 102340, avr. 2022.
- [33] J. I. Orlando, J. B. Breda, K. van Keer, M. B. Blaschko, P. J. Blanco et C. A. Bulant, “Towards a glaucoma risk index based on simulated hemodynamics from fundus images,” oct. 2018.
- [34] M. Niemeijer, X. Xu, A. V. Dumitrescu, P. Gupta, B. van Ginneken, J. C. Folk et M. D. Abramoff, “Automated measurement of the arteriolar-to-venular width ratio in digital color fundus photographs,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, n^o. 11, p. 1941–1950, 2011.
- [35] B. Dashtbozorg, A. M. Mendonça et A. Campilho, “An Automatic Graph-Based Approach for Artery/Vein Classification in Retinal Images,” *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 23, n^o. 3, p. 1073–1083, mars 2014.
- [36] “VICAVER-2 : VARPA images for the computation of the arterio/venular ratio, database,” 2011.
- [37] M. U. Akram, S. Akbar, T. Hassan, S. G. Khawaja, U. Yasin et I. Basit, “Data on fundus images for vessels segmentation, detection of hypertensive retinopathy, diabetic retinopathy and papilledema,” *Data in Brief*, vol. 29, p. 105282, avr. 2020.
- [38] M. E. Hoque et K. Kipli, “Deep learning in retinal image segmentation and feature extraction : A review.” *International Journal of Online & Biomedical Engineering*, vol. 17, n^o. 14, 2021.
- [39] S. Hagan, E. Martin et A. Enríquez-de Salamanca, “Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease : potential use for predictive, preventive and personalised medicine,” *EPMA Journal*, vol. 7, n^o. 1, p. 15, 2016.
- [40] A. K. Singh et S. Verma, “Use of ocular biomarkers as a potential tool for early diagnosis of alzheimer’s disease,” *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 68, n^o. 4, p. 555–561, 2020.
- [41] J. M. Choi, S. M. Kim, Y. H. Bae et D. J. Ma, “A Study of the Association Between Retinal Vessel Geometry and Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Diabetic Retinopathy,” vol. 62, n^o. 13, p. 14. [En ligne]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8525825/>
- [42] L. Ramos, J. Novo, J. Rouco, S. Romeo, M. D. Álvarez et M. Ortega, “Retinal vascular tortuosity assessment : Inter-intra expert analysis and correlation with computational measurements,” *BMC Medical Research Methodology*, vol. 18, p. 144, nov. 2018.

- [43] E. Grisan, M. Foracchia et A. Ruggeri, “A Novel Method for the Automatic Grading of Retinal Vessel Tortuosity,” vol. 27, n^o. 3, p. 310–319. [En ligne]. Disponible : https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/4359043?casa_token=hkc2m-VcztwAAAAA:ppNqVTklytcuDyrLEQLZB2oAh08BuqXXu45-4vbSvHy1hOgG8Wc7TjxaHkAbsLDL4Ksnvbcq
- [44] E. Trucco, L. Ballerini, D. Relan, A. Giachetti, T. MacGillivray, K. Zutis, C. Lupascu, D. Tegolo, E. Pellegrini, G. Robertson, P. J. Wilson, A. Doney et B. Dhillon, “Novel VAMPIRE algorithms for quantitative analysis of the retinal vasculature,” dans *2013 ISSNIP Biosignals and Biorobotics Conference : Biosignals and Robotics for Better and Safer Living (BRC)*, févr. 2013, p. 1–4.
- [45] “Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters : Current Eye Research : Vol 27, No 3,” <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/ceyr.27.3.143.16049>.
- [46] C. Y. Cheung, D. Xu, C.-Y. Cheng, C. Sabanayagam, Y.-C. Tham, M. Yu, T. H. Rim, C. Y. Chai, B. Gopinath, P. Mitchell, R. Poulton, T. E. Moffitt, A. Caspi, J. C. Yam, C. C. Tham, J. B. Jonas, Y. X. Wang, S. J. Song, L. M. Burrell, O. Farouque, L. J. Li, G. Tan, D. S. W. Ting, W. Hsu, M. L. Lee et T. Y. Wong, “A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal-vessel calibre,” vol. 5, n^o. 6, p. 498–508. [En ligne]. Disponible : <https://www.nature.com/articles/s41551-020-00626-4>
- [47] T. Y. Wong, M. D. Knudtson, R. Klein, B. E. Klein, S. M. Meuer et L. D. Hubbard, “Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the beaver dam eye study : methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors,” *Ophthalmology*, vol. 111, n^o. 6, p. 1183–1190, 2004.
- [48] C. Y.-L. CHEUNG, W. Hsu, M. L. Lee, J. J. Wang, P. Mitchell, Q. P. Lau, H. Hamzah, M. Ho et T. Y. Wong, “A new method to measure peripheral retinal vascular caliber over an extended area,” *Microcirculation*, vol. 17, n^o. 7, p. 495–503, 2010.
- [49] A. Perez-Rovira, T. MacGillivray, E. Trucco, K. Chin, K. Zutis, C. Lupascu, D. Tegolo, A. Giachetti, P. J. Wilson, A. Doney *et al.*, “Vampire : Vessel assessment and measurement platform for images of the retina,” dans *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, 2011, p. 3391–3394.
- [50] M. M. Fraz, R. Welikala, A. R. Rudnicka, C. G. Owen, D. P. Strachan et S. A. Barman, “Quartz : Quantitative analysis of retinal vessel topology and size—an automated system for quantification of retinal vessels morphology,” *Expert Systems with Applications*, vol. 42, n^o. 20, p. 7221–7234, 2015.
- [51] L. Ramos, J. Novo, J. Rouco, S. Romeo, M. D. Álvarez et M. Ortega, “Retinal vascular tortuosity assessment : Inter-intra expert analysis and correlation with computational measurements,” *BMC Medical Research Methodology*, vol. 18, p. 144, nov. 2018.

- [52] L. Ramos, J. Novo, J. Rouco, S. Romeo, M. D. Álvarez et M. Ortega, “Computational assessment of the retinal vascular tortuosity integrating domain-related information,” vol. 9, n^o. 1, p. 19940. [En ligne]. Disponible : <https://www.nature.com/articles/s41598-019-56507-7>
- [53] Y.-T. Ong, D. A. De Silva, C. Y. Cheung, H.-M. Chang, C. P. Chen, M. C. Wong, T. Y. Wong et M. K. Ikram, “Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke,” *Stroke*, vol. 44, n^o. 8, p. 2121–2127, août 2013.
- [54] RBAD : A Dataset and Benchmark for Retinal Vessels Branching Angle Detection. [En ligne]. Disponible : <https://arxiv.org/html/2407.12271v1>
- [55] F. N. Doubal, R. de Haan, T. J. MacGillivray, P. E. Cohn-Hokke, B. Dhillon, M. S. Dennis et J. M. Wardlaw, “Retinal arteriolar geometry is associated with cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging,” *International Journal of Stroke*, vol. 5, n^o. 6, p. 434–439, déc. 2010.
- [56] F. Girard, C. Kavalec et F. Cheriet, “Joint segmentation and classification of retinal arteries/veins from fundus images,” vol. 94, p. 96–109.
- [57] Y. Han, L. Zhang, Z. Yu *et al.*, “Prediction model for asymptomatic carotid atherosclerosis using retinal microvascular intelligent analysis : A retrospective study,” *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 33, n^o. 8, p. 107780, 2024.
- [58] L.-P. Cen, J. Ji, J.-W. Lin, S.-T. Ju, H.-J. Lin, T.-P. Li, Y. Wang, J.-F. Yang, Y.-F. Liu, S. Tan, L. Tan, D. Li, Y. Wang, D. Zheng, Y. Xiong, H. Wu, J. Jiang, Z. Wu, D. Huang, T. Shi, B. Chen, J. Yang, X. Zhang, L. Luo, C. Huang, G. Zhang, Y. Huang, T. K. Ng, H. Chen, W. Chen, C. P. Pang et M. Zhang, “Automatic detection of 39 fundus diseases and conditions in retinal photographs using deep neural networks,” *Nature Communications*, vol. 12, n^o. 1, p. 4828, août 2021.
- [59] A. G. Bennett, A. R. Rudnicka et D. F. Edgar, “Improvements on Littmann’s method of determining the size of retinal features by fundus photography,” *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, vol. 232, n^o. 6, p. 361–367, juin 1994.
- [60] A. Iwase, A. Sekine, J. Suehiro, K. Tanaka, Y. Kawasaki, R. Kawasaki, M. J. Sinai et M. Araie, “A New Method of Magnification Correction for Accurately Measuring Retinal Vessel Calibers From Fundus Photographs,” vol. 58, n^o. 3, p. 1858–1864. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21202>
- [61] S. D. Giesser, F. Turgut, A. Saad, J. R. Zoellin, C. Sommer, Y. Zhou, S. K. Wagner, P. A. Keane, M. Becker, D. C. DeBuc et G. M. Somfai, “Evaluating the Impact of Retinal Vessel Segmentation Metrics on Retest Reliability in a Clinical Setting : A Com-

- parative Analysis Using AutoMorph,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 65, n^o. 13, p. 24, nov. 2024.
- [62] W. Yip, Y. C. Tham, W. Hsu, M. L. Lee, R. Klein, B. Klein, M. K. Ikram, T. Y. Wong et C. Y.-I. Cheung, “Comparison of Common Retinal Vessel Caliber Measurement Software and a Conversion Algorithm,” *Translational Vision Science & Technology*, vol. 5, n^o. 5, p. 11, oct. 2016.
- [63] S. McGrory, A. M. Taylor, E. Pellegrini, L. Ballerini, M. Kirin, F. N. Doubal, J. M. Wardlaw, A. S. F. Doney, B. Dhillon, J. M. Starr, E. Trucco, I. J. Deary et T. J. MacGillivray, “Towards Standardization of Quantitative Retinal Vascular Parameters : Comparison of SIVA and VAMPIRE Measurements in the Lothian Birth Cohort 1936,” *Translational Vision Science & Technology*, vol. 7, n^o. 2, p. 12, mars 2018.
- [64] T. Mautuit, P. Cunnac, C. Y. Cheung, T. Y. Wong, S. Hogg, E. Trucco, V. Daien, T. J. MacGillivray, J. Labarère et C. Chiquet, “Concordance between SIVA, IVAN, and VAMPIRE Software Tools for Semi-Automated Analysis of Retinal Vessel Caliber,” *Diagnostics*, vol. 12, n^o. 6, p. 1317, juin 2022.
- [65] P. Eid, A. Bourredjem, A. Anwer, C. Creuzot-Garcher, P. A. Keane, Y. Zhou, S. Wagner, F. Meriaudeau et L. Arnould, “Retinal Microvascular Biomarker Assessment With Automated Algorithm and Semiautomated Software in the Montrachet Dataset,” vol. 14, n^o. 3, p. 13. [En ligne]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11918093/>
- [66] S. He, G. Bulloch, L. Zhang, W. Meng, D. Shi et M. He, “Comparing Common Retinal Vessel Caliber Measurement Software with an Automatic Deep Learning System,” *Current Eye Research*, vol. 48, n^o. 9, p. 843–849, sept. 2023.
- [67] D. Corbin et F. Lesage, “Assessment of the predictive potential of cognitive scores from retinal images and retinal fundus metadata via deep learning using the CLSA database,” vol. 12, p. 5767. [En ligne]. Disponible : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8986784/>
- [68] C. Y. Cheung, V. Mok, P. J. Foster, E. Trucco, C. Chen et T. Y. Wong, “Retinal imaging in alzheimer’s disease,” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 92, n^o. 9, p. 983–994, 2021.
- [69] E. Korot, N. Pontikos, X. Liu, S. K. Wagner, L. Faes, J. Huemer, K. Balaskas, A. K. Denniston, A. Khawaja et P. A. Keane, “Predicting sex from retinal fundus photographs using automated deep learning,” *Scientific reports*, vol. 11, n^o. 1, p. 10286, 2021.
- [70] R. G. Barriada et D. Masip, “An Overview of Deep-Learning-Based Methods for Cardiovascular Risk Assessment with Retinal Images,” *Diagnostics*, vol. 13, n^o. 1, p. 68, janv. 2023.

- [71] L. Arnould, F. Meriaudeau, C. Guenancia, C. Germanese, C. Delcourt, R. Kawasaki, C. Y. Cheung, C. Creuzot-Garcher et A. Grzybowski, “Using Artificial Intelligence to Analyse the Retinal Vascular Network : The Future of Cardiovascular Risk Assessment Based on Oculomics ? A Narrative Review,” *Ophthalmology and Therapy*, vol. 12, n°. 2, p. 657–674, avr. 2023.
- [72] “General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care | Circulation,” <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.107.699579>.
- [73] R. B. D’Agostino, Sr, S. Grundy, L. M. Sullivan, P. Wilson et for the CHD Risk Prediction Group, “Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores : Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation,” vol. 286, n°. 2, p. 180–187. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1001/jama.286.2.180>
- [74] R. Poplin, A. V. Varadarajan, K. Blumer, Y. Liu, M. V. McConnell, G. S. Corrado, L. Peng et D. R. Webster, “Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning,” *Nature Biomedical Engineering*, vol. 2, n°. 3, p. 158–164, 2018.
- [75] Y. Zhou, M. A. Chia, S. K. Wagner, M. S. Ayhan, D. J. Williamson, R. R. Struyven, T. Liu, M. Xu, M. G. Lozano, P. Woodward-Court, Y. Kihara, N. Allen, J. E. J. Gallacher, T. Littlejohns, T. Aslam, P. Bishop, G. Black, P. Sergouniotis, D. Atan, A. D. Dick, C. Williams, S. Barman, J. H. Barrett, S. Mackie, T. Braithwaite, R. O. Carare, S. Ennis, J. Gibson, A. J. Lotery, J. Self, U. Chakravarthy, R. E. Hogg, E. Paterson, J. Woodside, T. Peto, G. Mckay, B. Mcguinness, P. J. Foster, K. Balaskas, A. P. Khawaja, N. Pontikos, J. S. Rahi, G. Lascaratos, P. J. Patel, M. Chan, S. Y. L. Chua, A. Day, P. Desai, C. Egan, M. Fruttiger, D. F. Garway-Heath, A. Hardcastle, S. P. T. Khaw, T. Moore, S. Sivaprasad, N. Strouthidis, D. Thomas, A. Tufail, A. C. Viswanathan, B. Dhillon, T. Macgillivray, C. Sudlow, V. Vitart, A. Doney, E. Trucco, J. A. Guggenheim, J. E. Morgan, C. J. Hammond, K. Williams, P. Hysi, S. P. Harding, Y. Zheng, R. Luben, P. Luthert, Z. Sun, M. McKibbin, E. O’Sullivan, R. Oram, M. Weedon, C. G. Owen, A. R. Rudnicka, N. Sattar, D. Steel, I. Stratton, R. Tapp, M. M. Yates, A. Petzold, S. Madhusudhan, A. Altmann, A. Y. Lee, E. J. Topol, A. K. Denniston, D. C. Alexander, P. A. Keane et UK Biobank Eye & Vision Consortium, “A foundation model for generalizable disease detection from retinal images,” *Nature*, vol. 622, n°. 7981, p. 156–163, oct. 2023.
- [76] B. K. Betzler, C. Sabanayagam, Y.-C. Tham, C. Y. Cheung, C.-Y. Cheng, T.-Y. Wong et S. Nusinovici, “Retinal vascular profile in predicting incident cardiometabolic diseases among individuals with diabetes,” *Microcirculation*, vol. 29, n°. 4-5, p. e12772, 2022, e12772 UMIC-2021-0156.R1. [En ligne]. Disponible :

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/micc.12772>

- [77] C. Y.-l. Cheung, C. Sabanayagam, A. K.-p. Law, N. Kumari, D. S.-w. Ting, G. Tan, P. Mitchell, C. Y. Cheng et T. Y. Wong, “Retinal vascular geometry and 6 year incidence and progression of diabetic retinopathy,” vol. 60, n^o. 9, p. 1770–1781. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4333-0>
- [78] G. Lim, Z. W. Lim, D. Xu, D. S. W. Ting, T. Y. Wong, M. L. Lee et W. Hsu, “Feature Isolation for Hypothesis Testing in Retinal Imaging : An Ischemic Stroke Prediction Case Study,” *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, vol. 33, n^o. 01, p. 9510–9515, juill. 2019.
- [79] E. Sandoval-Garcia, S. McLachlan, A. H. Price *et al.*, “Retinal arteriolar tortuosity and fractal dimension are associated with long-term cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes,” *Diabetologia*, vol. 64, n^o. 10, p. 2215–2227, 2021.
- [80] E. Trucco, A. Giachetti, L. Ballerini, D. Relan, A. Cavinato et T. MacGillivray, *Morphometric Measurements of The Retinal Vasculature in Fundus Images with Vampire*. John Wiley Sons, Ltd, 2015, ch. 3, p. 91–111. [En ligne]. Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118715321.ch3>
- [81] C. G. Owen, A. R. Rudnicka, R. A. Welikala, M. M. Fraz, S. A. Barman, R. Luben, S. A. Hayat, K.-T. Khaw, D. P. Strachan, P. H. Whincup et P. J. Foster, “Retinal Vasculometry Associations with Cardiometabolic Risk Factors in the European Prospective Investigation of Cancer—Norfolk Study,” *Ophthalmology*, vol. 126, n^o. 1, p. 96–106, janv. 2019.
- [82] C. Y. lui Cheung, W. T. Tay, M. K. Ikram, Y. T. Ong, D. A. D. Silva, K. Y. Chow et T. Y. Wong, “Retinal microvascular changes and risk of stroke,” *Stroke*, vol. 44, n^o. 9, p. 2402–2408, 2013. [En ligne]. Disponible : <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.113.001738>
- [83] “Abnormalities of Retinal Microvascular Structure and Risk of Mortality From Ischemic Heart Disease and Stroke | Hypertension,” https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000216717.72048.6c?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
- [84] A. R. Rudnicka, R. Welikala, S. Barman, P. J. Foster, R. Luben, S. Hayat, K.-T. Khaw, P. Whincup, D. Strachan et C. G. Owen, “Artificial intelligence-enabled retinal vasculometry for prediction of circulatory mortality, myocardial infarction and stroke,” vol. 106, n^o. 12, p. 1722–1729. [En ligne]. Disponible : <https://bjo.bmj.com/content/106/12/1722>
- [85] Z. Girach, A. Sarian, C. Maldonado-García, N. Ravikumar, P. I. Sergouniotis, P. M. Rothwell, A. F. Frangi et T. H. Julian, “Retinal imaging for the assessment of stroke

- risk : A systematic review,” *Journal of Neurology*, vol. 271, n^o. 5, p. 2285–2297, mai 2024.
- [86] Y. K. Chan, C.-Y. Cheng et C. Sabanayagam, “Eyes as the windows into cardiovascular disease in the era of big data,” *Taiwan Journal of Ophthalmology*, vol. 13, n^o. 2, p. 151, 2023-04/2023-06.
- [87] N. Quinn, A. Jenkins, C. Ryan, A. Januszewski, T. Peto et L. Brazionis, “Imaging the eye and its relevance to diabetes care,” *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 12, n^o. 6, p. 897–908, 2021.
- [88] H. Hao, M. B. Sasongko, T. Y. Wong, M. Z. C. Azemin, B. Aliahmad, L. Hodgson, R. Kawasaki, C. Y. Cheung, J. J. Wang et D. K. Kumar, “Does Retinal Vascular Geometry Vary with Cardiac Cycle?” vol. 53, n^o. 9, p. 5799–5805. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9326>
- [89] Z. Zhu, W. Hu, R. Chen, R. Xiong, W. Wang, X. Shang, Y. Chen, K. Kiburg, D. Shi, S. He, Y. Huang, X. Zhang, S. Tang, J. Zeng, H. Yu, X. Yang et M. He, “Retinal age gap as a predictive biomarker of stroke risk,” *BMC Medicine*, vol. 20, n^o. 1, p. 466, nov. 2022.
- [90] T. Y. Wong, R. Klein, D. J. Couper, L. S. Cooper, E. Shahar, L. D. Hubbard, M. R. Wofford et A. R. Sharrett, “Retinal microvascular abnormalities and incident stroke : The Atherosclerosis Risk in Communities Study,” *The Lancet*, vol. 358, n^o. 9288, p. 1134–1140, oct. 2001.
- [91] E. Sandoval-Garcia, S. McLachlan, A. H. Price, T. J. MacGillivray, M. W. J. Strachan, J. F. Wilson et J. F. Price, “Retinal arteriolar tortuosity and fractal dimension are associated with long-term cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes,” vol. 64, n^o. 10, p. 2215–2227.
- [92] UK Biobank. About UK Biobank. [En ligne]. Disponible : <http://www.ukbiobank.ac.uk/about-biobank-uk/>
- [93] J. Cuadros et G. Bresnick, “Eyepacs : an adaptable telemedicine system for diabetic retinopathy screening,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, n^o. 3, p. 509–516, 5 2009.
- [94] P. S. Raina, C. Wolfson, S. A. Kirkland, L. E. Griffith, M. Oremus, C. Patterson, H. Tuokko, M. Penning, C. M. Balion, D. Hogan et et al., “The canadian longitudinal study on aging (clsa),” *Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement*, vol. 28, n^o. 3, p. 221–229, 2009.
- [95] P. Raina, C. Wolfson, S. Kirkland, L. E. Griffith, C. Balion, B. Cossette, I. Dionne, S. Hofer, D. Hogan, E. R. van den Heuvel, T. Liu-Ambrose, V. Menec, G. Mugford,

