



Apport de l'imagerie par OCT dans l'épidémiologie du vieillissement oculaire

Sarra Gattoussi

► To cite this version:

Sarra Gattoussi. Apport de l'imagerie par OCT dans l'épidémiologie du vieillissement oculaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0909 . tel-02898231

HAL Id: tel-02898231

<https://theses.hal.science/tel-02898231>

Submitted on 13 Jul 2020

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

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

THESE

Pour l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Ecole Doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

Spécialité : Santé Publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Décembre 2017

Par SARRA GATTOUSSI

Née le 19 Juin 1985 à BOURGES

Apport de l'imagerie par OCT dans l'épidémiologie du vieillissement oculaire

Membres du jury

Pr JEAN-FRANCOIS KOROBELNIK	Directeur
Dr CECILE DELCOURT	Co-Directrice
Pr CATHERINE CREUZOT-GARCHER	Rapporteur
Pr NICOLAS LEVEZIEL	Rapporteur
Pr VINCENT DAIEN	Examineur
Pr MARIE-NOELLE DELYFER	Examineur
Dr MARIE-BENEDICTE ROUGIER	Membre invité

RESUME

Les sociétés industrialisées sont vieillissantes et la plupart des pathologies oculaires sont liées à l'âge. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité dans les pays développés. Malgré cela, ses causes exactes restent méconnues. Par ailleurs, le processus de vieillissement oculaire touche toutes les structures de l'œil. Avec l'âge, par exemple, le gel vitréen se détache de la rétine. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un lien entre l'adhésion vitréomaculaire (VMA) et la DMLA. Une autre hypothèse impliquerait des changements vasculaires précoces au sein de la choroïde, en rapport avec les facteurs de risque cardio-vasculaire, qui affecteraient dans un second temps l'épithélium pigmentaire de la rétine et participeraient au développement de la DMLA.

L'émergence de la tomographie par cohérence optique en spectral domain (SD-OCT) a amélioré de façon notable la visualisation des couches rétinienne et de l'interface vitréo-rétinienne. En parallèle, la mise au point de la technique dite de l'"enhanced depth-imaging" (EDI-OCT), a permis une mesure quantitative de l'épaisseur choroïdienne.

Dans un premier article, nous avons décrit l'adhésion vitréomaculaire au moyen du SD-OCT et étudié sa relation avec la DMLA au sein de la cohorte ALIENOR, une étude épidémiologique en population générale âgée, réalisée à Bordeaux. La VMA était présente chez 16% des sujets et aucune association n'a été retrouvée avec la DMLA.

Dans un second article, nous avons étudié les associations de l'épaisseur choroïdienne sous-fovéolaire avec les facteurs de risque cardiovasculaire et la DMLA au sein de la cohorte ALIENOR. Nous avons retrouvé qu'un âge élevé, une longueur axiale élevée, un tabagisme important et une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l étaient associés à une plus faible épaisseur de la choroïde. L'épaisseur choroïdienne était plus faible dans les yeux présentant des anomalies pigmentaires centrales, qui sont des signes précoces de DMLA. Cela suggère une relation entre facteurs de risque cardio-vasculaire et épaisseur choroïdienne ainsi qu'une implication précoce de la choroïde dans la physiopathologie de la DMLA.

Enfin, bien que le développement de l'OCT ait révolutionné les pratiques cliniques, les études épidémiologiques se basent encore majoritairement sur les photographies du fond d'oeil, en particulier parce qu'il n'existe pas de classification standardisée pour les pathologies maculaires basée sur les examens OCT. Dans un troisième article nous avons mis au point une telle classification. Celle-ci est le résultat d'un travail au sein du consortium européen « European Eye Epidemiology (E3) ».

Notre étude apporte des résultats originaux au sujet de l'étude du vieillissement rétinien et choroïdien à l'OCT. Le développement de nouvelles technologies, en particulier l'OCT-angiographie et l'intelligence artificielle, pourrait fournir de nouvelles données.

ABSTRACT

Industrialized countries are aging societies and the major eye diseases are related to age. Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of blindness in the developed world. However, the exact pathogenesis of AMD remains unclear. Age can affect all ocular tissues. For instance, with age, the vitreous cortex may detach gradually from the retina and some authors have suggested a link between vitreomacular adhesion (VMA) and AMD. Another hypothesis is that primary vascular changes happen in the choroid, in connection with vascular risk factors, and secondarily affect the retinal pigment epithelium (RPE) and participate in the development of AMD.