- C. Patterson, H. Payette, B. Richards, H. Shannon, D. Sheets, V. Taler, M. Thompson, H. Tuokko, A. Wister, C. Wu et L. Young, “Cohort profile : The canadian longitudinal study on aging (CLSA),” *International Journal of Epidemiology*, vol. 48, n^o. 6, p. 1752–1753j, sept. 2019.
- [96] L. Brazionis, N. Quinn, S. Dabbah, C. D. Ryan, D. M. Møller, H. Richardson, A. C. Keech, A. S. Januszewski, J. Grauslund, M. L. Rasmussen, T. Peto et A. J. Jenkins, “Review and comparison of retinal vessel calibre and geometry software and their application to diabetes, cardiovascular disease, and dementia,” vol. 261, n^o. 8, p. 2117–2133. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06002-7>
- [97] C. Schanner, N. Hautala, F. G. Rauscher et A. Falck, “The impact of the image conversion factor and image centration on retinal vessel geometric characteristics,” *Frontiers in Medicine*, vol. 10, p. 1112652, 2023.
- [98] D. W. H. Jr., S. Lemeshow et R. X. Sturdivant, “Model-building strategies and methods for logistic regression,” dans *Applied Logistic Regression*, 3^e éd., ser. Wiley Series in Probability and Statistics. John Wiley & Sons, 2013, p. Chapter 4. [En ligne]. Disponible : <https://doi.org/10.1002/9781118548387.ch4>
- [99] S. B. Wang, P. Mitchell, G. Liew, T. Y. Wong, K. Phan, A. Thiagalingam, N. Joachim, G. Burlutsky et B. Gopinath, “A spectrum of retinal vasculature measures and coronary artery disease,” *Atherosclerosis*, vol. 268, p. 215–224, janv. 2018.
- [100] N. Witt, T. Y. Wong, A. D. Hughes, N. Chaturvedi, B. E. Klein, R. Evans, M. McNamara, S. A. M. Thom et R. Klein, “Abnormalities of Retinal Microvascular Structure and Risk of Mortality From Ischemic Heart Disease and Stroke,” vol. 47, n^o. 5, p. 975–981. [En ligne]. Disponible : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000216717.72048.6c>
- [101] W. Yip, C. Sabanayagam, P. G. Ong, U. D. Patel, K. Y. Chow, E. S. Tai, L. H. Ling, T. Y. Wong et C. Y.-l. Cheung, “Joint Effect of Early Microvascular Damage in the Eye & Kidney on Risk of Cardiovascular Events,” *Scientific Reports*, vol. 6, n^o. 1, p. 27442, juin 2016.

ANNEXE A ÉTUDES OCULOMIQUES

Ce tableau A.1 présente une synthèse des études portant sur les biomarqueurs rétiens et les pathologies vasculaires pertinentes pour cette recherche. Il convient de noter que l'analyse se concentre exclusivement sur les biomarqueurs rétiens utilisés dans ce travail. Ainsi, les résultats exploitant la dimension fractale ou d'autres marqueurs oculaires, qu'ils soient vasculaires ou non, ne seront pas abordés.

TABLEAU A.1 Tableau récapitulatif des études sur les biomarqueurs rétiniens et pathologies vasculaires

Réf	Objectif	N	T/L	Outil (Auto.) ROI	Conclusions principales
Wong 2001 [90]	Incident d'AVC	10358 (110 AVC)	L	Interne (manuel) S	Risque d'AVC augmente avec RAV décroissant (p=0.03)
Witt 2006 [100]	Décès CI et AVC	682 (126 CI, 28 AVC)	L	Interne (manuel) *	CI : Risque augmenté avec ratio/deviation d'optimalité élevés (p=0.02), tortuosité artériolaire diminuée (p=0.011). AVC : RLD (p=0.02) indépendant âge/sexe mais annulé par PA systolique (p=0.15)
Cheung 2013 [82]	Incident d'AVC	3189 (51 AVC)	L	SIVA (semi-auto) S+E	ÉCVC large associé au risque AVC (HR : 3.28 ; [95% CI : 1.30–8.26]). Ajout mesures rétiniennes améliore prédiction (C-statistique 0.826 vs 0.792 ; P=0.017). Artéριοles plus droites (HR : 0.38 ; 95% CI : 0.15–0.94, Q2 vs Q1) mais non significatif en continu
Ong 2013 [53]	AVC ischémique aigu	1114 (557 AVC)	T	SIVA (semi-auto) E	Tortuosité artériolaire augmentée (OR : 1.56 ; 95% CI : 1.25–1.95), tortuosité veineuse (OR : 1.49 ; 95% CI : 1.27–1.76), calibre artériolaire étroit (OR : 2.79 ; 95% CI : 2.21–3.53), calibre veineux large (OR : 1.57 ; 95% CI : 1.27–1.95) associés à AVC

T = Transversale, L = Longitudinal, S = Standard, E = Étendu, C = Complet, * = OD à 1.5 OD diam (vaisseaux principaux)

AVC = Accident vasculaire cérébral, CI = Cardiopathie ischémique, MC = Maladie coronarienne

RLD = Rapport largeur/diamètre, PA = Pression artérielle, DF = Dimension fractale

Tableau A.1 – suite de la page précédente

Réf	Objectif	N	T/L	Outil (Auto.) ROI	Conclusions principales
Yip 2016 [101]	MCV (IM, AVC, décès MCV)	2706 (126 MCV)	L	IVAN (semi-auto) S	Élargissement veineux rétinien (HR : 1.33 ; 95% CI : 1.09–1.62) associé au risque MCV augmenté
Wang 2018 [99]	Maladie Coronarienne	1187 (916 MC)	T	SIVA (semi-auto) S+E	Vaisseaux plus droits associés à étendue MC. Angle bifurcation artériolaire étroit associés au score vaisseaux MC (p<0.03). Analyses stratifiées : Hommes : artérioles plus droites associées à MC (OR : 0.65 ; 95% CI : 0.49–0.85, p=0.002). Femmes : angle bifurcation veineuse étroit associé à MC (OR : 1.04 ; 95% CI : 1.01–1.07, p=0.02)
Owen 2018 [81]	Incident IM, AVC	5947 (187 MI, 118 AVC)	T	QUARTZ (auto) C	Tortuosité artériolaire augmentée avec AVC prévalent (8.3% ; 95% CI : -0.6% à 18%). Aucune association avec IM prévalent.
Sandoval- Garcia 2021 [91]	CI (IM, angine), Cérébral (AVC, AIT)	1066 (139 CI, 61 CE)	L	VAMPIRE (semi-auto) S+E	Tortuosité artériolaire associés aux événements cérébrovasculaires (HR : 1.27 ; 95% CI : 1.02–1.58), incluant AVC seul (HR : 1.30 ; 95% CI : 1.01–1.66). Associations persistent après ajustement complet (HR : 1.26 ; 95% CI : 1.01–1.58)

T = Transversale, L = Longitudinal, S = Standard, E = Étendu, C = Complet,* = OD à 1.5 OD diam (vaisseaux principaux)

AVC = Accident vasculaire cérébral, CI = Cardiopathie ischémique, MC = Maladie coronarienne

RLD = Rapport largeur/diamètre, PA = Pression artérielle, DF = Dimension fractale

Tableau A.1 – suite de la page précédente

Réf	Objectif	N	T/L	Outil (Auto.) ROI	Conclusions principales
Rudnicka 2022 [84]	Mortalité circulatoire, incident AVC et IM	88052 UKB (AVC 446, IM 393) + 7411 EN (AVC 211, IM 265)	L	QUARTZ (auto) C	Mortalité : Hommes : largeur, tortuosité, variance largeur artériolaire/veineuse = prédicteurs significatifs. Femmes : aire, largeur artériolaire/veineuse, tortuosité veineuse, variation largeur veineuse. AVC : Tortuosité et largeur veineuse/artériolaire = prédicteurs chez hommes et femmes, + aire veineuse/artériolaire chez femmes. IM : Largeur artériolaire/veineuse, variabilité largeur veineuse, aire artériolaire = prédicteurs chez hommes ; tortuosité veineuse, aire veineuse/artériolaire, variabilité largeur veineuse = prédicteurs chez femmes
Betzler 2022 [76]	MCV (IM, angine, AVC)	1770 (79 CDV)	L	SIVA (semi-auto) S+E	Angle de bifurcation artériolaire plus étroit précède apparition CDV (0.78 ; 95% CI : 0.62–0.98). Paramètres vasculaires rétinien apportent information limitée pour MCV.

T = Transversale, L = Longitudinal, S = Standard, E = Étendu, C = Complet,* = OD à 1.5 OD diam (vaisseaux principaux)

AVC = Accident vasculaire cérébral, CI = Cardiopathie ischémique, MC = Maladie coronarienne

RLD = Rapport largeur/diamètre, PA = Pression artérielle, DF = Dimension fractale

ANNEXE B ASSOCIATIONS TRANSVERSALES ENTRE BIOMARQUEURS ET PATHOLOGIES VASCULAIRES

Les tableaux suivants présentent les résultats des études d'associations transversales entre les biomarqueurs rétiens extraits des participants de CLSA et les pathologies vasculaires auto-déclarées. Les modèles de régression logistique varient d'après leur méthode d'agrégation de branches et de bifurcations, ainsi que leur zone de calcul (Standard, Étendue ou Complète). Ils sont également ajustés pour les facteurs confondants.

Exemple de sortie de modèle de régression logistique

À titre d'exemple, le tableau B.1 représente une sortie d'un modèle de régression logistique pour l'association avec incidents d'AVC. Cette analyse est faite sur un fond d'oeil complet, avec la technique d'agrégation des branches combinée pondérée. Le biomarqueur rétinien étudié est la tortuosité des artères avec formule de Hart.

TABLEAU B.1 Sortie d'un modèle de régression logistique d'association avec les incidents d'AVC. Analyse avec ajustements pour facteurs confondants. Technique d'agrégation des branches combinée. Les p-valeurs en gras sont significatives.

Paramètre	RC (IC 95%)	P-valeur
Sexe	1.43(1.13,1.80)	0.003
Hypertension	0.44(0.35,0.57)	0.001
Âge	1.04(1.03,1.06)	0.001
IMC	1.00(0.99,1.01)	0.183
Diabète	0.63(0.49,0.81)	0.001
Cholestérol	0.99(0.99,1.00)	0.056
Tabagisme	0.86(0.72,1.02)	0.090
Culture/Race	1.01(0.99,1.03)	0.176
Tortuosité artérielle (Hart)	0.77(0.57,1.05)	0.109

¹ RC = Rapport de cotes ² IC = Intervalle de confiance

L'analyse révèle que la tortuosité artérielle de Hart ne présente pas d'association significative avec les incidents d'AVC (RC = 0.77 ; 95% IC, 0.57-1.05 ; P= 0.109) après ajustement des modèles dans cette configuration. Certains facteurs confondants introduits pour ajustement ont effectivement une relation significative, tel que l'âge (RC = 1.04 ; 95% IC, 1.03-1.06 ; P= 0.001).

Le tableau B.2suivant présente les différentes configurations étudiées pour chaque pathologie

et référence le tableau associé.

Biomarqueurs	AVC*	AIT**	infarctus du myocarde	Angine
Biomarqueurs de branches				
Combinée pondérée	B.3	B.13	B.23	B.34
Arc pondérée	B.4	B.14	B.24	B.35
Calibre pondérée	B.5	B.15	B.25	B.36
Arc-calibre pondérée	B.6	B.16	B.26	B.37
Moyenne	4.7	4.8	B.27	B.38
Médiane	B.7	B.17	B.28	B.39
Distance au disque optique pondérée	B.8	B.18	B.29	B.40
Biomarqueurs de bifurcations				
Moyenne	B.9	B.19	B.30	B.41
Médiane	B.10	B.20	B.31	B.42
Écart-type	B.11	B.21	B.32	B.43
Distance au disque optique pondérée	B.12	B.22	B.33	B.44

TABLEAU B.2 Différentes configurations étudiées et les tableaux de résultats associés.

*AVC = Accident vasculaire cérébral **ATI = Accident ischémique transitoire

Accident vasculaire cérébral

TABLEAU B.3 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Combinée pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.03(0.92,1.16) 0.555	1.03(0.88,1.20) 0.737	1.03(0.96,1.10) 0.396
	V	0.98(0.91,1.07) 0.689	0.99(0.88,1.12) 0.917	1.00(1.00,1.00) 0.930
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.165	1.00(1.00,1.00) 0.048**	1.00(1.00,1.00) 0.728
	V	1.00(1.00,1.00) 0.100	1.00(1.00,1.00) 0.243	1.00(1.00,1.00) 0.923
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.151	1.00(1.00,1.00) 0.304	1.00(1.00,1.00) 0.827
	V	1.00(1.00,1.00) 0.122	1.00(1.00,1.00) 0.993	1.00(1.00,1.00) 0.927
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.01) 0.456	1.01(1.00,1.02) 0.133	1.00(1.00,1.00) 0.816
	V	1.01(1.00,1.02) 0.139	1.01(0.99,1.02) 0.400	1.00(1.00,1.00) 0.923
Nombre de Strahler	A	0.93(0.70,1.23) 0.605	0.90(0.58,1.40) 0.645	0.99(0.80,1.22) 0.928
	V	0.90(0.69,1.18) 0.437	0.99(0.64,1.54) 0.976	1.00(0.99,1.01) 0.932
Tortuosité de Grisan	A	0.99(0.82,1.19) 0.913	1.04(0.84,1.30) 0.716	0.96(0.88,1.06) 0.459
	V	1.21(1.01,1.44) 0.043**	1.30(1.01,1.66) 0.040**	1.00(0.98,1.02) 0.922
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.12(1.03,1.21) 0.005**	1.12(0.93,1.35) 0.228	1.07(0.84,1.35) 0.592
	V	1.06(0.82,1.36) 0.657	1.12(0.85,1.48) 0.409	1.00(0.91,1.09) 0.961
Tortuosité de Hart	A	0.70(0.11,4.43) 0.703	0.57(0.05,6.55) 0.650	0.78(0.57,1.06) 0.109
	V	1.73(0.38,7.85) 0.480	2.00(0.24,16.79) 0.524	0.68(0.33,1.39) 0.287
Tortuosité de Hart (spline)	A	0.87(0.16,4.61) 0.871	0.71(0.11,4.77) 0.728	0.76(0.55,1.06) 0.109
	V	1.51(0.31,7.46) 0.614	0.93(0.38,2.27) 0.866	0.99(0.93,1.06) 0.804
Tortuosité de Trucco	A	1.02(0.96,1.08) 0.502	1.03(0.97,1.09) 0.377	0.99(0.95,1.03) 0.592
	V	1.07(1.01,1.13) 0.023**	1.09(1.00,1.18) 0.045**	1.00(1.00,1.00) 0.925

TABLEAU B.4 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.01(0.90,1.14) 0.855	0.98(0.82,1.18) 0.857	1.05(0.83,1.32) 0.676
	V	0.99(0.91,1.08) 0.830	0.99(0.87,1.14) 0.933	1.04(0.85,1.27) 0.738
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.232	1.00(1.00,1.00) 0.069	1.00(1.00,1.00) 0.211
	V	1.00(1.00,1.00) 0.078	1.00(1.00,1.00) 0.439	1.00(1.00,1.01) 0.357
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.193	1.00(1.00,1.00) 0.485	1.00(1.00,1.00) 0.949
	V	1.00(1.00,1.01) 0.092	1.00(1.00,1.00) 0.932	1.00(1.00,1.00) 0.975
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(1.00,1.01) 0.378	1.01(1.00,1.02) 0.065	1.01(1.00,1.01) 0.275
	V	1.01(1.00,1.02) 0.165	1.00(0.99,1.02) 0.690	1.00(0.99,1.02) 0.639
Nombre de Strahler	A	0.89(0.64,1.23) 0.468	0.93(0.54,1.63) 0.811	0.80(0.30,2.10) 0.648
	V	0.91(0.65,1.27) 0.579	1.06(0.57,1.99) 0.851	1.19(0.38,3.66) 0.767
Tortuosité de Grisan	A	1.01(0.85,1.20) 0.915	1.11(0.91,1.36) 0.310	1.01(0.79,1.29) 0.926
	V	1.19(1.01,1.40) 0.038**	1.26(0.99,1.60) 0.058	1.35(0.94,1.95) 0.106
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.14(1.04,1.25) 0.004**	1.10(0.92,1.32) 0.303	1.24(0.95,1.62) 0.115
	V	1.04(0.87,1.24) 0.682	1.13(0.89,1.45) 0.324	1.54(1.00,2.37) 0.050**
Tortuosité de Hart	A	0.53(0.07,4.13) 0.545	0.42(0.02,7.34) 0.551	0.16(0.01,3.01) 0.221
	V	1.44(0.25,8.39) 0.687	1.96(0.11,34.78) 0.646	0.57(0.02,16.39) 0.744
Tortuosité de Hart (spline)	A	0.85(0.14,4.99) 0.854	0.76(0.11,5.11) 0.776	0.31(0.02,5.75) 0.430
	V	1.24(0.20,7.81) 0.818	0.95(0.50,1.79) 0.869	0.76(0.09,6.42) 0.801
Tortuosité de Trucco	A	1.02(0.96,1.07) 0.529	1.03(0.97,1.09) 0.406	1.00(0.93,1.07) 0.939
	V	1.05(0.99,1.11) 0.078	1.07(1.00,1.15) 0.061	1.12(1.02,1.24) 0.017**

TABLEAU B.5 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.01(0.90,1.13) 0.872	0.98(0.84,1.15) 0.800	0.98(0.81,1.19) 0.829
	V	0.99(0.91,1.08) 0.897	0.97(0.86,1.10) 0.688	1.00(0.85,1.17) 0.971
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.055	1.00(1.00,1.01) 0.033**	1.00(1.00,1.01) 0.188
	V	1.00(1.00,1.00) 0.561	1.00(1.00,1.00) 0.993	1.00(1.00,1.01) 0.414
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.01) 0.051	1.00(1.00,1.00) 0.889	1.00(1.00,1.00) 0.899
	V	1.00(1.00,1.00) 0.576	1.00(1.00,1.00) 0.833	1.00(1.00,1.00) 0.874
Ratio longueur-diamètre	A	1.01(1.00,1.02) 0.108	1.01(1.00,1.02) 0.072	1.01(0.99,1.02) 0.344
	V	1.01(0.99,1.02) 0.404	1.00(0.98,1.02) 0.869	1.01(0.98,1.04) 0.629
Nombre de Strahler	A	0.86(0.63,1.18) 0.359	0.78(0.46,1.31) 0.350	0.52(0.22,1.20) 0.126
	V	0.91(0.67,1.24) 0.558	0.90(0.53,1.53) 0.697	0.87(0.38,1.99) 0.741
Tortuosité de Grisan	A	1.09(0.89,1.34) 0.417	1.12(0.85,1.49) 0.419	1.01(0.67,1.53) 0.964
	V	1.27(1.00,1.60) 0.048**	1.29(0.89,1.88) 0.172	1.65(0.87,3.13) 0.126
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.11(1.04,1.20) 0.003**	1.14(0.90,1.43) 0.280	1.45(0.94,2.24) 0.094
	V	1.02(0.76,1.38) 0.897	1.04(0.70,1.55) 0.852	1.09(0.76,1.57) 0.635
Tortuosité de Hart	A	1.24(0.09,17.25) 0.874	1.17(0.02,66.45) 0.939	0.16(0.00,23.41) 0.476
	V	4.93(0.47,51.28) 0.182	16.78(0.17,1615.10) 0.226	1.60(0.00,2558.81) 0.900
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.22(0.24,6.30) 0.815	0.74(0.09,5.93) 0.777	0.56(0.02,18.13) 0.743
	V	3.08(0.35,26.94) 0.310	0.95(0.41,2.20) 0.908	0.68(0.04,12.97) 0.800
Tortuosité de Trucco	A	1.05(0.98,1.11) 0.164	1.04(0.96,1.11) 0.349	1.02(0.93,1.12) 0.688
	V	1.08(1.01,1.16) 0.030**	1.09(0.98,1.21) 0.104	1.16(1.01,1.33) 0.033**

TABLEAU B.6 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc-calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.04(0.93,1.17) 0.486	1.02(0.87,1.20) 0.835	1.03(0.85,1.26) 0.744
	V	0.98(0.91,1.07) 0.698	0.99(0.87,1.12) 0.849	1.01(0.85,1.19) 0.933
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.141	1.00(1.00,1.00) 0.069	1.00(1.00,1.00) 0.195
	V	1.00(1.00,1.00) 0.091	1.00(1.00,1.00) 0.403	1.00(1.00,1.00) 0.369
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.131	1.00(1.00,1.00) 0.379	1.00(1.00,1.00) 0.842
	V	1.00(1.00,1.00) 0.112	1.00(1.00,1.00) 0.941	1.00(1.00,1.00) 0.984
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.01) 0.439	1.01(1.00,1.02) 0.133	1.00(1.00,1.01) 0.328
	V	1.01(1.00,1.02) 0.135	1.00(0.99,1.02) 0.571	1.01(0.99,1.03) 0.514
Nombre de Strahler	A	0.93(0.70,1.23) 0.604	0.93(0.59,1.49) 0.776	0.78(0.37,1.61) 0.496
	V	0.90(0.68,1.18) 0.450	0.99(0.61,1.60) 0.963	0.98(0.45,2.11) 0.958
Tortuosité de Grisan	A	0.99(0.82,1.19) 0.882	1.04(0.84,1.29) 0.701	0.97(0.76,1.24) 0.787
	V	1.21(1.02,1.45) 0.033**	1.29(0.99,1.67) 0.059	1.34(0.91,1.96) 0.137
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.13(1.04,1.23) 0.005**	1.08(0.89,1.33) 0.432	1.20(0.90,1.60) 0.209
	V	1.05(0.82,1.33) 0.720	1.14(0.87,1.49) 0.350	1.54(0.99,2.41) 0.056
Tortuosité de Hart	A	0.71(0.11,4.58) 0.718	0.62(0.04,8.87) 0.723	0.23(0.02,3.39) 0.284
	V	1.84(0.37,9.07) 0.455	2.43(0.17,35.36) 0.517	0.65(0.03,13.58) 0.779
Tortuosité de Hart (spline)	A	0.88(0.17,4.68) 0.884	0.72(0.10,5.07) 0.742	0.33(0.02,5.06) 0.426
	V	1.45(0.29,7.14) 0.648	0.93(0.42,2.06) 0.867	0.76(0.09,6.51) 0.799
Tortuosité de Trucco	A	1.02(0.97,1.08) 0.471	1.03(0.97,1.09) 0.354	1.00(0.94,1.08) 0.899
	V	1.07(1.01,1.13) 0.023**	1.08(1.00,1.18) 0.056	1.13(1.02,1.26) 0.019**

TABLEAU B.7 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Médiane		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	0.99(0.90,1.09) 0.848	0.96(0.84,1.10) 0.543	0.97(0.80,1.17) 0.745
	V	0.99(0.93,1.06) 0.818	1.00(0.91,1.10) 0.960	1.01(0.86,1.19) 0.891
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.241	1.00(1.00,1.00) 0.190	1.00(1.00,1.01) 0.535
	V	1.00(1.00,1.00) 0.472	1.00(1.00,1.00) 0.811	1.00(1.00,1.01) 0.607
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.165	1.00(1.00,1.00) 0.112	1.00(1.00,1.01) 0.413
	V	1.00(1.00,1.00) 0.378	1.00(1.00,1.00) 0.858	1.00(1.00,1.01) 0.645
Ratio longueur-diamètre	A	1.01(1.00,1.02) 0.089	1.01(1.00,1.02) 0.232	1.00(0.98,1.02) 0.999
	V	1.01(1.00,1.02) 0.222	0.99(0.98,1.01) 0.393	0.99(0.97,1.02) 0.671
Nombre de Strahler	A	0.96(0.75,1.21) 0.707	0.90(0.63,1.28) 0.555	
	V	1.06(0.83,1.37) 0.629	0.98(0.57,1.66) 0.926	
Tortuosité de Grisan	A	1.14(0.94,1.38) 0.196	1.14(0.87,1.51) 0.340	1.05(0.65,1.70) 0.855
	V	1.31(1.06,1.61) 0.013**	1.14(0.78,1.65) 0.503	1.28(0.62,2.64) 0.512
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.17(1.06,1.29) 0.002**	4.56(0.95,21.76) 0.057	4.37(0.12,160.02) 0.422
	V	2.47(0.82,7.41) 0.108	2.96(0.37,23.55) 0.304	70.70(0.27,18847.63) 0.135
Tortuosité de Hart	A	1.01(0.97,1.05) 0.688	1.02(0.96,1.08) 0.536	1.01(0.92,1.12) 0.773
	V	1.02(0.99,1.06) 0.246	1.05(0.98,1.13) 0.140	1.18(0.96,1.44) 0.111
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.97,1.04) 0.824	0.98(0.89,1.06) 0.576	1.05(0.90,1.22) 0.547
	V	1.02(0.99,1.06) 0.203	1.02(0.90,1.17) 0.721	1.36(1.00,1.84) 0.053
Tortuosité de Trucco	A	1.06(1.00,1.13) 0.060	1.04(0.97,1.12) 0.261	1.01(0.92,1.11) 0.844
	V	1.07(1.00,1.14) 0.046**	1.05(0.96,1.16) 0.292	1.19(1.03,1.37) 0.019**

TABLEAU B.8 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	0.97(0.86,1.10) 0.646	0.97(0.81,1.15) 0.687	1.00(0.99,1.02) 0.458
	V	1.00(0.91,1.10) 0.996	0.99(0.86,1.13) 0.839	1.00(0.99,1.01) 0.825
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.122	1.00(1.00,1.01) 0.042**	1.00(1.00,1.00) 0.728
	V	1.00(1.00,1.00) 0.518	1.00(1.00,1.00) 0.982	1.00(1.00,1.00) 0.568
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.01) 0.098	1.00(1.00,1.00) 0.929	1.00(1.00,1.00) 0.723
	V	1.00(1.00,1.00) 0.529	1.00(1.00,1.00) 0.841	1.00(1.00,1.00) 0.710
Ratio longueur-diamètre	A	1.01(1.00,1.02) 0.071	1.01(1.00,1.02) 0.041**	1.00(1.00,1.00) 0.821
	V	1.00(0.99,1.02) 0.377	1.00(0.98,1.02) 0.903	1.00(1.00,1.00) 0.689
Nombre de Strahler	A	0.82(0.57,1.18) 0.288	0.72(0.38,1.34) 0.297	1.02(0.98,1.05) 0.334
	V	0.90(0.61,1.32) 0.582	1.00(0.49,2.00) 0.989	1.00(0.97,1.03) 0.922
Tortuosité de Grisan	A	1.13(0.93,1.39) 0.218	1.22(0.93,1.60) 0.145	0.99(0.95,1.04) 0.763
	V	1.24(1.00,1.53) 0.052	1.30(0.94,1.80) 0.113	1.01(0.99,1.04) 0.295
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.14(1.04,1.24) 0.003**	1.25(1.03,1.52) 0.026**	0.82(0.69,0.97) 0.021**
	V	1.03(0.84,1.25) 0.800	1.04(0.76,1.41) 0.828	1.00(0.94,1.05) 0.882
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.97,1.03) 0.817	1.00(0.96,1.04) 0.826	1.00(1.00,1.00) 0.239
	V	1.01(0.99,1.04) 0.262	1.03(0.98,1.07) 0.258	1.00(1.00,1.00) 0.931
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.98,1.02) 0.825	1.00(0.98,1.02) 0.799	1.00(1.00,1.00) 0.956
	V	1.01(0.99,1.02) 0.407	1.00(0.99,1.01) 0.919	1.00(1.00,1.00) 0.943
Tortuosité de Trucco	A	1.05(0.98,1.11) 0.165	1.04(0.96,1.12) 0.337	1.00(0.98,1.01) 0.404
	V	1.06(0.99,1.13) 0.079	1.08(0.98,1.18) 0.112	1.00(1.00,1.01) 0.970

TABLEAU B.9 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(0.99,1.00) 0.560	0.99(0.98,1.00) 0.137	1.00(0.99,1.01) 0.989
	V	1.00(1.00,1.01) 0.365	1.01(1.00,1.02) 0.190	1.01(0.99,1.03) 0.519
Ratio d'asymétrie	A	0.91(0.69,1.20) 0.512	1.11(0.98,1.26) 0.105	1.15(0.79,1.68) 0.459
	V	1.05(0.97,1.14) 0.219	1.06(0.86,1.31) 0.575	1.24(0.76,2.00) 0.388
Angle d'asymétrie	A	1.00(0.99,1.00) 0.238	0.99(0.98,1.00) 0.041**	0.99(0.98,1.00) 0.202
	V	1.00(1.00,1.01) 0.273	1.00(1.00,1.01) 0.334	1.01(0.99,1.03) 0.222
Coefficient de bifurcations	A	1.03(0.96,1.10) 0.454	0.94(0.75,1.19) 0.621	0.97(0.71,1.32) 0.829
	V	1.08(1.01,1.16) 0.029**	0.95(0.71,1.29) 0.761	1.09(0.70,1.68) 0.708
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.501	1.00(0.99,1.01) 0.767	0.99(0.98,1.01) 0.413
	V	1.00(0.99,1.00) 0.302	1.00(0.99,1.00) 0.166	1.00(0.99,1.01) 0.379
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.75(0.39,1.45) 0.397	0.50(0.18,1.39) 0.185	0.73(0.16,3.20) 0.671
	V	1.79(1.01,3.15) 0.045**	1.46(0.45,4.72) 0.527	7.81(1.48,41.24) 0.015**
Rapport d'optimalité	A	1.00(0.99,1.01) 0.550	1.00(0.99,1.01) 0.771	1.00(0.98,1.01) 0.539
	V	1.00(0.99,1.00) 0.404	1.00(0.99,1.00) 0.339	1.00(0.99,1.01) 0.526
Nombre de Strahler	A	1.11(0.80,1.52) 0.538	0.77(0.47,1.25) 0.291	0.44(0.18,1.10) 0.080
	V	0.92(0.67,1.27) 0.625	0.84(0.52,1.35) 0.476	0.82(0.37,1.82) 0.626

TABLEAU B.10 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Médiane		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(0.99,1.00) 0.507	0.99(0.98,1.00) 0.100	1.00(0.99,1.02) 0.558
	V	1.00(1.00,1.01) 0.497	1.01(0.99,1.02) 0.297	1.00(0.99,1.02) 0.659
Ratio d'asymétrie	A	0.94(0.73,1.20) 0.609	1.11(1.01,1.22) 0.030**	1.25(0.73,2.16) 0.416
	V	1.05(0.98,1.12) 0.144	1.32(0.92,1.89) 0.138	1.54(0.53,4.43) 0.425
Angle d'asymétrie	A	1.00(0.99,1.00) 0.305	0.99(0.98,1.00) 0.046**	0.99(0.98,1.00) 0.108
	V	1.00(1.00,1.01) 0.504	1.00(0.99,1.01) 0.499	1.01(1.00,1.02) 0.158
Coefficient de bifurcations	A	1.03(0.96,1.10) 0.374	1.04(0.84,1.29) 0.697	1.03(0.69,1.55) 0.870
	V	1.08(1.01,1.17) 0.032**	0.85(0.57,1.26) 0.409	1.06(0.55,2.01) 0.870
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.364	1.00(0.99,1.01) 0.971	0.99(0.98,1.01) 0.309
	V	1.00(0.99,1.00) 0.371	1.00(0.99,1.00) 0.311	1.00(0.99,1.01) 0.965
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.74(0.38,1.42) 0.362	0.72(0.27,1.89) 0.501	0.96(0.21,4.32) 0.957
	V	1.77(1.00,3.14) 0.049**	1.12(0.34,3.67) 0.850	7.47(1.33,42.14) 0.023**
Rapport d'optimalité	A	1.00(1.00,1.01) 0.369	1.00(0.99,1.01) 0.701	0.99(0.98,1.01) 0.325
	V	1.00(0.99,1.00) 0.548	1.00(0.99,1.00) 0.513	1.00(0.99,1.01) 0.774
Nombre de Strahler	A	1.19(0.90,1.57) 0.214	0.93(0.67,1.28) 0.646	
	V	0.83(0.63,1.09) 0.187	0.90(0.69,1.16) 0.414	0.97(0.56,1.66) 0.900

TABLEAU B.11 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Écart-type		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.01(0.99,1.02) 0.338	1.00(0.98,1.01) 0.549	1.00(0.98,1.01) 0.714
	V	0.99(0.98,1.01) 0.367	1.00(0.99,1.02) 0.554	1.00(0.97,1.02) 0.817
Ratio d'asymétrie	A	0.57(0.30,1.09) 0.089	1.06(0.92,1.22) 0.421	1.00(0.81,1.24) 0.996
	V	1.02(0.92,1.14) 0.682	1.01(0.86,1.18) 0.925	0.98(0.76,1.26) 0.877
Angle d'asymétrie	A	0.99(0.98,1.00) 0.275	0.99(0.98,1.00) 0.103	1.00(0.98,1.01) 0.602
	V	1.01(1.00,1.02) 0.043**	1.00(0.99,1.01) 0.669	0.99(0.97,1.02) 0.635
Coefficient de bifurcations	A	1.01(0.87,1.16) 0.920	0.86(0.67,1.09) 0.211	0.94(0.79,1.13) 0.522
	V	1.00(0.87,1.15) 0.990	1.01(0.88,1.16) 0.916	1.05(0.94,1.18) 0.409
Ratio de superficie	A	0.99(0.98,1.01) 0.265	1.00(0.99,1.02) 0.553	1.00(0.98,1.02) 0.879
	V	1.00(1.00,1.01) 0.375	1.00(1.00,1.01) 0.299	1.00(0.99,1.01) 0.927
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	1.16(0.44,3.06) 0.767	0.56(0.18,1.79) 0.332	0.80(0.21,3.00) 0.739
	V	1.10(0.42,2.89) 0.849	1.07(0.33,3.45) 0.909	1.45(0.31,6.74) 0.639
Rapport d'optimalité	A	0.99(0.98,1.01) 0.254	1.01(0.99,1.02) 0.529	1.00(0.98,1.03) 0.736
	V	1.00(1.00,1.01) 0.462	1.01(1.00,1.02) 0.175	1.00(0.99,1.02) 0.950
Nombre de Strahler	A	0.69(0.43,1.11) 0.122	0.60(0.36,1.01) 0.055	0.58(0.30,1.14) 0.114
	V	1.23(0.79,1.93) 0.362	0.91(0.49,1.69) 0.763	1.16(0.49,2.75) 0.736

TABLEAU B.12 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(0.99,1.01) 0.824	1.00(0.99,1.00) 0.231	1.00(0.99,1.01) 0.776
	V	1.00(0.99,1.01) 0.587	1.00(0.99,1.01) 0.835	1.00(1.00,1.00) 0.488
Ratio d'asymétrie	A	0.88(0.41,1.87) 0.731	0.64(0.33,1.24) 0.184	0.95(0.77,1.18) 0.645
	V	1.18(0.86,1.62) 0.315	1.18(0.89,1.57) 0.247	1.20(1.06,1.35) 0.004**
Angle d'asymétrie	A	0.99(0.98,1.01) 0.379	0.99(0.98,1.00) 0.073	1.00(0.99,1.01) 0.949
	V	1.00(0.99,1.02) 0.908	1.00(0.99,1.01) 0.882	1.00(1.00,1.00) 0.656
Coefficient de bifurcations	A	1.05(0.86,1.29) 0.620	0.94(0.78,1.13) 0.516	0.91(0.79,1.04) 0.171
	V	1.03(0.95,1.13) 0.467	1.02(0.93,1.11) 0.708	1.00(0.99,1.01) 0.551
Ratio de superficie	A	1.00(0.99,1.01) 0.852	1.00(0.99,1.01) 0.452	1.00(0.99,1.00) 0.510
	V	1.00(0.99,1.01) 0.987	1.00(0.99,1.00) 0.806	1.00(1.00,1.00) 0.411
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.87(0.32,2.32) 0.777	0.67(0.32,1.41) 0.292	0.70(0.39,1.25) 0.226
	V	1.34(0.61,2.98) 0.468	1.09(0.59,2.04) 0.776	1.02(0.97,1.07) 0.374
Rapport d'optimalité	A	1.00(0.99,1.02) 0.940	0.99(0.98,1.01) 0.374	1.00(0.99,1.01) 0.885
	V	1.00(0.99,1.01) 0.907	1.00(0.99,1.01) 0.999	1.00(1.00,1.00) 0.523
Nombre de Strahler	A	0.98(0.73,1.32) 0.916	0.88(0.70,1.10) 0.268	0.89(0.68,1.16) 0.404
	V	1.04(0.77,1.42) 0.790	1.00(0.89,1.12) 0.950	0.83(0.70,0.98) 0.032**

Accident ischémique transitoire

TABLEAU B.13 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents de AIT avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Combinée pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.07(0.99,1.16) 0.108	1.08(0.97,1.22) 0.170	1.07(1.02,1.11) 0.004**
	V	1.03(0.97,1.09) 0.345	1.07(0.99,1.17) 0.104	1.00(0.98,1.02) 0.811
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.417	1.00(1.00,1.00) 0.507	1.00(1.00,1.00) 0.028**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.912	1.00(1.00,1.00) 0.333	1.00(1.00,1.00) 0.306
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.497	1.00(1.00,1.00) 0.371	1.00(1.00,1.00) 0.102
	V	1.00(1.00,1.00) 0.948	1.00(1.00,1.00) 0.784	1.00(1.00,1.00) 0.719
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.065	0.99(0.99,1.00) 0.129	1.00(1.00,1.00) 0.028**
	V	1.00(0.99,1.00) 0.401	0.99(0.97,1.00) 0.017**	1.00(0.99,1.00) 0.263
Nombre de Strahler	A	0.92(0.75,1.14) 0.455	0.83(0.60,1.15) 0.255	1.03(0.86,1.22) 0.778
	V	0.97(0.79,1.18) 0.748	1.11(0.81,1.53) 0.512	1.00(0.95,1.06) 0.931
Tortuosité de Grisan	A	0.97(0.84,1.11) 0.664	0.94(0.79,1.11) 0.435	0.94(0.89,1.00) 0.033**
	V	1.01(0.87,1.17) 0.899	0.93(0.76,1.15) 0.530	0.97(0.89,1.07) 0.559
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.08(0.99,1.17) 0.071	1.15(0.99,1.34) 0.076	1.09(0.94,1.27) 0.246
	V	0.90(0.67,1.22) 0.511	0.78(0.51,1.20) 0.264	0.90(0.68,1.18) 0.436
Tortuosité de Hart	A	0.99(0.98,1.01) 0.283	0.99(0.97,1.01) 0.192	1.00(1.00,1.00) 0.223
	V	1.01(0.99,1.02) 0.314	1.01(0.99,1.02) 0.448	1.00(1.00,1.00) 0.887
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.98,1.01) 0.534	1.00(1.00,1.01) 0.064	1.00(1.00,1.00) 0.694
	V	1.00(0.99,1.01) 0.990	1.00(1.00,1.00) 0.019**	1.00(1.00,1.00) 0.112
Tortuosité de Trucco	A	0.99(0.94,1.03) 0.547	0.99(0.94,1.04) 0.714	0.98(0.95,1.00) 0.094
	V	1.00(0.96,1.05) 0.841	0.99(0.92,1.06) 0.724	1.00(0.99,1.01) 0.922