The emergence of spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) has dramatically improved the visualization of the retina layers and of the vitreomacular interface. Later on, enhanced depth-imaging (EDI) technique allowed a quantitative measurement of the choroidal thickness.

In a first article, we described VMA on SD-OCT and its association with AMD in the ALIENOR cohort. VMA was visible in 16% of the subjects and was not significantly associated with AMD.

In a second article we have studied the associations of subfoveal choroidal thickness (SFCT) with vascular risk factors and AMD in the ALIENOR cohort, a population-based epidemiological study performed in Bordeaux (France). We found that older age, greater axial length, heavy smoking and fasting blood glucose higher than 7 mmol/l were independently associated with thinner SFCT. SFCT was also significantly thinner in eyes with central pigmentary abnormalities, which are early signs of AMD. These findings indicate a relationship between vascular risk factors and choroidal thinning and suggest an early involvement of the choroid in the pathogenesis of AMD.

Finally, although the development of SD-OCT was revolutionary in the clinical practice, current epidemiological studies of retinal diseases are still mainly based on fundus photography, because of the lack of a standardized classification for macular diseases, based on OCT examinations. In a third article we have developed a SD-OCT-based classification for macular diseases. This classification is the result of a work performed in the framework of the “European Eye Epidemiology (E3)” consortium.

Our study, based on SD-OCT, provides original results on retinal and choroidal aging. The development of OCT angiography and deep learning, could contribute to our understanding.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE LIEE A LA THESE

ARTICLES PUBLIES (Journaux à comité de lecture)

- Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Delyfer M-N, et al. Vitreomacular Adhesion and Its Association With Age-Related Macular Degeneration in a Population-Based Setting: The Alienor Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58:2180–2186.

ARTICLES SOUMIS (Journaux à comité de lecture)

- Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik J-F et al., Choroidal thickness, vascular factors and age-related macular degeneration in a population-based setting: the ALIENOR study.
- Gattoussi S, Buitendijk G-H-S, Peto T et al., The European Eye Epidemiology (E3) SD-OCT classification of macular diseases for epidemiological studies.

COMMUNICATIONS DANS LES CONGRES

Cougnard-Gregoire A, Gattoussi S, Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Schweitzer C, Le Goff M, Merle B, Dartigues JF, Delcourt C. Subfoveal choroidal thickness and its association with AMD in elderly French subjects: the ALIENOR study. Congrès de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Baltimore, Etats-Unis. Communication affichée 2017.

Cougnard-Grégoire A, Gattoussi S, Korobelnik JF, Delyfer MN, Schweitzer C, Le Goff M, Merle BM, Dartigues JF, Delcourt C. Associations of choroidal thickness with vascular risk factors: the ALIENOR study. ARVO, Seattle, Etats-Unis. Communication affichée 2016.

AUTRES PUBLICATIONS

ARTICLES PUBLIES (Journaux à comité de lecture)

- Gattoussi S, Freund KB. Multimodal Imaging in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2017;124:1331.
- Gattoussi S, Freund KB. Correlating structural and angiographic optical coherence tomography in the intermediate and deep retinal capillary plexuses. *Exp Eye Res* 2017;165:96–98.
- Gattoussi S, Boon CJF, Freund KB. Maintenance of good visual acuity in Best disease associated with chronic bilateral serous macular detachment. *Retin Cases Brief Rep* 2017. (ePub)
- Gal-Or O, Sorenson JA, Gattoussi S, et al. Multiple evanescent white dot syndrome with subretinal deposits. *Retin Cases Brief Rep* 2017. (ePub)

ARTICLES SOUMIS

- Gattoussi S, Ghadiali Q, Dolz-Marco R et al., Idiopathic multifocal choroiditis presenting with a transient peripapillary white ring.
- Gattoussi S, Freilich B, Freund KB. Early phase and follow-up multimodal imaging of AIM case.
-
- Kaden T, Gattoussi S, Dolz-Marco R et al. MD, Prevalence of Outer Retinal Atrophy in Idiopathic Multifocal Choroiditis Associated with Persistent Fundus Hyperautofluorescence.