TABLEAU B.14 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.05(0.96,1.14) 0.272	1.08(0.95,1.24) 0.220	1.14(0.96,1.36) 0.122
	V	1.02(0.96,1.09) 0.565	1.07(0.97,1.18) 0.172	1.09(0.94,1.26) 0.264
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.224	1.00(1.00,1.00) 0.670	1.00(1.00,1.00) 0.107
	V	1.00(1.00,1.00) 0.800	1.00(1.00,1.00) 0.054	1.00(0.99,1.00) 0.025**
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.253	1.00(1.00,1.00) 0.457	1.00(1.00,1.00) 0.835
	V	1.00(1.00,1.00) 0.696	1.00(1.00,1.00) 0.943	1.00(1.00,1.00) 0.869
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.071	1.00(0.99,1.00) 0.221	0.99(0.99,1.00) 0.054
	V	1.00(0.99,1.00) 0.361	0.98(0.97,0.99) 0.002**	0.98(0.97,1.00) 0.009**
Nombre de Strahler	A	0.87(0.68,1.11) 0.251	0.80(0.53,1.20) 0.277	0.72(0.35,1.47) 0.371
	V	0.93(0.73,1.19) 0.564	1.22(0.77,1.92) 0.398	1.04(0.45,2.38) 0.930
Tortuosité de Grisan	A	0.95(0.84,1.09) 0.496	0.95(0.81,1.11) 0.489	0.91(0.76,1.10) 0.322
	V	1.01(0.88,1.15) 0.931	0.84(0.69,1.03) 0.100	0.71(0.52,0.97) 0.030**
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.10(1.01,1.21) 0.039**	1.08(0.92,1.26) 0.335	1.18(0.94,1.48) 0.145
	V	0.98(0.81,1.19) 0.855	0.77(0.55,1.08) 0.126	0.83(0.52,1.31) 0.421
Tortuosité de Hart	A	0.99(0.98,1.01) 0.282	0.98(0.96,1.01) 0.141	0.98(0.96,1.00) 0.097
	V	1.01(0.99,1.02) 0.268	1.01(0.99,1.03) 0.438	1.00(0.98,1.02) 0.901
Tortuosité de Hart (spline)	A	0.99(0.98,1.01) 0.390	1.00(1.00,1.01) 0.052	1.00(1.00,1.01) 0.098
	V	1.00(0.99,1.02) 0.706	1.00(1.00,1.00) 0.028**	1.00(1.00,1.00) 0.034**
Tortuosité de Trucco	A	0.99(0.95,1.03) 0.676	0.99(0.95,1.04) 0.758	0.97(0.92,1.03) 0.309
	V	1.01(0.97,1.05) 0.763	0.98(0.92,1.04) 0.508	0.97(0.90,1.05) 0.508

TABLEAU B.15 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.05(0.97,1.15) 0.235	1.12(1.00,1.26) 0.049**	1.15(1.00,1.33) 0.052
	V	1.02(0.96,1.09) 0.467	1.03(0.94,1.13) 0.481	1.10(0.98,1.24) 0.115
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.422	1.00(1.00,1.00) 0.344	1.00(1.00,1.00) 0.202
	V	1.00(1.00,1.00) 0.339	1.00(1.00,1.00) 0.171	1.00(0.99,1.00) 0.074
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.482	1.00(1.00,1.00) 0.942	1.00(1.00,1.00) 0.890
	V	1.00(1.00,1.00) 0.274	1.00(1.00,1.00) 0.780	1.00(1.00,1.00) 0.844
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.178	0.99(0.98,1.00) 0.094	0.99(0.97,1.00) 0.065
	V	0.99(0.98,1.00) 0.168	0.98(0.97,1.00) 0.035**	0.97(0.95,0.99) 0.010**
Nombre de Strahler	A	0.93(0.73,1.17) 0.520	1.02(0.69,1.50) 0.922	0.96(0.50,1.83) 0.900
	V	0.95(0.76,1.19) 0.650	0.95(0.64,1.41) 0.815	1.08(0.59,2.00) 0.799
Tortuosité de Grisan	A	0.99(0.85,1.16) 0.909	0.92(0.74,1.14) 0.425	0.94(0.69,1.27) 0.675
	V	0.98(0.81,1.19) 0.856	0.88(0.65,1.19) 0.402	0.61(0.36,1.04) 0.067
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.06(0.96,1.17) 0.254	1.15(0.97,1.38) 0.114	1.27(0.85,1.88) 0.238
	V	0.79(0.52,1.20) 0.266	1.01(0.75,1.37) 0.930	0.97(0.55,1.71) 0.925
Tortuosité de Hart	A	0.99(0.97,1.01) 0.458	0.98(0.95,1.02) 0.320	0.98(0.95,1.02) 0.341
	V	1.01(0.99,1.03) 0.161	1.03(1.00,1.07) 0.068	0.99(0.94,1.05) 0.730
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.98,1.01) 0.882	1.00(1.00,1.01) 0.267	1.01(1.00,1.01) 0.181
	V	1.00(0.98,1.02) 0.831	1.00(1.00,1.00) 0.023**	1.00(1.00,1.01) 0.015**
Tortuosité de Trucco	A	0.99(0.94,1.04) 0.790	0.99(0.93,1.04) 0.628	0.97(0.90,1.04) 0.420
	V	0.99(0.94,1.05) 0.778	1.00(0.92,1.09) 0.933	0.97(0.87,1.09) 0.611

TABLEAU B.16 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc-calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.07(0.98,1.16) 0.130	1.08(0.96,1.22) 0.196	1.13(0.97,1.31) 0.109
	V	1.03(0.97,1.09) 0.395	1.08(0.98,1.18) 0.110	1.13(1.00,1.28) 0.051
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.342	1.00(1.00,1.00) 0.690	1.00(1.00,1.00) 0.094
	V	1.00(1.00,1.00) 0.925	1.00(1.00,1.00) 0.234	1.00(0.99,1.00) 0.045**
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.407	1.00(1.00,1.00) 0.427	1.00(1.00,1.00) 0.760
	V	1.00(1.00,1.00) 0.930	1.00(1.00,1.00) 0.959	1.00(1.00,1.00) 0.770
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.054	1.00(0.99,1.00) 0.217	0.99(0.98,1.00) 0.039**
	V	1.00(0.99,1.01) 0.418	0.98(0.97,1.00) 0.009**	0.98(0.96,0.99) 0.004**
Nombre de Strahler	A	0.91(0.73,1.12) 0.370	0.82(0.58,1.16) 0.269	0.79(0.46,1.36) 0.390
	V	0.96(0.79,1.18) 0.707	1.12(0.79,1.59) 0.535	1.13(0.64,1.99) 0.680
Tortuosité de Grisan	A	0.97(0.84,1.11) 0.630	0.95(0.81,1.11) 0.514	0.92(0.77,1.10) 0.354
	V	1.02(0.88,1.19) 0.760	0.90(0.72,1.12) 0.337	0.72(0.53,1.00) 0.047**
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.08(0.99,1.18) 0.075	1.11(0.96,1.28) 0.172	1.20(0.96,1.49) 0.110
	V	0.90(0.67,1.21) 0.498	0.74(0.48,1.15) 0.185	0.77(0.43,1.37) 0.369
Tortuosité de Hart	A	0.99(0.98,1.01) 0.274	0.99(0.96,1.01) 0.185	0.99(0.97,1.01) 0.251
	V	1.01(0.99,1.02) 0.294	1.01(0.99,1.03) 0.432	1.00(0.98,1.02) 0.848
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.98,1.01) 0.520	1.00(1.00,1.01) 0.063	1.01(1.00,1.01) 0.092
	V	1.00(0.99,1.01) 0.984	1.00(1.00,1.00) 0.048**	1.00(1.00,1.00) 0.138
Tortuosité de Trucco	A	0.98(0.94,1.03) 0.477	0.99(0.95,1.04) 0.760	0.97(0.92,1.03) 0.346
	V	1.01(0.96,1.06) 0.756	0.99(0.93,1.06) 0.799	0.97(0.89,1.06) 0.538

TABLEAU B.17 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Médiane		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.01(0.94,1.09) 0.695	1.07(0.97,1.18) 0.164	1.16(1.01,1.34) 0.030**
	V	1.01(0.96,1.06) 0.677	1.00(0.93,1.07) 0.968	0.97(0.86,1.10) 0.626
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.225	1.00(1.00,1.00) 0.181	1.00(0.99,1.00) 0.232
	V	1.00(1.00,1.00) 0.377	1.00(1.00,1.00) 0.166	1.00(0.99,1.00) 0.149
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.200	1.00(1.00,1.00) 0.217	1.00(0.99,1.00) 0.270
	V	1.00(1.00,1.00) 0.301	1.00(1.00,1.00) 0.083	1.00(0.99,1.00) 0.135
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.427	0.99(0.98,1.00) 0.092	0.99(0.98,1.00) 0.178
	V	1.00(0.99,1.00) 0.267	0.99(0.98,1.00) 0.061	0.98(0.96,1.00) 0.081
Nombre de Strahler	A	0.88(0.73,1.05) 0.155	0.96(0.74,1.25) 0.772	
	V	0.86(0.70,1.05) 0.132	0.69(0.44,1.07) 0.096	
Tortuosité de Grisan	A	0.94(0.81,1.10) 0.462	0.98(0.79,1.22) 0.880	1.04(0.73,1.48) 0.811
	V	1.03(0.87,1.22) 0.761	0.81(0.60,1.09) 0.160	0.62(0.35,1.10) 0.105
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.07(0.94,1.23) 0.318	0.84(0.18,3.89) 0.820	0.08(0.00,2.15) 0.134
	V	0.60(0.17,2.12) 0.424	0.49(0.04,6.48) 0.591	0.10(0.00,33.56) 0.433
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.97,1.03) 0.904	0.99(0.94,1.04) 0.638	0.96(0.89,1.04) 0.337
	V	1.00(0.97,1.04) 0.893	1.00(0.92,1.09) 0.944	0.98(0.83,1.16) 0.799
Tortuosité de Hart (spline)	A	0.99(0.96,1.02) 0.434	0.97(0.91,1.03) 0.335	0.94(0.83,1.07) 0.349
	V	1.01(0.98,1.04) 0.575	1.02(0.93,1.13) 0.640	1.01(0.78,1.32) 0.915
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.95,1.06) 0.878	1.00(0.95,1.06) 0.950	0.98(0.91,1.05) 0.581
	V	1.00(0.95,1.05) 0.974	0.98(0.90,1.06) 0.594	0.99(0.88,1.11) 0.805

TABLEAU B.18 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de branches et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.03(0.94,1.12) 0.534	1.06(0.94,1.21) 0.328	1.01(1.00,1.01) 0.015**
	V	1.02(0.96,1.09) 0.532	1.03(0.93,1.14) 0.549	0.99(0.99,1.00) 0.156
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.286	1.00(1.00,1.00) 0.191	1.00(1.00,1.00) 0.001**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.247	1.00(0.99,1.00) 0.041**	1.00(1.00,1.00) 0.875
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.307	1.00(1.00,1.00) 0.925	1.00(1.00,1.00) 0.001**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.218	1.00(1.00,1.00) 0.700	1.00(1.00,1.00) 0.858
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.228	0.99(0.98,1.00) 0.125	
	V	0.99(0.99,1.00) 0.149	0.98(0.97,1.00) 0.010**	1.00(1.00,1.00) 0.815
Nombre de Strahler	A	0.89(0.68,1.16) 0.373	0.86(0.55,1.37) 0.538	1.03(1.01,1.05) 0.003**
	V	0.91(0.69,1.21) 0.525	0.98(0.59,1.63) 0.934	1.00(0.98,1.02) 0.919
Tortuosité de Grisan	A	0.97(0.83,1.13) 0.674	0.90(0.73,1.12) 0.360	0.97(0.95,0.99) 0.005**
	V	0.96(0.81,1.14) 0.646	0.84(0.64,1.09) 0.193	1.00(0.99,1.01) 0.931
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.08(0.98,1.19) 0.116	1.18(0.96,1.44) 0.111	0.89(0.75,1.04) 0.147
	V	0.96(0.75,1.21) 0.707	0.92(0.67,1.27) 0.620	0.99(0.93,1.05) 0.683
Tortuosité de Hart	A	0.99(0.97,1.02) 0.505	0.98(0.95,1.02) 0.339	1.00(1.00,1.00) 0.037**
	V	1.01(0.99,1.03) 0.159	1.02(0.99,1.06) 0.171	1.00(1.00,1.00) 0.723
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.98,1.01) 0.661	1.00(1.00,1.01) 0.144	1.00(1.00,1.00) 0.980
	V	1.01(0.99,1.02) 0.531	1.00(1.00,1.00) 0.043**	1.00(1.00,1.00) 0.845
Tortuosité de Trucco	A	1.01(0.96,1.06) 0.834	1.00(0.94,1.05) 0.871	0.99(0.98,1.00) 0.057
	V	1.00(0.95,1.05) 0.873	0.98(0.91,1.05) 0.543	1.00(1.00,1.00) 0.730

TABLEAU B.19 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.00) 0.975	1.00(0.99,1.00) 0.275	1.00(0.99,1.01) 0.541
	V	1.00(0.99,1.00) 0.161	1.00(0.99,1.01) 0.819	1.00(0.99,1.01) 0.957
Ratio d'asymétrie	A	0.72(0.54,0.95) 0.021**	0.86(0.64,1.15) 0.309	0.90(0.61,1.33) 0.597
	V	1.05(0.98,1.12) 0.134	1.03(0.85,1.25) 0.769	0.68(0.38,1.19) 0.179
Angle d'asymétrie	A	1.00(0.99,1.00) 0.635	1.00(0.99,1.01) 0.928	1.00(0.99,1.01) 0.711
	V	1.00(0.99,1.00) 0.213	1.01(1.00,1.01) 0.141	1.01(1.00,1.02) 0.223
Coefficient de bifurcations	A	0.88(0.77,1.01) 0.070	0.86(0.71,1.04) 0.116	1.04(0.88,1.23) 0.620
	V	0.91(0.77,1.06) 0.232	0.81(0.63,1.06) 0.124	0.84(0.56,1.25) 0.388
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.061	1.01(1.00,1.01) 0.003**	1.01(1.00,1.02) 0.070
	V	1.00(1.00,1.00) 0.978	1.00(1.00,1.00) 0.971	1.00(1.00,1.01) 0.284
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.59(0.36,0.97) 0.039**	0.45(0.21,0.95) 0.036**	0.80(0.28,2.32) 0.682
	V	0.75(0.42,1.32) 0.316	0.92(0.38,2.27) 0.864	1.30(0.28,6.06) 0.735
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.01) 0.053	1.01(1.00,1.02) 0.008**	1.01(1.00,1.02) 0.073
	V	1.00(1.00,1.00) 0.567	1.00(1.00,1.01) 0.644	1.00(1.00,1.01) 0.313
Nombre de Strahler	A	1.22(0.96,1.55) 0.100	1.14(0.80,1.62) 0.468	1.04(0.53,2.04) 0.907
	V	0.88(0.69,1.12) 0.296	0.86(0.61,1.22) 0.403	1.02(0.57,1.84) 0.936

TABLEAU B.20 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Médiane		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.760	1.00(0.99,1.00) 0.423	1.00(0.99,1.01) 0.803
	V	1.00(0.99,1.00) 0.186	1.00(0.99,1.01) 0.563	1.00(0.98,1.01) 0.720
Ratio d'asymétrie	A	0.76(0.58,1.00) 0.052	0.63(0.41,0.95) 0.028**	1.04(0.60,1.79) 0.891
	V	1.05(0.99,1.11) 0.090	1.01(0.68,1.50) 0.965	0.61(0.27,1.35) 0.221
Angle d'asymétrie	A	1.00(0.99,1.00) 0.739	1.00(1.00,1.01) 0.748	1.00(0.99,1.01) 0.649
	V	1.00(0.99,1.00) 0.182	1.00(1.00,1.01) 0.128	1.01(1.00,1.02) 0.168
Coefficient de bifurcations	A	0.90(0.79,1.03) 0.128	0.95(0.79,1.15) 0.623	1.16(0.89,1.50) 0.276
	V	0.94(0.81,1.09) 0.423	0.75(0.55,1.01) 0.061	0.47(0.28,0.79) 0.004**
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.026**	1.01(1.00,1.01) 0.001**	1.01(1.00,1.01) 0.187
	V	1.00(1.00,1.00) 0.932	1.00(1.00,1.00) 0.958	1.00(1.00,1.01) 0.494
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.60(0.36,0.98) 0.042**	0.63(0.31,1.29) 0.210	0.92(0.31,2.73) 0.874
	V	0.92(0.53,1.58) 0.756	1.18(0.50,2.81) 0.705	1.08(0.23,4.97) 0.921
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.01) 0.039**	1.01(1.00,1.01) 0.011**	1.01(1.00,1.02) 0.154
	V	1.00(1.00,1.00) 0.615	1.00(1.00,1.01) 0.502	1.00(0.99,1.01) 0.832
Nombre de Strahler	A	1.24(1.01,1.53) 0.042**	1.21(0.96,1.52) 0.103	0.08(0.00,2.11) 0.128
	V	0.86(0.70,1.06) 0.151	0.85(0.70,1.04) 0.120	0.94(0.63,1.42) 0.784

TABLEAU B.21 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Écart-type		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(0.99,1.01) 0.843	0.99(0.98,1.00) 0.102	1.00(0.99,1.01) 0.870
	V	1.00(0.99,1.01) 0.656	1.00(0.99,1.01) 0.532	1.00(0.98,1.01) 0.667
Ratio d'asymétrie	A	0.81(0.56,1.17) 0.263	1.00(0.87,1.16) 0.991	0.95(0.79,1.15) 0.620
	V	1.03(0.96,1.10) 0.374	0.99(0.84,1.15) 0.852	0.85(0.65,1.12) 0.246
Angle d'asymétrie	A	1.00(1.00,1.01) 0.492	1.00(0.99,1.01) 0.630	1.00(0.99,1.01) 0.674
	V	1.00(0.99,1.01) 0.880	1.00(0.99,1.01) 0.886	0.99(0.97,1.00) 0.149
Coefficient de bifurcations	A	0.96(0.83,1.11) 0.594	0.94(0.82,1.08) 0.375	0.98(0.88,1.10) 0.783
	V	0.91(0.75,1.11) 0.348	0.96(0.83,1.12) 0.639	1.06(0.97,1.16) 0.181
Ratio de superficie	A	1.00(0.99,1.01) 0.558	1.01(1.00,1.02) 0.249	1.01(0.99,1.02) 0.344
	V	1.00(0.99,1.00) 0.743	1.00(1.00,1.01) 0.206	1.01(1.00,1.02) 0.061
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.65(0.29,1.47) 0.298	0.64(0.28,1.47) 0.295	0.88(0.34,2.27) 0.795
	V	1.64(0.83,3.23) 0.151	1.47(0.65,3.33) 0.351	2.46(0.85,7.07) 0.096
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.02) 0.215	1.01(1.00,1.02) 0.088	1.01(1.00,1.03) 0.100
	V	1.00(0.99,1.00) 0.432	1.01(1.00,1.01) 0.081	1.01(1.00,1.02) 0.025**
Nombre de Strahler	A	0.98(0.69,1.39) 0.906	0.82(0.56,1.21) 0.317	1.02(0.61,1.71) 0.935
	V	1.02(0.73,1.43) 0.903	1.38(0.87,2.19) 0.175	1.43(0.76,2.70) 0.266

TABLEAU B.22 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.638	1.00(0.99,1.00) 0.747	1.00(0.99,1.00) 0.441
	V	1.00(0.99,1.00) 0.646	1.00(1.00,1.00) 0.968	1.00(1.00,1.00) 0.437
Ratio d'asymétrie	A	0.72(0.38,1.38) 0.323	0.90(0.60,1.34) 0.601	1.08(0.89,1.31) 0.463
	V	1.18(0.92,1.52) 0.188	1.10(0.81,1.48) 0.543	1.13(1.00,1.27) 0.041**
Angle d'asymétrie	A	1.00(0.99,1.01) 0.927	1.00(0.99,1.01) 0.774	1.00(1.00,1.01) 0.956
	V	1.00(0.99,1.00) 0.343	1.00(0.99,1.01) 0.704	1.00(1.00,1.00) 0.913
Coefficient de bifurcations	A	0.97(0.81,1.16) 0.732	0.96(0.84,1.09) 0.509	0.95(0.86,1.05) 0.311
	V	0.96(0.81,1.14) 0.648	0.99(0.92,1.07) 0.817	1.00(0.99,1.01) 0.825
Ratio de superficie	A	1.01(1.00,1.02) 0.075	1.00(1.00,1.01) 0.153	1.00(1.00,1.01) 0.227
	V	1.00(0.99,1.01) 0.831	1.00(1.00,1.01) 0.754	1.00(1.00,1.00) 0.977
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.95(0.47,1.93) 0.887	0.84(0.49,1.43) 0.519	0.77(0.49,1.20) 0.242
	V	0.82(0.41,1.63) 0.568	0.99(0.71,1.38) 0.969	1.01(0.96,1.07) 0.621
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.02) 0.056	1.00(1.00,1.01) 0.148	1.00(1.00,1.01) 0.053
	V	1.00(0.99,1.01) 0.909	1.00(1.00,1.01) 0.564	1.00(1.00,1.00) 0.900
Nombre de Strahler	A	1.07(0.89,1.30) 0.459	1.01(0.87,1.18) 0.907	1.19(0.85,1.67) 0.320
	V	0.98(0.82,1.18) 0.843	1.00(0.91,1.10) 0.980	0.87(0.73,1.04) 0.123

Infarctus du myocarde

TABLEAU B.23 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Combinée pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.12(1.05,1.20) 0.001**	1.21(1.10,1.34) 0.000057**	1.05(1.00,1.09) 0.033**
	V	1.07(1.02,1.13) 0.006**	1.08(1.01,1.16) 0.027853**	1.00(0.99,1.01) 0.942
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.914	1.00(1.00,1.00) 0.332198	1.00(1.00,1.00) 0.721
	V	1.00(1.00,1.00) 0.044**	1.00(1.00,1.00) 0.100141	1.00(1.00,1.00) 0.504
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.952	1.00(1.00,1.00) 0.316809	1.00(1.00,1.00) 0.551
	V	1.00(1.00,1.00) 0.031**	1.00(1.00,1.00) 0.137552	1.00(1.00,1.00) 0.489
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.061	0.99(0.99,1.00) 0.009669**	1.00(1.00,1.00) 0.256
	V	0.99(0.98,1.00) 0.002**	0.99(0.98,1.00) 0.032733**	1.00(0.99,1.00) 0.458
Nombre de Strahler	A	1.10(0.93,1.31) 0.278	1.11(0.85,1.45) 0.445301	1.04(0.91,1.19) 0.550
	V	0.98(0.83,1.15) 0.787	0.84(0.64,1.10) 0.216777	1.00(0.99,1.01) 0.902
Tortuosité de Grisan	A	0.91(0.80,1.02) 0.098	0.86(0.74,0.99) 0.035942**	0.99(0.93,1.06) 0.816
	V	0.88(0.77,1.01) 0.064	0.88(0.73,1.05) 0.155270	0.96(0.90,1.03) 0.302
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.01(0.89,1.15) 0.858	1.09(0.95,1.26) 0.221349	1.01(0.83,1.22) 0.956
	V	0.86(0.66,1.12) 0.261	0.88(0.65,1.19) 0.395646	0.99(0.85,1.15) 0.869
Tortuosité de Hart	A	1.00(1.00,1.01) 0.347	1.00(0.99,1.02) 0.624606	1.00(1.00,1.00) 0.859
	V	1.00(0.99,1.01) 0.765	1.00(0.99,1.02) 0.923492	1.00(1.00,1.00) 0.698
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.99,1.01) 0.422	1.00(0.99,1.01) 0.755634	1.00(1.00,1.00) 0.884
	V	1.00(0.98,1.01) 0.421	1.00(1.00,1.00) 0.857493	1.00(1.00,1.00) 0.997
Tortuosité de Trucco	A	1.02(0.99,1.06) 0.266	1.01(0.97,1.05) 0.668468	1.00(0.97,1.02) 0.822
	V	0.98(0.95,1.03) 0.451	1.01(0.96,1.07) 0.693911	0.99(0.97,1.02) 0.671

TABLEAU B.24 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.10(1.02,1.18) 0.009585**	1.20(1.08,1.34) 0.000635**	1.39(1.21,1.60) 0.000004**
	V	1.05(0.99,1.11) 0.081514	1.03(0.95,1.12) 0.501799	1.13(1.00,1.28) 0.052149
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.701072	1.00(1.00,1.00) 0.321709	1.00(1.00,1.00) 0.020605**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.008416**	1.00(1.00,1.00) 0.249731	1.00(1.00,1.00) 0.740163
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.748517	1.00(1.00,1.00) 0.298602	1.00(1.00,1.00) 0.041784**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.008496**	1.00(1.00,1.00) 0.437014	1.00(1.00,1.00) 0.968113
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.117894	0.99(0.99,1.00) 0.032648**	0.99(0.98,0.99) 0.000054**
	V	0.99(0.99,1.00) 0.005821**	1.00(0.99,1.00) 0.329567	1.00(0.99,1.01) 0.654099
Nombre de Strahler	A	1.07(0.88,1.30) 0.519531	1.06(0.76,1.49) 0.720341	1.50(0.82,2.73) 0.185935
	V	0.95(0.77,1.16) 0.601357	0.73(0.49,1.08) 0.112864	0.82(0.41,1.64) 0.577378
Tortuosité de Grisan	A	0.93(0.83,1.04) 0.183329	0.88(0.77,1.00) 0.058992	0.82(0.70,0.96) 0.015257**
	V	0.90(0.81,1.02) 0.089098	0.95(0.80,1.12) 0.508998	0.91(0.72,1.17) 0.476198
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.03(0.91,1.17) 0.595189	1.08(0.95,1.22) 0.241764	1.06(0.85,1.33) 0.590643
	V	0.90(0.73,1.10) 0.287692	0.97(0.78,1.19) 0.744569	1.20(0.87,1.65) 0.272126
Tortuosité de Hart	A	1.01(1.00,1.01) 0.224498	1.00(0.99,1.02) 0.837910	1.00(0.99,1.02) 0.949448
	V	1.00(0.98,1.01) 0.641394	1.01(0.99,1.02) 0.574650	1.01(0.99,1.03) 0.394662
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(1.00,1.02) 0.224678	1.00(0.99,1.01) 0.648652	1.00(0.99,1.01) 0.695186
	V	1.00(0.98,1.01) 0.595803	1.00(1.00,1.00) 0.977500	1.00(0.99,1.00) 0.899400
Tortuosité de Trucco	A	1.03(0.99,1.06) 0.101938	1.01(0.97,1.04) 0.792753	0.99(0.95,1.04) 0.775600
	V	0.99(0.95,1.02) 0.474921	1.03(0.98,1.08) 0.257473	1.04(0.98,1.11) 0.226249

TABLEAU B.25 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.10(1.03,1.18) 0.007639**	1.23(1.11,1.35) 0.000034**	1.30(1.16,1.46) 0.000013**
	V	1.05(1.00,1.11) 0.061227	1.08(1.00,1.16) 0.049129**	1.16(1.05,1.28) 0.002967**
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.957057	1.00(1.00,1.00) 0.267710	1.00(0.99,1.00) 0.036236**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.022686**	1.00(1.00,1.00) 0.185615	1.00(1.00,1.00) 0.747991
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.954711	1.00(1.00,1.00) 0.230054	1.00(1.00,1.00) 0.058176
	V	1.00(1.00,1.00) 0.018853**	1.00(1.00,1.00) 0.259045	1.00(1.00,1.00) 0.031582**
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.130028	0.99(0.98,1.00) 0.012551**	0.98(0.97,0.99) 0.000095**
	V	0.99(0.98,1.00) 0.003295**	0.99(0.98,1.00) 0.091484	0.99(0.97,1.00) 0.123559
Nombre de Strahler	A	0.99(0.82,1.21) 0.945637	1.07(0.78,1.48) 0.657365	1.17(0.68,1.99) 0.572036
	V	0.87(0.72,1.05) 0.151075	0.82(0.59,1.14) 0.232659	0.97(0.58,1.61) 0.897292
Tortuosité de Grisan	A	0.93(0.82,1.07) 0.311377	0.82(0.68,0.99) 0.037421**	0.73(0.56,0.95) 0.021020**
	V	0.83(0.71,0.98) 0.029260**	0.85(0.66,1.10) 0.205943	0.71(0.46,1.10) 0.128765
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.04(0.94,1.16) 0.426065	1.10(0.93,1.30) 0.257393	1.13(0.79,1.62) 0.492323
	V	0.85(0.63,1.14) 0.274453	0.84(0.57,1.26) 0.402093	1.04(0.67,1.61) 0.860623
Tortuosité de Hart	A	1.01(1.00,1.03) 0.139704	1.01(0.99,1.04) 0.359325	1.01(0.98,1.04) 0.648635
	V	0.99(0.97,1.01) 0.512923	1.01(0.97,1.05) 0.654638	1.03(0.98,1.07) 0.224263
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.99,1.01) 0.506467	1.00(0.99,1.01) 0.610542	1.00(0.98,1.01) 0.785207
	V	0.99(0.98,1.01) 0.339880	1.00(1.00,1.00) 0.895640	1.00(0.99,1.01) 0.801220
Tortuosité de Trucco	A	1.02(0.98,1.06) 0.320055	1.00(0.96,1.05) 0.937177	0.99(0.93,1.05) 0.705244
	V	0.99(0.94,1.04) 0.564711	1.01(0.95,1.08) 0.723586	1.03(0.94,1.13) 0.538903

TABLEAU B.26 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc-calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.12(1.04,1.20) 0.001693**	1.21(1.10,1.34) 0.000128**	1.38(1.22,1.56) 0.000000**
	V	1.07(1.01,1.12) 0.011265**	1.08(1.00,1.17) 0.044665**	1.16(1.05,1.29) 0.004217**
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.801126	1.00(1.00,1.00) 0.256829	1.00(1.00,1.00) 0.041094**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.034121**	1.00(1.00,1.00) 0.219214	1.00(1.00,1.00) 0.993500
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.842019	1.00(1.00,1.00) 0.251436	1.00(1.00,1.00) 0.060942
	V	1.00(1.00,1.00) 0.026363**	1.00(1.00,1.00) 0.303023	1.00(1.00,1.00) 0.976680
Ratio longueur-diamètre	A	0.99(0.99,1.00) 0.063731	0.99(0.99,1.00) 0.013900**	0.99(0.98,0.99) 0.000100**
	V	0.99(0.98,1.00) 0.002407**	0.99(0.98,1.00) 0.135596	0.99(0.98,1.01) 0.397552
Nombre de Strahler	A	1.09(0.91,1.29) 0.344914	1.07(0.81,1.43) 0.622999	1.35(0.86,2.13) 0.197437
	V	0.95(0.81,1.13) 0.585507	0.83(0.62,1.11) 0.215888	0.91(0.56,1.45) 0.682134
Tortuosité de Grisan	A	0.91(0.81,1.03) 0.128179	0.87(0.76,1.00) 0.047834**	0.83(0.71,0.97) 0.018911**
	V	0.89(0.78,1.01) 0.077142	0.91(0.75,1.09) 0.304162	0.84(0.64,1.09) 0.189865
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.02(0.89,1.16) 0.827583	1.08(0.95,1.23) 0.251472	1.06(0.85,1.33) 0.613271
	V	0.86(0.67,1.11) 0.259194	0.92(0.69,1.22) 0.566884	1.15(0.77,1.70) 0.490919
Tortuosité de Hart	A	1.00(1.00,1.01) 0.301873	1.00(0.99,1.02) 0.763631	1.00(0.99,1.02) 0.746462
	V	1.00(0.98,1.01) 0.694478	1.00(0.98,1.02) 0.816930	1.00(0.99,1.02) 0.608629
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(1.00,1.01) 0.368048	1.00(0.99,1.01) 0.673194	1.00(0.99,1.01) 0.724774
	V	1.00(0.98,1.01) 0.418724	1.00(1.00,1.00) 0.871558	1.00(0.99,1.01) 0.805631
Tortuosité de Trucco	A	1.02(0.99,1.06) 0.224289	1.00(0.97,1.04) 0.898164	0.99(0.95,1.04) 0.710381
	V	0.99(0.95,1.03) 0.543375	1.03(0.97,1.09) 0.318554	1.04(0.97,1.12) 0.275461

TABLEAU B.27 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Moyenne		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.08(1.00,1.16) 0.036242**	1.24(1.11,1.37) 0.000104**	1.30(1.13,1.50) 0.000226**
	V	1.03(0.97,1.09) 0.348436	1.04(0.95,1.14) 0.361144	1.13(1.00,1.28) 0.053878
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.831250	1.00(1.00,1.00) 0.417361	1.00(0.99,1.00) 0.016859**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.008150**	1.00(1.00,1.00) 0.250916	1.00(1.00,1.00) 0.790851
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.843326	1.00(1.00,1.00) 0.343206	1.00(1.00,1.00) 0.089523
	V	1.00(1.00,1.00) 0.008549**	1.00(1.00,1.00) 0.385450	1.00(1.00,1.00) 0.018410**
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.168047	0.99(0.98,1.00) 0.034520**	0.98(0.97,0.99) 0.000048**
	V	0.99(0.98,1.00) 0.010271**	0.99(0.98,1.00) 0.266807	0.99(0.97,1.01) 0.227068
Nombre de Strahler	A	0.96(0.77,1.20) 0.716052	1.12(0.74,1.69) 0.600059	1.22(0.55,2.70) 0.627151
	V	0.84(0.66,1.07) 0.151037	0.72(0.45,1.17) 0.189258	0.81(0.35,1.87) 0.616421
Tortuosité de Grisan	A	0.94(0.83,1.07) 0.350838	0.83(0.69,1.00) 0.051179	0.72(0.54,0.95) 0.018753**
	V	0.86(0.74,1.00) 0.050239	0.93(0.74,1.18) 0.564113	0.84(0.55,1.28) 0.411267
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.06(0.96,1.18) 0.251379	1.12(0.94,1.35) 0.199786	1.19(0.85,1.67) 0.316793
	V	0.92(0.75,1.12) 0.405116	0.90(0.68,1.19) 0.464318	1.12(0.76,1.65) 0.574448
Tortuosité de Hart	A	1.01(1.00,1.03) 0.095715	1.01(0.99,1.04) 0.293574	1.01(0.97,1.04) 0.737873
	V	0.99(0.97,1.02) 0.620472	1.02(0.98,1.05) 0.412559	1.03(0.99,1.08) 0.150476
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(1.00,1.02) 0.247549	1.00(0.99,1.01) 0.600323	1.00(0.99,1.01) 0.912205
	V	1.00(0.98,1.01) 0.619433	1.00(1.00,1.00) 0.992205	1.00(0.99,1.01) 0.936476
Tortuosité de Trucco	A	1.03(0.99,1.07) 0.203772	1.01(0.97,1.06) 0.620852	1.00(0.94,1.06) 0.910060
	V	0.99(0.94,1.03) 0.529983	1.02(0.96,1.09) 0.525206	1.03(0.94,1.13) 0.493804

TABLEAU B.28 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Médiane		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.21(1.08,1.35) 0.001306**	1.13(1.04,1.22) 0.004262**	1.21(1.08,1.35) 0.001306**
	V	1.01(0.91,1.11) 0.913898	1.00(0.95,1.07) 0.879541	1.01(0.91,1.11) 0.913898
Longueur	A	1.00(0.99,1.00) 0.090953	1.00(1.00,1.00) 0.685422	1.00(0.99,1.00) 0.090953
	V	1.00(1.00,1.00) 0.742730	1.00(1.00,1.00) 0.243346	1.00(1.00,1.00) 0.742730
Longueur de spline	A	1.00(0.99,1.00) 0.180390	1.00(1.00,1.00) 0.702411	1.00(0.99,1.00) 0.180390
	V	1.00(0.99,1.00) 0.580808	1.00(1.00,1.00) 0.194972	1.00(0.99,1.00) 0.580808
Ratio longueur-diamètre	A	0.98(0.97,0.99) 0.001564**	0.99(0.99,1.00) 0.048849**	0.98(0.97,0.99) 0.001564**
	V	0.98(0.96,0.99) 0.011049**	0.99(0.98,1.00) 0.107138	0.98(0.96,0.99) 0.011049**
Nombre de Strahler	A		1.07(0.88,1.32) 0.494714	
	V		0.90(0.65,1.26) 0.556352	
Tortuosité de Grisan	A	0.78(0.57,1.07) 0.121373	0.85(0.70,1.02) 0.084459	0.78(0.57,1.07) 0.121373
	V	0.75(0.46,1.21) 0.234809	0.92(0.72,1.18) 0.532761	0.75(0.46,1.21) 0.234809
Tortuosité de Grisan (spline)	A	0.42(0.03,5.52) 0.512147	1.48(0.44,4.91) 0.525591	0.42(0.03,5.52) 0.512147
	V	3.23(0.04,272.27) 0.604509	1.01(0.14,6.99) 0.995428	3.23(0.04,272.27) 0.604509
Tortuosité de Hart	A	1.01(0.95,1.07) 0.792448	1.01(0.97,1.05) 0.661703	1.01(0.95,1.07) 0.792448
	V	0.98(0.85,1.13) 0.811303	0.99(0.92,1.07) 0.807803	0.98(0.85,1.13) 0.811303
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(0.91,1.11) 0.897621	1.02(0.97,1.08) 0.378567	1.01(0.91,1.11) 0.897621
	V	0.95(0.75,1.20) 0.685633	1.01(0.93,1.09) 0.836119	0.95(0.75,1.20) 0.685633
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.95,1.07) 0.889326	1.00(0.96,1.05) 0.939519	1.00(0.95,1.07) 0.889326
	V	1.03(0.93,1.13) 0.609515	1.00(0.94,1.07) 0.881353	1.03(0.93,1.13) 0.609515