COMMUNICATIONS DANS LES CONGRES (ORALES, AFFICHEES & INVITEES)

2017 :

- Gattoussi S, Kaden T, Dolz-Marco R, Freund KB. Prevalence of Outer Retinal Atrophy in Idiopathic Multifocal Choroiditis Associated with Persistent Fundus Hyperautofluorescence. Maculart, Paris ,France. Communication orale
- Gattoussi S, Boon CJF, Freund KB. Maintenance of good visual acuity in Best disease associated with chronic bilateral serous macular detachment. ARVO, Baltimore, Etats-Unis. Communication affichée.
- Gattoussi S, Freund KB. An unusual MFC case. Pacific Retina Club, Los Angeles, Etats-Unis .Communication orale
- Gattoussi S, Freund KB. Maintenance of good visual acuity in Best disease associated with chronic bilateral serous macular detachment. Atlantic coast meeting, Baltimore, Etats-Unis. Communication orale.
- Gattoussi S, Freund KB Type 3 neovascularization. LuEsther T Mertz lecture, New York, Etats-Unis. Communication orale.

2015 :

- The European Eye Epidemiology (E3) SD-OCT classification of macular diseases for epidemiological studies. E3 meeting, Londres, Angleterre. Communication orale.
-

2013 :

- Gattoussi S, Smadja D. Prevalence of keratoconus and subclinical keratoconus in first degree relatives of patients with keratoconus . European Society of Cataract and Refractive Surgery (ESCRS), Amsterdam, Pays-Bas. Communication orale.
- Therapeutic strategy for vision rehabilitation after hyperopic LASIK. SFO, Paris, France. Communication affichée

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury

Au Professeur Jean-François Korobelnik,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir guidé. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon plus profond respect.

Au Docteur Cécile Delcourt,

Je te remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Merci pour ton aide précieuse et de m'avoir guidé avec tant de patience tout au long de ce travail. Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de ma profonde gratitude.

Au Professeur Catherine Creuzot-Garcher

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre dynamisme, votre rigueur scientifique et votre expertise sont une source d'inspiration. Soyez assurée de mon profond respect.

Au Professeur Nicolas Leveziel,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre expertise en rétine médicale est admirable. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Professeur Vincent Daïen,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. La façon dont vous combinez pratique clinique et recherche sont un exemple pour moi. Soyez assuré de ma profonde admiration.

Au Professeur Marie-Noëlle Delyfer,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci pour votre bienveillance et vos précieux conseils. Votre parcours est un modèle pour moi. Soyez assurée de ma sincère admiration et de mon profond respect.

Au Docteur Marie-Bénédicte Rougier,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci de partager au quotidien, avec une grande générosité, votre expérience et vos connaissances. Soyez assurée de mon admiration et de mon profond respect.

A l'équipe INSERM BPH :

Un grand merci de m'avoir accueilli dans l'équipe. Un remerciement spécial pour Audrey pour ton aide capitale et ton immense gentillesse. Merci aussi à Mélanie Le Goff et à Soufiane.

A tous les membres du service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux.

A ma famille,

A mes parents

Merci pour votre soutien indéfectible. Merci de croire en moi quand moi-même je doute. De supporter mes idées les plus folles. Maman tu es un modèle de force et d'intelligence. Papa, tu es un exemple de droiture et de courage.

A mes frères et sœurs, mes neveux et nièces,

Sonia, Karim, Nadia.

Daloul, tu sais... Tu sais mieux que moi même souvent. Mon admiration et mon amour pour toi sont sans limite...

A mes amis,

A Chloé, il faudrait inventer un mot pour notre relation... Merci pour toutes ces heures passées à discuter et débattre de ces sujets qui n'intéressent que nous. Tu sais tout de moi et tu restes mon amie, c'est sûrement ça l'amour...

A Géraldine, ma Gégé. Tu es une des personnes les plus généreuses que je connaisse. Merci pour ton amitié si précieuse. Tu rends ma vie plus douce et paisible.

A Jacqueline, my Tinker Bell. Merci d'être toujours là, de partager cette folle aventure depuis le début. Tout cela n'aurait sans doute pas été possible sans toi.

A Léa, j'ai hâte de te retrouver pour vivre de nouvelles aventures.

A Jean-Maxime, tu es une des personnes les plus brillantes que je connaisse. Merci de toujours être là pour moi.

A Guillaume, Guillaume, Thomas, Bart, Philippe. Merci pour cette année extraordinaire. Merci tous ces fous rires, ces danses, ces discussions sans fin et toutes ces découvertes en votre compagnie. Tous ces repas rarement gastronomiques mais souvent épiques.

A Jenifer, qui aurait pu prévoir qu'une belle amitié serait née de notre rencontre au sushi du coin... J'admire ton énergie incroyable et ton optimisme à toute épreuve. Merci de ton soutien et de me pousser un peu plus.

A Paul, merci d'avoir rendu les choses si simples pour moi durant cette année

A tous mes amis : Valériane, Leïla, Vanessa, Cécile G, Marie D, Sophie, Quentin, Christelle, Noémie, Carole, Florence, Marie M, Pernelle, Myriam, Berna, Laury, Joy, Arnaud, Guillaume F, Cécile L, Orly, Rosa

SOMMAIRE GENERAL

Table des matières

PARTIE 1.	16
CONTEXTE SCIENTIFIQUE	16
1. L'EXAMEN PAR TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE OPTIQUE (OCT)	17
1.1 RAPPELS ET DEFINITIONS	17
1.2 OCT TEMPORELLE OU TIME-DOMAIN OCT (TD-OCT)	19
1.3 OCT FREQUENTIELLE OU SPECTRAL-DOMAIN OCT (SD-OCT)	20
1.4 ENHANCED DEPTH IMAGING SPECTRAL-DOMAIN OCT	21
2. RAPPELS ANATOMIQUES	23
2.1. LA RETINE	23
2.2. LE VITRE	28
2.3 LA CHOROÏDE	35
3. VIEILLISSEMENT OCULAIRE ET DMLA	40
3.1 LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE	40
3.2 RELATIONS ENTRE VIEILLISSEMENT OCULAIRE ET DMLA	41
4. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	43
PARTIE 2.	44
METHODES	44
1. L'ETUDE ALIENOR	45
2. EXAMENS REALISES	45
2.1 AUTOQUESTIONNAIRES	45
2.2 EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES	46
2.3. METHODE D'ACQUISITION DES IMAGES OCT	47
3. DEFINITIONS	47
3.1 INTERFACE VITREORETINIENNE	47
3.2 MESURE DE L'EPAISSEUR CHOROIDIENNE	51
3.3 CLASSIFICATION DE LA DMLA	51
3.4 AUTRES VARIABLES	52
PARTIE 3.	53
RESULTATS	53
1. ETUDE DE LA RELATION ENTRE L'ADHERENCE VITREO-ACULAIRE ET LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE AU SEIN DE LA COHORTE ALIENOR (ARTICLE 1)	54
1.1 INTRODUCTION	54
1.2 ARTICLE	55
1.3 DISCUSSION	62
2. EPAISSEUR CHOROIDIENNE, FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRES ET DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE AU SEIN DE LA COHORTE ALIENOR (ARTICLE 2)	63
2. 1 INTRODUCTION	63
2.2 ARTICLE	64
2.3 DISCUSSION	84
3. CLASSIFICATION EUROPEENE DES PATHOLOGIES MACULAIRES A L'OCT SPECTRAL DOMAIN (ARTICLE 3)	97
3.1 INTRODUCTION	97

3.2 ARTICLE.....	98
3.3 DISCUSSION	100
PARTIE 4	129
DISCUSSION	129

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1: longueur de cohérence.....	18
Figure 2: interférences constructives.....	18
Figure 3: principe de l'OCT time domain.....	20
Figure 4: méthode de construction des A-scans par TD-OCT	20
Figure 5: principe de l'OCT spectral domain.....	21
Figure 6: cliché en EDI-OCT	22
Figure 7: les différentes zones rétinienne	23
Figure 8: anatomie microscopique de la rétine	25
Figure 9: nomenclature des différentes couches rétinienne au SD-OCT chez un sujet normal.....	26
Figure 10: représentation schématique de l'anatomie du vitré.	29
Figure 11: examen OCT: traction vitréo-maculaire.....	32
Figure 12: adhérence vitréo-maculaire focale	48
Figure 13: adhérence vitréo-maculaire large	48
Figure 14: traction vitréo-maculaire focale	49
Figure 15: traction vitréo-maculaire large.....	50
Figure 16: coupe en EDI-OCT illustrant une mesure de l'épaisseur choroïdienne	51

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1: liste des différentes couches rétinienne au SD-OCT	27
---	----