TABLEAU B.29 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.08(1.01,1.17) 0.025853**	1.21(1.09,1.34) 0.000223**	1.00(0.98,1.01) 0.689246
	V	1.03(0.98,1.09) 0.228916	1.04(0.96,1.13) 0.320997	1.00(0.99,1.01) 0.922851
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.944985	1.00(1.00,1.00) 0.586534	1.00(1.00,1.00) 0.093035
	V	1.00(1.00,1.00) 0.010354**	1.00(1.00,1.00) 0.077629	1.00(1.00,1.00) 0.847276
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.942212	1.00(1.00,1.00) 0.470382	1.00(1.00,1.00) 0.947497
	V	1.00(1.00,1.00) 0.009945**	1.00(1.00,1.00) 0.148463	1.00(1.00,1.00) 0.553502
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.156778	0.99(0.98,1.00) 0.036504**	1.00(1.00,1.00) 0.108261
	V	0.99(0.98,1.00) 0.007286**	0.99(0.98,1.00) 0.067242	1.00(1.00,1.00) 0.873970
Nombre de Strahler	A	0.98(0.79,1.22) 0.880665	1.07(0.73,1.56) 0.741296	0.98(0.96,1.01) 0.254034
	V	0.88(0.70,1.12) 0.304815	0.71(0.46,1.10) 0.129858	1.00(0.98,1.03) 0.749067
Tortuosité de Grisan	A	0.93(0.82,1.06) 0.284823	0.84(0.70,1.01) 0.061864	0.98(0.96,1.00) 0.054382
	V	0.85(0.73,0.99) 0.031791**	0.86(0.69,1.07) 0.181144	1.00(0.99,1.02) 0.798397
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.05(0.95,1.17) 0.344529	1.13(0.94,1.35) 0.186117	0.76(0.62,0.93) 0.008488**
	V	0.92(0.75,1.13) 0.410802	0.90(0.67,1.19) 0.445466	0.99(0.96,1.03) 0.741236
Tortuosité de Hart	A	1.01(1.00,1.03) 0.138666	1.02(0.99,1.04) 0.190416	1.00(1.00,1.00) 0.058629
	V	1.00(0.97,1.02) 0.660735	1.01(0.97,1.04) 0.722349	1.00(1.00,1.00) 0.856452
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(0.99,1.02) 0.336754	1.00(0.99,1.01) 0.711540	1.00(1.00,1.00) 0.299539
	V	1.00(0.98,1.01) 0.563018	1.00(1.00,1.00) 0.979047	1.00(1.00,1.00) 0.845328
Tortuosité de Trucco	A	1.02(0.98,1.07) 0.242665	1.02(0.97,1.07) 0.452008	1.00(0.99,1.01) 0.520876
	V	0.98(0.94,1.03) 0.402495	1.00(0.94,1.06) 0.960426	1.00(1.00,1.00) 0.967487

TABLEAU B.30 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.449	1.00(1.00,1.01) 0.326	1.00(0.99,1.01) 0.603
	V	1.00(0.99,1.00) 0.517	1.00(0.99,1.01) 0.992	0.99(0.97,1.00) 0.021**
Ratio d'asymétrie	A	0.99(0.88,1.12) 0.922	0.93(0.78,1.11) 0.419	0.91(0.67,1.25) 0.564
	V	1.00(0.90,1.11) 0.988	1.05(0.92,1.20) 0.488	1.14(0.82,1.59) 0.428
Angle d'asymétrie	A	1.00(1.00,1.00) 0.754	1.00(1.00,1.01) 0.262	1.01(1.00,1.01) 0.175
	V	1.00(1.00,1.01) 0.145	1.00(1.00,1.01) 0.256	1.00(0.99,1.01) 0.509
Coefficient de bifurcations	A	0.96(0.87,1.06) 0.429	1.00(0.88,1.14) 0.978	0.91(0.74,1.12) 0.371
	V	0.97(0.88,1.07) 0.509	0.97(0.82,1.16) 0.767	0.83(0.59,1.16) 0.270
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.019**	1.01(1.00,1.01) 0.001**	1.01(1.00,1.02) 0.001**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.305	1.00(1.00,1.01) 0.158	1.01(1.00,1.01) 0.028**
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.68(0.45,1.04) 0.072	0.72(0.39,1.34) 0.302	0.49(0.19,1.25) 0.133
	V	0.91(0.58,1.41) 0.665	1.22(0.58,2.55) 0.606	1.05(0.28,3.95) 0.941
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.01) 0.004**	1.01(1.00,1.02) <0.001**	1.01(1.00,1.02) 0.001**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.511	1.00(1.00,1.01) 0.164	1.01(1.00,1.01) 0.029**
Nombre de Strahler	A	1.00(0.81,1.22) 0.965	1.09(0.81,1.46) 0.565	1.06(0.61,1.85) 0.832
	V	0.92(0.76,1.12) 0.409	0.87(0.65,1.16) 0.345	0.88(0.54,1.44) 0.619

TABLEAU B.31 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Médiane		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.275	1.00(1.00,1.01) 0.369	1.00(0.99,1.01) 0.706
	V	1.00(0.99,1.00) 0.493	1.00(0.99,1.01) 0.680	0.99(0.98,1.00) 0.065
Ratio d'asymétrie	A	0.97(0.86,1.10) 0.638	0.90(0.72,1.14) 0.390	0.66(0.39,1.13) 0.133
	V	1.01(0.92,1.10) 0.850	0.77(0.51,1.17) 0.220	0.87(0.45,1.70) 0.694
Angle d'asymétrie	A	1.00(1.00,1.00) 0.700	1.00(1.00,1.01) 0.563	1.01(1.00,1.01) 0.119
	V	1.00(1.00,1.01) 0.153	1.00(1.00,1.01) 0.177	1.00(0.99,1.01) 0.884
Coefficient de bifurcations	A	0.97(0.88,1.07) 0.567	1.04(0.90,1.19) 0.611	0.85(0.65,1.11) 0.229
	V	0.97(0.87,1.07) 0.533	0.84(0.65,1.07) 0.148	0.70(0.45,1.08) 0.103
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.022**	1.01(1.00,1.01) 0.001**	1.01(1.00,1.02) 0.003**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.514	1.00(1.00,1.00) 0.573	1.00(1.00,1.01) 0.694
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.67(0.44,1.02) 0.060	0.73(0.40,1.32) 0.293	0.55(0.21,1.42) 0.214
	V	0.91(0.59,1.41) 0.680	1.11(0.54,2.31) 0.773	1.85(0.51,6.64) 0.347
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.01) 0.011**	1.01(1.00,1.01) 0.007**	1.01(1.00,1.02) 0.012**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.652	1.00(1.00,1.00) 0.384	1.00(1.00,1.01) 0.500
Nombre de Strahler	A	1.00(0.83,1.19) 0.975	0.98(0.81,1.19) 0.825	0.80(0.30,2.15) 0.654
	V	0.91(0.77,1.07) 0.245	0.90(0.76,1.05) 0.189	0.88(0.62,1.24) 0.458

TABLEAU B.32 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Écart-type		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(0.99,1.01) 0.906	1.00(0.99,1.01) 0.871	1.00(0.99,1.01) 0.737
	V	1.00(0.99,1.00) 0.551	1.00(0.99,1.01) 0.946	1.00(0.99,1.02) 0.508
Ratio d'asymétrie	A	0.88(0.69,1.11) 0.288	0.96(0.84,1.10) 0.542	1.00(0.88,1.14) 1.000
	V	0.99(0.89,1.11) 0.926	1.03(0.96,1.10) 0.370	1.05(0.95,1.17) 0.328
Angle d'asymétrie	A	1.00(1.00,1.01) 0.475	1.00(1.00,1.01) 0.178	1.00(0.99,1.01) 0.626
	V	1.00(0.99,1.01) 0.992	1.00(0.99,1.01) 0.975	1.01(0.99,1.02) 0.360
Coefficient de bifurcations	A	0.94(0.82,1.07) 0.347	0.95(0.85,1.07) 0.393	1.00(0.91,1.09) 0.934
	V	0.91(0.78,1.06) 0.227	1.00(0.92,1.10) 0.915	0.99(0.89,1.11) 0.925
Ratio de superficie	A	1.01(1.00,1.01) 0.108	1.01(1.00,1.02) 0.004**	1.02(1.01,1.03) 0.003**
	V	1.00(1.00,1.01) 0.123	1.01(1.00,1.01) 0.040**	1.01(1.00,1.02) 0.001**
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.99(0.53,1.85) 0.965	0.96(0.50,1.86) 0.913	0.90(0.40,2.02) 0.798
	V	0.89(0.46,1.71) 0.729	1.11(0.54,2.28) 0.784	0.79(0.28,2.26) 0.662
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.02) 0.005**	1.02(1.01,1.03) 0.001**	1.02(1.01,1.04) 0.000**
	V	1.00(1.00,1.01) 0.108	1.01(1.00,1.01) 0.060	1.01(1.00,1.02) 0.003**
Nombre de Strahler	A	1.05(0.79,1.40) 0.747	1.20(0.86,1.68) 0.274	1.08(0.70,1.66) 0.743
	V	1.01(0.77,1.33) 0.944	0.94(0.64,1.37) 0.735	0.94(0.56,1.58) 0.811

TABLEAU B.33 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de bifurcations et infractus du myocarde avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(0.99,1.00) 0.678	1.00(1.00,1.00) 0.835	1.00(1.00,1.01) 0.179
	V	1.00(1.00,1.01) 0.370	1.00(1.00,1.00) 0.831	1.00(1.00,1.00) 0.697
Ratio d'asymétrie	A	0.85(0.54,1.35) 0.497	0.96(0.71,1.29) 0.767	0.94(0.82,1.06) 0.306
	V	1.04(0.74,1.45) 0.815	1.08(0.85,1.38) 0.520	1.01(0.89,1.15) 0.857
Angle d'asymétrie	A	1.00(0.99,1.01) 0.765	1.00(0.99,1.01) 0.906	1.00(1.00,1.01) 0.030**
	V	1.01(1.00,1.01) 0.110	1.00(1.00,1.01) 0.463	1.00(1.00,1.00) 0.867
Coefficient de bifurcations	A	0.93(0.79,1.09) 0.383	0.98(0.88,1.09) 0.732	0.93(0.85,1.01) 0.081
	V	1.01(0.92,1.10) 0.882	1.00(0.94,1.06) 0.973	1.00(0.99,1.01) 0.856
Ratio de superficie	A	1.00(0.99,1.01) 0.869	1.00(1.00,1.01) 0.226	1.00(1.00,1.01) 0.434
	V	1.00(1.00,1.01) 0.127	1.00(1.00,1.01) 0.274	1.00(1.00,1.00) 0.438
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.70(0.37,1.31) 0.263	0.83(0.53,1.30) 0.417	0.63(0.44,0.89) 0.009**
	V	1.17(0.67,2.02) 0.582	1.04(0.75,1.45) 0.819	1.00(0.91,1.10) 0.934
Rapport d'optimalité	A	1.00(0.99,1.01) 0.777	1.00(1.00,1.01) 0.245	1.00(1.00,1.01) 0.630
	V	1.00(1.00,1.01) 0.230	1.00(1.00,1.01) 0.342	1.00(1.00,1.00) 0.545
Nombre de Strahler	A	0.91(0.75,1.11) 0.343	0.96(0.84,1.10) 0.535	1.15(0.86,1.55) 0.342
	V	1.10(0.90,1.33) 0.348	1.01(0.92,1.11) 0.854	0.96(0.79,1.16) 0.645

Angine

TABLEAU B.34 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et angine avec la méthode d'agrégation combinée pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Combinée pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.08(1.00,1.16) 0.045501**	1.15(1.04,1.27) 0.005756**	1.06(1.02,1.10) 0.004340**
	V	1.06(1.01,1.12) 0.025929**	1.06(0.98,1.14) 0.164516	1.00(0.99,1.01) 0.929590
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.762489	1.00(1.00,1.00) 0.675385	1.00(1.00,1.00) 0.499259
	V	1.00(1.00,1.00) 0.836746	1.00(1.00,1.00) 0.508603	1.00(1.00,1.00) 0.358947
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.620123	1.00(1.00,1.00) 0.538627	1.00(1.00,1.00) 0.445170
	V	1.00(1.00,1.00) 0.821539	1.00(1.00,1.00) 0.862584	1.00(1.00,1.00) 0.340401
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.211018	0.99(0.99,1.00) 0.063832	1.00(1.00,1.00) 0.150827
	V	0.99(0.98,1.00) 0.050897	1.00(0.99,1.01) 0.921222	1.00(0.99,1.00) 0.512252
Nombre de Strahler	A	1.05(0.88,1.27) 0.586956	0.99(0.74,1.32) 0.947741	1.06(0.92,1.22) 0.436547
	V	1.12(0.94,1.33) 0.203025	0.92(0.69,1.22) 0.543690	1.00(0.99,1.01) 0.891206
Tortuosité de Grisan	A	0.96(0.85,1.09) 0.555814	0.92(0.80,1.07) 0.301586	0.99(0.92,1.06) 0.712951
	V	0.92(0.81,1.06) 0.264671	1.09(0.91,1.30) 0.367501	1.00(0.96,1.04) 0.886413
Tortuosité de Grisan (spline)	A	0.95(0.77,1.18) 0.662143	0.88(0.66,1.19) 0.412077	0.86(0.64,1.16) 0.321421
	V	1.09(0.94,1.27) 0.241310	1.12(0.92,1.35) 0.253455	1.00(0.93,1.07) 0.904518
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.99,1.01) 0.893994	1.00(0.98,1.01) 0.917215	1.00(1.00,1.00) 0.617568
	V	1.00(0.99,1.01) 0.990524	1.00(0.99,1.02) 0.620674	1.00(0.99,1.00) 0.114051
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.99,1.01) 0.907700	1.00(0.99,1.01) 0.662227	1.00(1.00,1.00) 0.589695
	V	1.00(0.99,1.01) 0.941698	1.00(1.00,1.00) 0.805968	1.00(1.00,1.00) 0.846526
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.96,1.04) 0.853087	0.99(0.95,1.03) 0.538285	1.00(0.98,1.03) 0.971159
	V	1.00(0.96,1.04) 0.940935	1.05(0.99,1.11) 0.104007	1.00(1.00,1.00) 0.882399

TABLEAU B.35 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et angine avec la méthode d'agrégation arc pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.06(0.98,1.14) 0.129481	1.18(1.06,1.32) 0.003777**	1.35(1.16,1.56) 0.000087**
	V	1.04(0.98,1.10) 0.158885	1.03(0.94,1.12) 0.587354	1.11(0.97,1.26) 0.118222
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.805940	1.00(1.00,1.00) 0.706161	1.00(1.00,1.00) 0.138380
	V	1.00(1.00,1.00) 0.487902	1.00(1.00,1.00) 0.329666	1.00(1.00,1.00) 0.858837
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.700745	1.00(1.00,1.00) 0.587964	1.00(1.00,1.00) 0.120545
	V	1.00(1.00,1.00) 0.457149	1.00(1.00,1.00) 0.866562	1.00(1.00,1.00) 0.715664
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.410053	0.99(0.99,1.00) 0.052862	0.99(0.98,1.00) 0.001401**
	V	0.99(0.99,1.00) 0.080539	1.00(0.99,1.01) 0.519967	1.00(0.99,1.01) 0.709720
Nombre de Strahler	A	1.02(0.83,1.26) 0.851879	1.05(0.73,1.50) 0.808560	1.19(0.63,2.24) 0.599840
	V	1.15(0.93,1.42) 0.194277	0.73(0.48,1.11) 0.144429	0.55(0.27,1.14) 0.109865
Tortuosité de Grisan	A	0.98(0.87,1.10) 0.737331	0.92(0.80,1.06) 0.263045	0.86(0.73,1.01) 0.073715
	V	0.91(0.81,1.03) 0.151101	1.14(0.96,1.34) 0.130424	1.03(0.80,1.32) 0.845339
Tortuosité de Grisan (spline)	A	0.97(0.80,1.18) 0.751628	0.87(0.67,1.14) 0.310145	0.74(0.51,1.06) 0.103096
	V	1.09(0.98,1.21) 0.122158	1.09(0.91,1.30) 0.367856	1.24(0.89,1.73) 0.209226
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.99,1.01) 0.870699	1.00(0.98,1.01) 0.716933	1.00(0.98,1.02) 0.957182
	V	1.00(0.99,1.01) 0.930470	1.01(1.00,1.03) 0.138731	0.99(0.97,1.02) 0.569981
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.99,1.01) 0.901482	1.00(0.98,1.01) 0.633149	1.00(0.99,1.01) 0.830395
	V	1.00(0.99,1.01) 0.947699	1.00(1.00,1.00) 0.804217	0.99(0.97,1.01) 0.364337
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.96,1.04) 0.990817	0.98(0.94,1.02) 0.386014	0.98(0.93,1.03) 0.415027
	V	1.00(0.97,1.04) 0.934181	1.06(1.01,1.11) 0.021218**	1.07(1.00,1.14) 0.052286

TABLEAU B.36 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et angine avec la méthode d'agrégation calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.09(1.01,1.17) 0.028222**	1.19(1.07,1.32) 0.000845**	1.28(1.13,1.45) 0.000120**
	V	1.04(0.98,1.10) 0.178546	1.05(0.97,1.14) 0.200894	1.10(0.99,1.23) 0.064043
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.680552	1.00(1.00,1.00) 0.211943	1.00(1.00,1.00) 0.311658
	V	1.00(1.00,1.00) 0.898522	1.00(1.00,1.00) 0.342986	1.00(1.00,1.01) 0.460165
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.638072	1.00(1.00,1.00) 0.186334	1.00(1.00,1.00) 0.246256
	V	1.00(1.00,1.00) 0.867989	1.00(1.00,1.00) 0.926360	1.00(1.00,1.00) 0.700658
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.180687	0.99(0.98,1.00) 0.009982**	0.98(0.97,0.99) 0.004600**
	V	1.00(0.99,1.00) 0.263989	1.00(0.99,1.02) 0.519340	1.00(0.98,1.02) 0.881853
Nombre de Strahler	A	1.06(0.86,1.30) 0.568486	1.05(0.75,1.47) 0.792176	1.29(0.73,2.28) 0.387197
	V	1.08(0.88,1.31) 0.463391	0.81(0.57,1.14) 0.222738	0.80(0.47,1.37) 0.413857
Tortuosité de Grisan	A	0.98(0.85,1.13) 0.785706	0.85(0.70,1.04) 0.109798	0.77(0.58,1.03) 0.075992
	V	0.93(0.79,1.11) 0.423605	1.20(0.93,1.55) 0.166950	1.05(0.67,1.64) 0.846742
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.04(0.93,1.16) 0.520876	0.97(0.73,1.29) 0.814164	0.81(0.49,1.34) 0.412523
	V	1.13(0.97,1.31) 0.122317	1.25(1.04,1.51) 0.017927**	1.16(0.97,1.39) 0.105387
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.98,1.02) 0.944099	0.99(0.97,1.02) 0.622502	1.00(0.97,1.03) 0.846489
	V	1.00(0.98,1.02) 0.978930	1.03(1.00,1.06) 0.065259	1.00(0.95,1.05) 0.947674
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(1.00,1.02) 0.118451	1.00(0.99,1.01) 0.845542	1.00(0.99,1.01) 0.846891
	V	1.00(0.98,1.01) 0.932721	1.00(0.99,1.00) 0.837348	0.97(0.92,1.01) 0.123606
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.96,1.04) 0.960008	0.97(0.92,1.02) 0.284979	0.99(0.93,1.05) 0.644616
	V	1.01(0.96,1.06) 0.752560	1.08(1.01,1.15) 0.035059**	1.09(0.99,1.20) 0.074190

TABLEAU B.37 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et angine avec la méthode d'agrégation arc-calibre pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Arc-calibre pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.08(1.00,1.16) 0.045252**	1.18(1.06,1.31) 0.001867**	1.32(1.16,1.51) 0.000026**
	V	1.06(1.00,1.11) 0.037802**	1.04(0.96,1.13) 0.319863	1.11(0.99,1.23) 0.067406
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.771194	1.00(1.00,1.00) 0.818564	1.00(1.00,1.00) 0.233359
	V	1.00(1.00,1.00) 0.929635	1.00(1.00,1.00) 0.382612	1.00(1.00,1.00) 0.972819
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.643346	1.00(1.00,1.00) 0.665560	1.00(1.00,1.00) 0.193170
	V	1.00(1.00,1.00) 0.907666	1.00(1.00,1.00) 0.880181	1.00(1.00,1.00) 0.697443
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.215251	0.99(0.99,1.00) 0.071938	0.99(0.98,1.00) 0.002983**
	V	0.99(0.99,1.00) 0.100090	1.00(0.99,1.01) 0.528829	1.00(0.98,1.01) 0.513469
Nombre de Strahler	A	1.06(0.88,1.28) 0.511682	1.03(0.76,1.39) 0.863385	1.07(0.66,1.73) 0.795956
	V	1.12(0.94,1.33) 0.222377	0.79(0.58,1.08) 0.146503	0.71(0.43,1.17) 0.176249
Tortuosité de Grisan	A	0.96(0.85,1.08) 0.493538	0.93(0.80,1.07) 0.288379	0.87(0.74,1.03) 0.106248
	V	0.94(0.82,1.07) 0.345742	1.15(0.96,1.39) 0.123793	0.98(0.75,1.28) 0.859017
Tortuosité de Grisan (spline)	A	0.96(0.78,1.18) 0.705976	0.89(0.68,1.18) 0.425536	0.77(0.53,1.12) 0.169765
	V	1.10(0.96,1.26) 0.183821	1.12(0.93,1.36) 0.223905	1.31(0.91,1.89) 0.143895
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.99,1.01) 0.834391	1.00(0.98,1.02) 0.910622	1.00(0.99,1.02) 0.801160
	V	1.00(0.99,1.01) 0.869423	1.01(0.99,1.03) 0.297918	0.99(0.97,1.01) 0.559865
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.99,1.01) 0.867225	1.00(0.99,1.01) 0.668202	1.00(0.99,1.01) 0.857469
	V	1.00(0.99,1.01) 0.832009	1.00(1.00,1.00) 0.818768	0.99(0.97,1.01) 0.353897
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.96,1.04) 0.962984	0.99(0.95,1.03) 0.481659	0.99(0.94,1.04) 0.617937
	V	1.00(0.96,1.05) 0.832308	1.07(1.01,1.13) 0.015890**	1.07(1.00,1.15) 0.064911