ABREVIATIONS

ACP : artères ciliaires postérieures

EDI : enhanced-depth imaging

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

DPV : décollement postérieur du vitré

EDI : enhanced depth imaging

EPR : épithélium pigmenté de la rétine

ICG : indocyanine green

OMS : organisation mondiale de la santé

OCT : optical coherence tomography

SD : spectral domain

TD : time domain

VMA : vitreomacular adherence

VMT : vitreomacular traction

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population mondiale s'accélère. Selon l'OMS entre 2015 et 2050, la proportion des 60 ans et plus dans la population mondiale va presque doubler et passer de 12% à 22%.¹ Il existe un vieillissement physiologique touchant toutes les structures de l'œil. Un exemple est le décollement postérieur du vitré : avec l'âge le gel vitréen remplissant la cavité oculaire se liquéfie et se détache progressivement de la rétine. D'autre part, même si les causes diffèrent en fonction du niveau de vie du pays, une majorité des pathologies oculaires est liée au vieillissement oculaire. Dans les pays à faible revenu, la cataracte reste la principale cause de cécité.^{2 3} Dans les pays industrialisés, c'est la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) qui est la première cause de cécité.^{4 5 6} La DMLA est une maladie chronique multifactorielle dont la pathogénie n'est pas totalement élucidée. Sa prévalence mondiale est estimée à 8,69%.⁷ La DMLA peut être classée en deux formes : la forme atrophique et la forme humide néovasculaire.

Depuis sa première description en 1991, l'examen OCT (optical coherence tomography ou tomographie par cohérence optique en français) a très rapidement évolué et a facilité la compréhension de nombreuses pathologies oculaires.⁸ L'OCT est un examen qui est basé sur le principe de l'interférométrie de basse cohérence et qui permet l'obtention d'images quasi-histologiques des couches rétinienne. C'est un examen non invasif et de réalisation simple, qui permet des études en population générale. L'OCT a permis l'étude des structures jusque là difficilement accessibles par les techniques d'imagerie conventionnelles, tels le vitré ou la choroïde. Cette nouvelle aptitude à étudier en détail ces différentes structures soulève de nouvelles hypothèses physiopathologiques, notamment concernant le rôle du décollement postérieur du vitré et celui de la choroïde dans la DMLA. Ces relations entre vitré et choroïde d'une part et DMLA d'autre part feront l'objet de deux articles de cette thèse.

Enfin, bien que l'examen OCT soit désormais au centre des pratiques quotidiennes de la majorité des ophtalmologistes, les études épidémiologiques se basent encore majoritairement sur les photographies du fond d'œil.⁹ Il existe une classification concernant l'OCT normal et quelques unes sur des sujets plus spécifiques (interface vitréo-maculaire par exemple) mais aucune regroupant l'ensemble des pathologies maculaires.^{10 11}

Cela limite l'analyse et la comparaison des études épidémiologiques. Le troisième objectif de notre étude est donc l'élaboration d'une classification standardisée au sein du consortium d'épidémiologie ophtalmologique européen « European Eye Epidemiology » (E3).

PARTIE 1.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

1. L'EXAMEN PAR TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE OPTIQUE (OCT)

La tomographie en cohérence optique (ou OCT pour Optical Coherence Tomography) est une technique d'imagerie médicale non invasive qui permet d'obtenir des images avec une résolution de l'ordre du micromètre. Elle est particulièrement adaptée à l'étude de l'œil. Les premières images de rétine *in vitro* issues d'un prototype ont été publiées en 1991 dans *Science*. En 1995, les mêmes auteurs ont publié les premières images de rétine *in vivo* d'yeux humains.¹² Le premier OCT (OCT 1) a été commercialisé en 1996 par Humphrey Instruments (San Leandro, Californie) avec une résolution de 10 μm .

1.1 RAPPELS ET DEFINITIONS

La cohérence

La technique d'OCT est basée sur l'interférométrie de basse cohérence. La cohérence en physique correspond aux propriétés de corrélation d'un système ondulatoire telle que la lumière. On peut parler de cohérence entre deux ondes, entre les valeurs d'une même onde à différents instants (cohérence temporelle) ou entre deux endroits différents (cohérence spatiale). La cohérence temporelle se définit par la durée durant laquelle une onde lumineuse émise depuis un point source conserve ses caractéristiques physiques (longueur d'onde, phase). **(Figure 1)** Un exemple de source cohérente est le laser qui est une source monochromatique, toutes les ondes sont donc en phase. Dans le cas des diodes utilisées par les appareils OCT il s'agit d'une source lumineuse peu cohérente.