TABLEAU B.38 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de branches et angine avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Moyenne		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.05(0.98,1.14) 0.180326	1.17(1.05,1.32) 0.005946**	1.25(1.08,1.45) 0.003222**
	V	1.00(0.95,1.07) 0.875516	1.04(0.95,1.14) 0.440253	1.12(0.98,1.28) 0.090630
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.596478	1.00(1.00,1.00) 0.192091	1.00(1.00,1.00) 0.166000
	V	1.00(1.00,1.00) 0.363166	1.00(1.00,1.00) 0.226157	1.00(1.00,1.01) 0.336414
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.564342	1.00(1.00,1.00) 0.176206	1.00(0.99,1.00) 0.144098
	V	1.00(1.00,1.00) 0.336047	1.00(1.00,1.00) 0.932498	1.00(1.00,1.00) 0.768222
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.305325	0.99(0.98,1.00) 0.012005**	0.98(0.97,0.99) 0.003797**
	V	1.00(0.99,1.00) 0.249996	1.01(1.00,1.02) 0.250665	1.00(0.98,1.02) 0.790994
Nombre de Strahler	A	0.99(0.78,1.25) 0.931292	1.04(0.67,1.61) 0.872969	1.41(0.60,3.29) 0.428298
	V	1.06(0.82,1.36) 0.676690	0.69(0.42,1.16) 0.164299	0.70(0.29,1.70) 0.431554
Tortuosité de Grisan	A	1.01(0.88,1.15) 0.914024	0.85(0.70,1.03) 0.100566	0.77(0.57,1.03) 0.074591
	V	0.90(0.77,1.05) 0.177891	1.25(0.98,1.58) 0.070575	1.21(0.79,1.87) 0.378919
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.05(0.93,1.18) 0.428031	0.95(0.73,1.25) 0.731034	0.78(0.49,1.24) 0.294974
	V	1.07(0.97,1.18) 0.178102	1.17(0.99,1.39) 0.066208	1.26(0.90,1.76) 0.171232
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.98,1.02) 0.838074	0.99(0.96,1.02) 0.476722	0.99(0.96,1.03) 0.610207
	V	1.00(0.98,1.02) 0.807360	1.04(1.01,1.08) 0.007364**	1.00(0.95,1.06) 0.898534
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.01(0.99,1.02) 0.280278	1.00(0.99,1.01) 0.698622	1.00(0.99,1.01) 0.843623
	V	1.00(0.98,1.02) 0.974701	1.00(0.99,1.00) 0.847687	0.97(0.93,1.02) 0.271309
Tortuosité de Trucco	A	1.00(0.95,1.04) 0.869122	0.97(0.92,1.02) 0.245255	0.97(0.91,1.04) 0.440916
	V	1.01(0.96,1.06) 0.707885	1.08(1.02,1.15) 0.011406**	1.10(1.01,1.20) 0.034429**

TABLEAU B.39 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens de branches et angine avec la méthode d'agrégation médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Médiane		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.05(0.98,1.12) 0.136031	1.13(1.04,1.24) 0.004275**	1.17(1.04,1.32) 0.009804**
	V	0.99(0.95,1.04) 0.673270	1.01(0.95,1.08) 0.691619	1.07(0.97,1.19) 0.191122
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.388595	1.00(1.00,1.00) 0.180095	1.00(1.00,1.00) 0.655543
	V	1.00(1.00,1.00) 0.063395	1.00(1.00,1.00) 0.333964	1.00(1.00,1.01) 0.241059
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.488247	1.00(1.00,1.00) 0.229921	1.00(1.00,1.00) 0.698299
	V	1.00(1.00,1.00) 0.076833	1.00(1.00,1.00) 0.349337	1.00(1.00,1.01) 0.600953
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.188217	0.99(0.98,1.00) 0.009009**	0.99(0.98,1.00) 0.049770**
	V	1.00(0.99,1.00) 0.594181	1.01(1.00,1.02) 0.219072	1.00(0.98,1.02) 0.695122
Nombre de Strahler	A	0.99(0.84,1.15) 0.856842	1.10(0.89,1.37) 0.364825	
	V	1.03(0.87,1.22) 0.734364	0.80(0.55,1.16) 0.239689	
Tortuosité de Grisan	A	0.97(0.85,1.11) 0.671229	0.85(0.70,1.04) 0.108783	0.86(0.62,1.19) 0.360389
	V	0.95(0.81,1.10) 0.489775	1.18(0.92,1.52) 0.193727	1.33(0.83,2.14) 0.232886
Tortuosité de Grisan (spline)	A	0.89(0.53,1.49) 0.667613	0.42(0.10,1.84) 0.249976	0.14(0.01,2.44) 0.178975
	V	0.93(0.34,2.55) 0.890241	4.93(1.46,16.62) 0.010084**	89.18(2.05,3885.75) 0.019708**
Tortuosité de Hart	A	0.99(0.97,1.02) 0.663497	0.97(0.93,1.01) 0.146763	0.98(0.92,1.05) 0.551322
	V	1.01(0.99,1.04) 0.339539	1.08(1.03,1.14) 0.002119**	1.15(1.00,1.31) 0.049449**
Tortuosité de Hart (spline)	A	0.99(0.96,1.01) 0.329595	0.99(0.93,1.04) 0.617729	0.99(0.89,1.10) 0.878966
	V	1.00(0.98,1.03) 0.790386	1.09(1.01,1.18) 0.030886**	0.99(0.77,1.25) 0.904606
Tortuosité de Trucco	A	0.98(0.94,1.03) 0.433224	0.98(0.93,1.03) 0.344843	0.99(0.93,1.05) 0.697184
	V	1.02(0.98,1.07) 0.305319	1.09(1.02,1.16) 0.009909**	1.10(1.00,1.21) 0.058475

TABLEAU B.40 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de branches et angine avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseau	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		Standard	Étendue	Complète
Calibre moyen	A	1.05(0.97,1.13) 0.205350	1.13(1.01,1.26) 0.030699**	1.00(1.00,1.01) 0.258471
	V	1.01(0.95,1.07) 0.823500	1.03(0.94,1.12) 0.536364	1.00(0.99,1.01) 0.843354
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.579639	1.00(1.00,1.00) 0.171590	1.00(1.00,1.00) 0.061354
	V	1.00(1.00,1.00) 0.299359	1.00(1.00,1.00) 0.465802	1.00(1.00,1.00) 0.762060
Longueur de spline	A	1.00(1.00,1.00) 0.528546	1.00(1.00,1.00) 0.152414	1.00(1.00,1.00) 0.059529
	V	1.00(1.00,1.00) 0.279265	1.00(1.00,1.00) 0.904401	1.00(1.00,1.00) 0.784562
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.00) 0.305452	0.99(0.98,1.00) 0.025747**	1.00(1.00,1.00) 0.038899**
	V	0.99(0.99,1.00) 0.169139	1.00(0.99,1.01) 0.673987	1.00(1.00,1.00) 0.769038
Nombre de Strahler	A	0.98(0.77,1.23) 0.841333	0.91(0.61,1.37) 0.661741	1.02(1.00,1.04) 0.058700
	V	1.06(0.83,1.36) 0.616035	0.83(0.52,1.31) 0.415391	1.00(0.99,1.01) 0.927704
Tortuosité de Grisan	A	1.01(0.88,1.16) 0.858550	0.89(0.74,1.08) 0.251375	0.98(0.96,1.00) 0.026311**
	V	0.88(0.76,1.03) 0.119292	1.11(0.89,1.40) 0.344415	1.00(0.98,1.03) 0.711412
Tortuosité de Grisan (spline)	A	1.04(0.92,1.17) 0.569997	0.98(0.74,1.28) 0.864194	0.85(0.73,0.99) 0.039769**
	V	1.08(0.96,1.20) 0.186880	1.17(0.99,1.38) 0.067052	0.99(0.96,1.03) 0.773489
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.98,1.02) 0.790831	0.99(0.96,1.02) 0.528175	1.00(1.00,1.00) 0.084364
	V	1.00(0.98,1.02) 0.999131	1.02(0.99,1.05) 0.152340	1.00(1.00,1.00) 0.877135
Tortuosité de Hart (spline)	A	1.00(0.99,1.02) 0.629345	1.00(0.99,1.01) 0.709529	1.00(1.00,1.00) 0.783312
	V	1.00(0.98,1.02) 0.848864	1.00(0.99,1.01) 0.815824	1.00(1.00,1.00) 0.926778
Tortuosité de Trucco	A	0.99(0.95,1.04) 0.784865	0.98(0.93,1.03) 0.345343	0.99(0.98,1.00) 0.026746**
	V	1.00(0.96,1.05) 0.961737	1.05(0.99,1.12) 0.090043	1.00(1.00,1.01) 0.426561

TABLEAU B.41 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.165	1.00(1.00,1.01) 0.515	1.01(1.00,1.02) 0.175
	V	1.00(0.99,1.00) 0.584	1.00(0.99,1.01) 0.904	0.99(0.98,1.01) 0.253
Ratio d'asymétrie	A	0.96(0.83,1.12) 0.625	0.91(0.74,1.12) 0.388	0.75(0.51,1.11) 0.147
	V	1.04(0.98,1.11) 0.226	1.06(0.92,1.22) 0.426	0.89(0.57,1.38) 0.599
Angle d'asymétrie	A	1.00(1.00,1.01) 0.273	1.00(1.00,1.01) 0.238	1.01(1.00,1.01) 0.159
	V	1.00(1.00,1.00) 0.979	1.00(0.99,1.01) 0.935	1.00(0.99,1.01) 0.596
Coefficient de bifurcations	A	0.97(0.88,1.07) 0.567	0.94(0.81,1.09) 0.432	0.82(0.65,1.04) 0.102
	V	0.94(0.84,1.06) 0.315	1.04(0.89,1.20) 0.625	0.85(0.60,1.21) 0.361
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.017**	1.01(1.00,1.01) 0.001**	1.01(1.00,1.02) 0.006**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.357	1.00(1.00,1.00) 0.501	1.00(1.00,1.01) 0.228
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.82(0.54,1.27) 0.379	0.95(0.50,1.81) 0.872	0.66(0.25,1.74) 0.398
	V	0.84(0.52,1.35) 0.472	0.74(0.33,1.67) 0.474	0.49(0.12,2.03) 0.325
Rapport d'optimalité	A	1.01(1.00,1.01) 0.023**	1.01(1.00,1.02) 0.001**	1.01(1.00,1.02) 0.005**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.465	1.00(1.00,1.01) 0.334	1.00(1.00,1.01) 0.179
Nombre de Strahler	A	0.92(0.74,1.14) 0.445	1.08(0.79,1.47) 0.645	1.05(0.58,1.90) 0.870
	V	0.80(0.65,0.99) 0.041**	0.85(0.62,1.15) 0.287	0.78(0.46,1.31) 0.345

TABLEAU B.42 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par médiane. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Médiane		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.311	1.00(0.99,1.01) 0.781	1.01(1.00,1.02) 0.046**
	V	1.00(0.99,1.00) 0.665	1.00(0.99,1.01) 0.742	0.99(0.98,1.00) 0.137
Ratio d'asymétrie	A	1.00(0.88,1.12) 0.953	0.70(0.49,0.99) 0.044**	0.48(0.27,0.86) 0.014**
	V	1.04(0.98,1.10) 0.241	1.11(0.80,1.53) 0.532	1.30(0.65,2.61) 0.460
Angle d'asymétrie	A	1.00(1.00,1.00) 0.670	1.00(1.00,1.01) 0.832	1.00(0.99,1.01) 0.908
	V	1.00(1.00,1.00) 0.901	1.00(0.99,1.00) 0.628	1.00(0.99,1.01) 0.514
Coefficient de bifurcations	A	0.99(0.90,1.08) 0.818	1.02(0.87,1.18) 0.824	0.90(0.68,1.19) 0.472
	V	0.95(0.84,1.07) 0.383	0.96(0.76,1.21) 0.749	0.91(0.58,1.42) 0.666
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.023**	1.01(1.00,1.01) 0.001**	1.01(1.00,1.02) 0.005**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.329	1.00(1.00,1.00) 0.828	1.00(1.00,1.01) 0.865
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.82(0.53,1.25) 0.352	0.91(0.49,1.71) 0.781	0.79(0.29,2.10) 0.631
	V	0.90(0.56,1.43) 0.653	0.55(0.25,1.23) 0.146	0.73(0.19,2.89) 0.655
Rapport d'optimalité	A	1.00(1.00,1.01) 0.050**	1.01(1.00,1.01) 0.001**	1.01(1.00,1.02) 0.009**
	V	1.00(1.00,1.00) 0.384	1.00(1.00,1.00) 0.734	1.00(1.00,1.01) 0.483
Nombre de Strahler	A	0.91(0.75,1.10) 0.341	0.96(0.78,1.19) 0.730	1.02(0.38,2.73) 0.973
	V	0.84(0.70,1.00) 0.046**	0.98(0.83,1.16) 0.815	1.11(0.79,1.55) 0.546

TABLEAU B.43 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par écart-type. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Écart-type		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(0.99,1.01) 0.806	1.00(0.99,1.01) 0.983	1.00(0.99,1.01) 0.702
	V	1.00(0.99,1.00) 0.269	1.00(0.99,1.01) 0.790	1.00(0.99,1.02) 0.902
Ratio d'asymétrie	A	0.94(0.77,1.16) 0.579	1.00(0.89,1.13) 0.989	0.97(0.84,1.13) 0.730
	V	1.03(0.97,1.09) 0.340	1.02(0.94,1.11) 0.604	0.96(0.81,1.15) 0.677
Angle d'asymétrie	A	1.00(1.00,1.01) 0.187	1.01(1.00,1.01) 0.077	1.00(0.99,1.01) 0.452
	V	1.00(0.99,1.01) 0.826	1.01(1.00,1.01) 0.163	1.01(1.00,1.03) 0.052
Coefficient de bifurcations	A	0.93(0.81,1.08) 0.339	0.97(0.87,1.08) 0.566	1.00(0.91,1.10) 0.960
	V	0.94(0.81,1.09) 0.412	1.02(0.94,1.10) 0.664	0.96(0.84,1.10) 0.530
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.402	1.01(1.00,1.01) 0.148	1.02(1.01,1.03) 0.002**
	V	1.00(1.00,1.01) 0.497	1.00(1.00,1.01) 0.610	1.01(1.00,1.02) 0.094
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.47(0.22,0.98) 0.044**	0.67(0.32,1.40) 0.292	0.67(0.28,1.64) 0.383
	V	1.07(0.56,2.05) 0.834	1.50(0.75,3.02) 0.253	0.69(0.22,2.11) 0.510
Rapport d'optimalité	A	1.00(1.00,1.01) 0.319	1.01(1.00,1.02) 0.021**	1.03(1.02,1.05) 0.000**
	V	1.00(1.00,1.01) 0.126	1.00(1.00,1.01) 0.208	1.01(1.00,1.02) 0.054
Nombre de Strahler	A	1.05(0.78,1.41) 0.763	1.15(0.81,1.63) 0.430	1.16(0.73,1.85) 0.517
	V	0.87(0.65,1.17) 0.348	0.89(0.59,1.32) 0.553	0.79(0.46,1.35) 0.385

TABLEAU B.44 Associations transversales entre biomarqueurs rétiniens de bifurcations et angine avec la méthode d'agrégation par distance au disque optique pondérée. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation	Vaisseaux	Distance au disque optique pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.375	1.00(1.00,1.00) 0.270	1.00(1.00,1.01) 0.039**
	V	1.00(1.00,1.01) 0.623	1.00(1.00,1.00) 0.971	1.00(1.00,1.00) 0.704
Ratio d'asymétrie	A	1.20(0.85,1.67) 0.297	1.15(0.89,1.48) 0.289	1.03(0.86,1.23) 0.774
	V	1.17(0.93,1.46) 0.185	1.10(0.85,1.41) 0.485	0.99(0.90,1.10) 0.877
Angle d'asymétrie	A	1.00(0.99,1.01) 0.550	1.00(1.00,1.01) 0.265	1.00(1.00,1.01) 0.350
	V	1.00(0.99,1.01) 0.485	1.00(1.00,1.01) 0.919	1.00(1.00,1.00) 0.719
Coefficient de bifurcations	A	1.01(0.87,1.17) 0.945	1.02(0.92,1.13) 0.687	1.03(0.96,1.11) 0.413
	V	1.01(0.91,1.11) 0.911	1.00(0.93,1.07) 0.975	1.00(0.99,1.01) 0.950
Ratio de superficie	A	1.00(1.00,1.01) 0.399	1.01(1.00,1.01) 0.024**	1.00(1.00,1.01) 0.028**
	V	1.00(0.99,1.01) 0.841	1.00(1.00,1.00) 0.879	1.00(1.00,1.00) 0.527
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	1.04(0.56,1.91) 0.912	1.14(0.77,1.71) 0.513	1.03(0.68,1.54) 0.901
	V	1.26(0.72,2.20) 0.425	1.03(0.72,1.46) 0.878	0.99(0.90,1.10) 0.905
Rapport d'optimalité	A	1.00(1.00,1.01) 0.327	1.01(1.00,1.01) 0.020**	1.00(1.00,1.01) 0.009**
	V	1.00(0.99,1.01) 0.854	1.00(1.00,1.01) 0.825	1.00(1.00,1.00) 0.527
Nombre de Strahler	A	1.03(0.86,1.23) 0.758	1.05(0.93,1.18) 0.432	1.26(0.93,1.69) 0.138
	V	1.05(0.86,1.29) 0.620	1.00(0.92,1.09) 0.981	0.97(0.80,1.18) 0.792

ANNEXE C ASSOCIATIONS TRANSVERSALES ENTRE BIOMARQUEURS ET PATHOLOGIES VASCULAIRES

Les tableaux suivants présentent les résultats des études d'associations transversales entre les biomarqueurs réiniens extraits des participants de CLSA et les pathologies vasculaires . Les modèles de régression logistique varient leur zone de calcul (Standard, Étendue ou Complète) ainsi que les méthodes d'agrégations. Ils sont également ajustés pour les facteurs confondants. Les résultats présentent les rapports de cote, intervalles de confiance et p-valeurs. Comme expliqué lors de la méthodologie, ces modèles n'incluent que les biomarqueurs ayant passé un processus de sélection, les cellules vides représentent donc les biomarqueurs non-inclus.