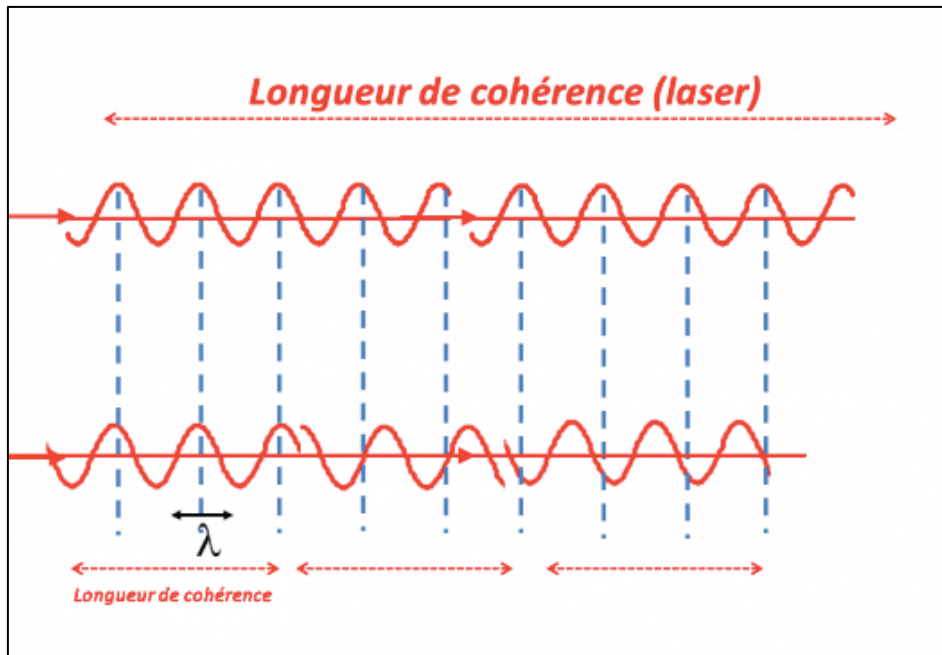


Figure 1: longueur de cohérence. La longueur de cohérence est la distance pour laquelle les ondes restent en phase

Lorsque des trains d'onde sont recombinaés à la sortie d'un trajet optique et sont en phase il se produit des interférences constructives. Cette sommation ne se produit que lorsque le décalage entre les trains d'onde séparés puis recombinaés n'est pas plus grand que la longueur de cohérence de la source lumineuse : c'est la base de l'interférence. **(Figure 2)**

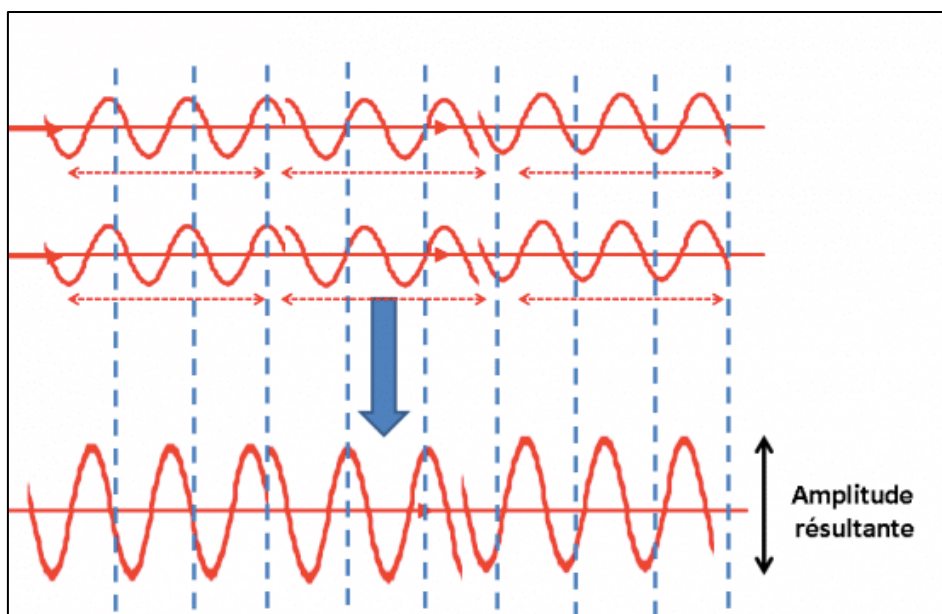


Figure 2: interférences constructives. Schéma représentant le principe des interférences constructives