AVC

TABLEAU C.1 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Arc pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A			
	V			
Longueur	A		1.00(1.00,1.00) 0.989462	
	V			
Ratio longueur-diamètre	A		1.01(0.99,1.02) 0.440622	
	V			
Tortuosité de Grisan	A			
	V		1.08(0.77,1.52) 0.658031	1.02(0.62,1.70) 0.924376
Tortuosité de Hart	A			
	V			
Tortuosité de Trucco	A			
	V	1.06(0.99,1.13) 0.104706	1.06(0.96,1.17) 0.265367	1.10(0.96,1.26) 0.154421
Angle de bifurcation	A			
	V			
Ratio dasymétrie	A		1.10(0.96,1.25) 0.186100	
	V	1.08(0.99,1.18) 0.086281		
Angle dasymétrie	A		0.99(0.98,1.00) 0.126636	
	V			1.01(0.99,1.02) 0.443572
Coefficient de bifurcations	A			
	V	1.08(0.95,1.23) 0.263193		
Ratio de superficie	A			
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V	1.00(0.37,2.75) 0.992404		2.83(0.36,21.99) 0.321088
Rapport doptimalité	A			
	V			
Nombre de Strahler	A			0.45(0.17,1.23) 0.121088
	V			

TABLEAU C.2 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A			
	V			
Longueur	A		1.00(0.99,1.01) 0.846814	
	V			
Ratio longueur-diamètre	A		1.01(0.98,1.03) 0.625049	
	V			
Tortuosité de Grisan	A			
	V	1.06(0.75,1.51) 0.737089	1.20(0.80,1.81) 0.377076	1.19(0.52,2.72) 0.685213
Tortuosité de Hart	A			
	V	1.02(0.97,1.06) 0.456572		
Tortuosité de Trucco	A			
	V	1.04(0.93,1.16) 0.532928		1.10(0.93,1.30) 0.278179
Angle de bifurcation	A			
	V			
Ratio dasymétrie	A		1.10(0.96,1.25) 0.188030	
	V	1.08(0.99,1.18) 0.084493		
Angle dasymétrie	A		0.99(0.98,1.00) 0.168415	
	V			1.01(0.99,1.03) 0.373303
Coefficient de bifurcations	A			
	V	1.07(0.94,1.22) 0.323446		
Ratio de superficie	A			
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V	1.02(0.37,2.80) 0.965210		2.74(0.36,20.93) 0.331063
Rapport doptimalité	A			
	V			
Nombre de Strahler	A			0.48(0.18,1.31) 0.153914
	V			

TABLEAU C.3 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et incidents d'AVC avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Distance au DO pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A			
	V			
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.835611	1.00(0.99,1.01) 0.859296	
	V			
Ratio longueur-diamètre	A	1.01(0.99,1.02) 0.365396	1.01(0.99,1.04) 0.385468	
	V			
Tortuosité de Grisan	A			
	V	1.11(0.83,1.49) 0.488697		
Tortuosité de Hart	A			
	V	1.01(0.98,1.04) 0.553064		
Tortuosité de Trucco	A			
	V			
Angle de bifurcation	A		1.01(0.98,1.03) 0.648354	
	V			
Ratio dasymétrie	A		0.54(0.19,1.58) 0.264282	
	V			1.20(1.00,1.43) 0.048284**
Angle dasymétrie	A	0.99(0.97,1.01) 0.262725	0.98(0.96,1.01) 0.127361	
	V			
Coefficient de bifurcations	A			
	V			
Ratio de superficie	A			
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A		1.28(0.16,10.27) 0.814683	
	V			
Rapport doptimalité	A			
	V			
Nombre de Strahler	A		0.94(0.41,2.18) 0.889467	
	V			0.94(0.71,1.25) 0.685112

AIT

TABLEAU C.4 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Arc pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A	1.08(0.93,1.25) 0.302705	0.98(0.80,1.20) 0.821017	1.29(0.65,2.54) 0.468088
	V		0.89(0.70,1.14) 0.366139	
Longueur	A			1.00(0.99,1.01) 0.576903
	V		1.00(1.00,1.01) 0.401867	1.00(0.99,1.00) 0.380832
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.01) 0.654499		1.01(0.97,1.05) 0.697870
	V		0.97(0.95,1.00) 0.095018	1.00(0.97,1.03) 0.899479
Tortuosité de Grisan	A			1.00(0.72,1.40) 0.982633
	V		1.00(0.74,1.35) 0.993036	0.90(0.57,1.43) 0.664651
Tortuosité de Hart	A		0.98(0.96,1.01) 0.131333	0.98(0.95,1.01) 0.237169
	V			
Tortuosité de Trucco	A			0.99(0.92,1.08) 0.897847
	V			
Angle de bifurcation	A			
	V	0.99(0.99,1.00) 0.063316		
Ratio dasymétrie	A	0.77(0.54,1.09) 0.141255		
	V	1.06(0.98,1.15) 0.146784		
Angle dasymétrie	A	0.99(0.99,1.00) 0.073072		
	V	1.00(0.99,1.00) 0.726287	1.01(1.00,1.01) 0.194555	
Coefficient de bifurcations	A	0.93(0.75,1.15) 0.480393		
	V			
Ratio de superficie	A		1.01(0.99,1.04) 0.179113	1.00(0.96,1.03) 0.933181
	V			
Déviation de lexposant jonctionnel	A	0.72(0.33,1.56) 0.410619	0.34(0.14,0.79) 0.012615**	
	V			
Rapport doptimalité	A	1.00(0.99,1.01) 0.907650	0.99(0.97,1.02) 0.664967	1.00(0.96,1.05) 0.907713
	V			
Nombre de Strahler	A	1.29(0.93,1.77) 0.122156	1.14(0.76,1.70) 0.520904	
	V			

TABLEAU C.5 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A	1.07(0.94,1.22) 0.300114	0.92(0.72,1.18) 0.532161	1.21(0.74,1.98) 0.450986
	V			
Longueur	A			
	V	1.00(0.99,1.00) 0.430785	1.00(0.99,1.00) 0.807171	0.99(0.98,1.00) 0.251870
Ratio longueur-diamètre	A		1.00(0.99,1.01) 0.720155	1.00(0.99,1.02) 0.750247
	V	1.00(0.98,1.01) 0.764612	0.99(0.96,1.02) 0.465139	0.99(0.95,1.04) 0.806139
Tortuosité de Grisan	A			
	V		0.89(0.55,1.45) 0.637930	0.95(0.42,2.14) 0.896770
Tortuosité de Hart	A			0.96(0.92,1.01) 0.106781
	V		1.05(1.01,1.10) 0.019748**	
Tortuosité de Trucco	A			
	V			
Angle de bifurcation	A			
	V	0.99(0.99,1.00) 0.054891		
Ratio dasymétrie	A	0.77(0.54,1.09) 0.141320		
	V	1.06(0.98,1.15) 0.165526		
Angle dasymétrie	A	0.99(0.99,1.00) 0.068004		
	V	1.00(0.99,1.01) 0.723374	1.00(1.00,1.01) 0.317678	
Coefficient de bifurcations	A	0.92(0.74,1.15) 0.464511		
	V			
Ratio de superficie	A		1.01(0.99,1.03) 0.249478	1.00(0.97,1.03) 0.951911
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A	0.73(0.34,1.57) 0.418740	0.33(0.14,0.77) 0.010179**	
	V			
Rapport doptimalité	A	1.00(0.99,1.01) 0.946429	1.00(0.97,1.03) 0.894267	1.00(0.96,1.05) 0.937229
	V			
Nombre de Strahler	A	1.25(0.91,1.72) 0.172860	1.07(0.71,1.60) 0.758601	
	V			

TABLEAU C.6 Associations transversales entre biomarqueurs réiniens et incidents d'AIT avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Distance au DO pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A			1.01(0.99,1.02) 0.273768
	V			0.99(0.99,1.00) 0.081496
Longueur	A	1.00(1.00,1.00) 0.726232		1.00(1.00,1.00) 0.790339
	V	1.00(1.00,1.00) 0.257392	1.00(0.99,1.00) 0.455449	
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.01) 0.858048	1.00(0.99,1.01) 0.815892	1.00(0.98,1.01) 0.631588
	V	1.00(0.98,1.01) 0.455937	0.99(0.97,1.01) 0.323776	
Tortuosité de Grisan	A			0.99(0.91,1.08) 0.801711
	V		0.96(0.62,1.49) 0.851191	
Tortuosité de Hart	A			1.00(1.00,1.00) 0.946881
	V	1.03(1.01,1.05) 0.011977**	1.04(1.00,1.08) 0.027955**	
Tortuosité de Trucco	A			1.00(0.99,1.02) 0.854088
	V			
Angle de bifurcation	A			
	V			
Ratio dasymétrie	A			1.13(0.95,1.35) 0.177890
	V			1.12(0.96,1.32) 0.139677
Angle dasymétrie	A			
	V	0.99(0.98,1.00) 0.073743		
Coefficient de bifurcations	A			
	V			
Ratio de superficie	A	0.98(0.94,1.03) 0.479592	0.99(0.95,1.03) 0.495584	
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V			
Rapport doptimalité	A	1.03(0.97,1.08) 0.314372	1.02(0.98,1.07) 0.363469	1.00(1.00,1.01) 0.316979
	V			
Nombre de Strahler	A			1.20(0.83,1.74) 0.330989
	V			0.92(0.73,1.17) 0.506286

Infarctus du myocarde

TABLEAU C.7 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien et incidents d'infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Arc pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A	1.27(1.04,1.56) 0.020460**	1.13(0.94,1.36) 0.190980	1.84(1.03,3.28) 0.038057**
	V	1.03(0.89,1.19) 0.673561		0.86(0.64,1.15) 0.307090
Longueur	A	1.00(0.99,1.00) 0.029368**		1.00(0.99,1.00) 0.243683
	V	1.00(0.99,1.00) 0.498692	1.00(1.00,1.00) 0.205380	
Ratio longueur-diamètre	A	1.02(1.00,1.04) 0.101047	1.00(0.99,1.01) 0.464272	1.01(0.98,1.05) 0.506582
	V	1.00(0.98,1.02) 0.972605	1.00(0.99,1.02) 0.765220	
Tortuosité de Grisan	A	0.98(0.81,1.19) 0.851346	0.91(0.73,1.13) 0.395085	1.07(0.82,1.41) 0.605154
	V			
Tortuosité de Hart	A			
	V		1.01(0.98,1.04) 0.469795	1.01(0.99,1.03) 0.254029
Tortuosité de Trucco	A	1.04(0.99,1.09) 0.121647		
	V		1.04(0.97,1.10) 0.263447	1.04(0.96,1.12) 0.323800
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.257110	1.00(1.00,1.01) 0.457901	1.00(0.99,1.02) 0.512260
	V			0.98(0.97,1.00) 0.025165**
Ratio dasymétrie	A			
	V	0.89(0.67,1.17) 0.403475		
Angle dasymétrie	A		1.00(1.00,1.01) 0.417601	1.01(1.00,1.02) 0.164339
	V	1.00(1.00,1.01) 0.138126		
Coefficient de bifurcations	A			
	V			
Ratio de superficie	A	1.00(0.98,1.01) 0.428386	1.00(0.98,1.01) 0.617110	1.00(0.97,1.03) 0.819592
	V	1.00(1.00,1.00) 0.876204		1.03(0.99,1.06) 0.122132
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V			
Rapport doptimalité	A	1.01(0.99,1.02) 0.255246	1.01(0.99,1.03) 0.292694	0.99(0.95,1.03) 0.668759
	V			0.98(0.94,1.02) 0.310637
Nombre de Strahler	A			
	V			

TABLEAU C.8 Associations transversales entre biomarqueurs rétinien et incidents d'infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A	1.06(0.94,1.20) 0.343249	1.26(1.02,1.56) 0.031272	1.35(0.79,2.31) 0.265505
	V	1.06(0.93,1.21) 0.408472		0.83(0.56,1.24) 0.356867
Longueur	A			
	V			
Ratio longueur-diamètre	A	1.00(0.99,1.01) 0.968256	1.01(0.99,1.02) 0.485259	0.99(0.95,1.04) 0.797583
	V	1.00(0.98,1.02) 0.793952	1.01(0.99,1.03) 0.339515	
Tortuosité de Grisan	A	0.95(0.75,1.21) 0.677326	0.83(0.59,1.15) 0.261794	1.14(0.70,1.84) 0.601330
	V			
Tortuosité de Hart	A		1.02(0.97,1.07) 0.449718	1.02(0.98,1.06) 0.347653
	V		1.03(0.98,1.07) 0.211368	1.05(1.00,1.10) 0.043704**
Tortuosité de Trucco	A		0.98(0.90,1.08) 0.729192	
	V			
Angle de bifurcation	A	1.00(1.00,1.01) 0.214406	1.00(1.00,1.01) 0.560040	1.00(0.99,1.02) 0.464891
	V			0.98(0.97,1.00) 0.023470**
Ratio dasymétrie	A			
	V	0.88(0.67,1.17) 0.390826		
Angle dasymétrie	A		1.00(1.00,1.01) 0.419054	1.01(1.00,1.02) 0.225523
	V	1.00(1.00,1.01) 0.150855		
Coefficient de bifurcations	A			
	V			
Ratio de superficie	A	1.00(0.98,1.01) 0.462077	1.00(0.98,1.01) 0.637808	1.00(0.97,1.03) 0.880165
	V	1.00(1.00,1.00) 0.836451		1.03(1.00,1.06) 0.093480
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V			
Rapport doptimalité	A	1.01(0.99,1.02) 0.240520	1.01(0.98,1.03) 0.604698	0.99(0.95,1.04) 0.781119
	V			0.98(0.94,1.03) 0.403568
Nombre de Strahler	A			
	V			

TABLEAU C.9 Associations transversales entre biomarqueurs rétinéens et incidents d'infarctus du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Distance au DO pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A	1.09(1.00,1.18) 0.056492	1.21(1.05,1.41) 0.009382**	
	V			
Longueur	A			1.00(1.00,1.00) 0.592101
	V	1.00(1.00,1.00) 0.457750	1.00(0.99,1.00) 0.101288	
Ratio longueur-diamètre	A		1.01(0.99,1.02) 0.395457	1.00(0.99,1.01) 0.525773
	V	1.00(0.98,1.01) 0.514684	1.01(0.99,1.03) 0.583106	
Tortuosité de Grisan	A		0.87(0.64,1.17) 0.354165	0.97(0.90,1.05) 0.477002
	V	1.03(0.81,1.30) 0.806474	0.96(0.66,1.39) 0.810803	
Tortuosité de Hart	A	1.00(0.98,1.02) 0.734138	1.01(0.97,1.05) 0.555354	1.00(1.00,1.00) 0.915372
	V		1.03(0.99,1.07) 0.147568	
Tortuosité de Trucco	A	1.03(0.98,1.09) 0.256209	1.00(0.93,1.08) 0.946550	
	V			
Angle de bifurcation	A			1.00(1.00,1.01) 0.381585
	V			
Ratio dasymétrie	A			
	V			
Angle dasymétrie	A		1.00(0.99,1.01) 0.598748	1.00(1.00,1.01) 0.196111
	V	1.01(0.99,1.02) 0.378532		
Coefficient de bifurcations	A			1.07(0.99,1.15) 0.074883
	V			
Ratio de superficie	A		1.00(0.97,1.03) 0.915438	0.99(0.97,1.00) 0.139729
	V	1.00(0.99,1.01) 0.871901		1.00(1.00,1.00) 0.112559
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			0.75(0.49,1.14) 0.181713
	V			
Rapport doptimalité	A		1.00(0.97,1.04) 0.850122	1.02(1.00,1.04) 0.066686
	V			
Nombre de Strahler	A			1.15(0.82,1.61) 0.420764
	V			

Angine

TABLEAU C.10 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et angine avec la méthode d'agrégation pondérée par la longueur d'arc. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Arc pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A		1.06(0.89,1.25) 0.523903	1.32(0.95,1.81) 0.094845
	V			
Longueur	A			
	V			
Ratio longueur-diamètre	A			0.99(0.98,1.01) 0.372040
	V			
Tortuosité de Grisan	A			1.08(0.82,1.42) 0.600315
	V			
Tortuosité de Hart	A			
	V		1.01(0.98,1.03) 0.575037	
Tortuosité de Trucco	A			
	V		1.05(0.99,1.11) 0.116753	1.06(0.99,1.14) 0.108840
Angle de bifurcation	A			1.01(1.00,1.02) 0.145388
	V			
Ratio dasymétrie	A			0.78(0.50,1.22) 0.281036
	V		1.09(0.95,1.26) 0.220744	
Angle dasymétrie	A			
	V			
Coefficient de bifurcations	A			0.83(0.62,1.11) 0.215822
	V			
Ratio de superficie	A	1.00(0.99,1.01) 0.778338	1.00(0.99,1.02) 0.596418	0.99(0.95,1.02) 0.452628
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V			
Rapport doptimalité	A	1.00(0.99,1.02) 0.547737	1.00(0.98,1.03) 0.738244	1.01(0.97,1.06) 0.607585
	V			
Nombre de Strahler	A			
	V	0.84(0.66,1.07) 0.158122		

TABLEAU C.11 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et angine du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la moyenne. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Moyenne		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A		1.00(0.81,1.24) 0.976151	1.08(0.70,1.67) 0.719239
	V			
Longueur	A			
	V			1.00(1.00,1.01) 0.227336
Ratio longueur-diamètre	A		0.99(0.99,1.00) 0.309417	0.99(0.98,1.01) 0.423350
	V		1.01(1.00,1.03) 0.115624	
Tortuosité de Grisan	A			
	V		0.87(0.56,1.34) 0.523250	
Tortuosité de Hart	A			
	V		1.03(0.98,1.09) 0.195854	
Tortuosité de Trucco	A			
	V		1.03(0.94,1.14) 0.494616	1.08(0.98,1.20) 0.110602
Angle de bifurcation	A			1.01(1.00,1.02) 0.103030
	V			
Ratio dasymétrie	A			0.78(0.50,1.23) 0.286826
	V		1.09(0.95,1.26) 0.215986	
Angle dasymétrie	A			
	V			
Coefficient de bifurcations	A			0.82(0.61,1.10) 0.183077
	V			
Ratio de superficie	A	1.00(0.99,1.01) 0.778338	1.00(0.99,1.02) 0.607726	0.99(0.95,1.03) 0.558410
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V			
Rapport doptimalité	A	1.00(0.99,1.02) 0.547737	1.01(0.98,1.03) 0.597137	1.02(0.97,1.07) 0.528914
	V			
Nombre de Strahler	A			
	V	0.84(0.66,1.07) 0.158122		

TABLEAU C.12 Associations transversales entre biomarqueurs rétiens et angine du myocarde avec la méthode d'agrégation pondérée par la distance inverse au disque optique. Les P-valeurs en gras sont significatives.

Méthode d'agrégation		Distance au DO pondérée		
Zone de calcul		S	E	C
Calibre moyen	A	1.05(0.97,1.15) 0.239478	1.00(0.85,1.18) 0.970995	
	V			
Longueur	A			1.00(1.00,1.00) 0.503725
	V			
Ratio longueur-diamètre	A		1.00(0.99,1.01) 0.626690	1.00(0.99,1.01) 0.716684
	V			
Tortuosité de Grisan	A			0.95(0.88,1.03) 0.191618
	V	0.91(0.77,1.08) 0.287266		
Tortuosité de Hart	A			1.00(1.00,1.00) 0.536114
	V		1.02(0.98,1.06) 0.420504	
Tortuosité de Trucco	A			0.98(0.96,1.01) 0.153060
	V		1.04(0.96,1.12) 0.381447	
Angle de bifurcation	A		1.00(0.99,1.02) 0.776774	1.00(1.00,1.01) 0.117683
	V			
Ratio dasymétrie	A	1.28(0.92,1.79) 0.144128	1.18(0.85,1.62) 0.323124	
	V	1.21(0.93,1.56) 0.153610		
Angle dasymétrie	A		1.00(0.99,1.01) 0.973342	
	V			
Coefficient de bifurcations	A			1.07(0.99,1.15) 0.074883
	V			
Ratio de superficie	A		1.00(0.97,1.04) 0.986540	0.99(0.97,1.00) 0.139729
	V			
Déviation de l'exposant jonctionnel	A			
	V			
Rapport doptimalité	A		1.02(0.98,1.06) 0.395936	1.02(1.00,1.04) 0.066686
	V			
Nombre de Strahler	A		0.71(0.44,1.16) 0.176233	1.15(0.82,1.61) 0.420764
	V			