L'interférométrie

L'échographie mesure l'intensité et le temps de propagation d'une onde ultrasonore. Dans un œil humain phaque, la vitesse du son est en moyenne de 1,555 m/sec.¹³

L'OCT se base sur l'amplitude et le temps de propagation de l'onde lumineuse réfléchie et/ou rétrodiffusée par les structures oculaires. La vitesse de la lumière étant de $3 \cdot 10^8$ m/sec, il est impossible de déterminer le temps de propagation sur des distances de l'ordre du micron de façon directe. La mesure est donc réalisée indirectement par le biais d'un interféromètre. L'interféromètre utilise une source lumineuse de large spectre. Une lame séparatrice divise le faisceau en 2 bras : un vers l'œil et un vers un miroir de référence mobile. La réflexion du faisceau provenant de l'œil est couplée à celle provenant du miroir de référence pour générer un signal interférométrique. Ce signal est acquis par un détecteur.

1.2 OCT TEMPORELLE OU TIME-DOMAIN OCT (TD-OCT)

L'OCT time domain utilise le principe de l'interférométrie de Michelson. Les interférences ont lieu lorsque la différence de longueur optique entre les 2 bras est inférieure à la longueur de cohérence de la source lumineuse. En faisant varier la position du miroir de référence mobile, on peut étudier les différentes structures en fonction de leur profondeur. Lorsque l'égalité des deux trajets optiques correspond à la profondeur d'une structure oculaire des interférences sont produites. On obtient un signal d'interférence (**Figure 3**) duquel est extrait l'enveloppe. Les positions des pics indiquent les positions axiales des structures et leurs hauteurs correspondent à leurs coefficients de réflexion. Ce profil de réflectivité est appelé A-scan. (**Figure 4**) Une tomographie transverse, appelée B-scan, peut être obtenue en couplant latéralement une série d'A-scans. Le StratusOCT (Zeiss) un des TD-OCT les plus diffusés dans le monde permettait l'acquisition de 512 A-scans en 1,3 secondes.

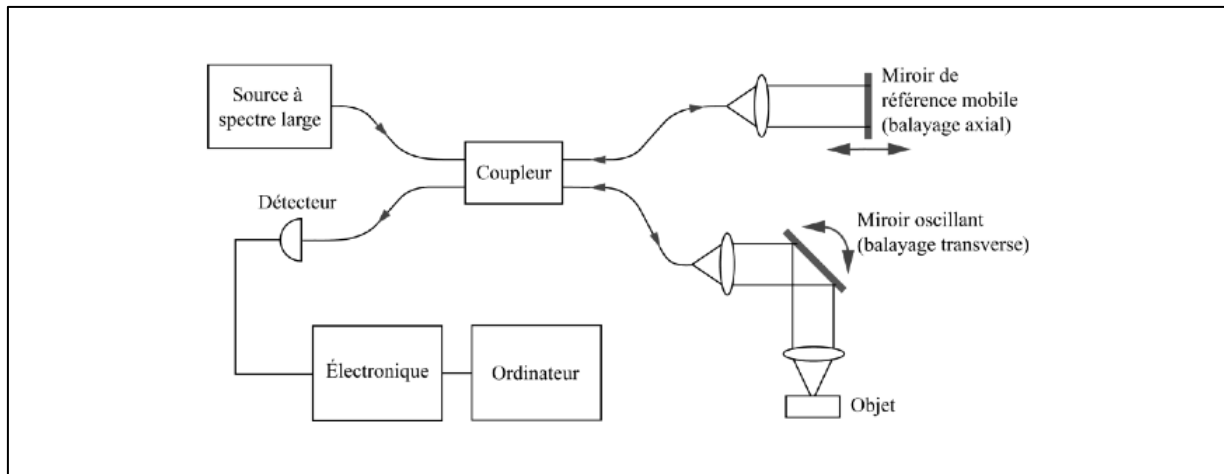


Figure 3: principe de l'OCT time domain. Le miroir de référence se déplace pour sonder la structure objet en profondeur. Le signal d'interférence est ensuite analysé pour obtenir des A-scans.

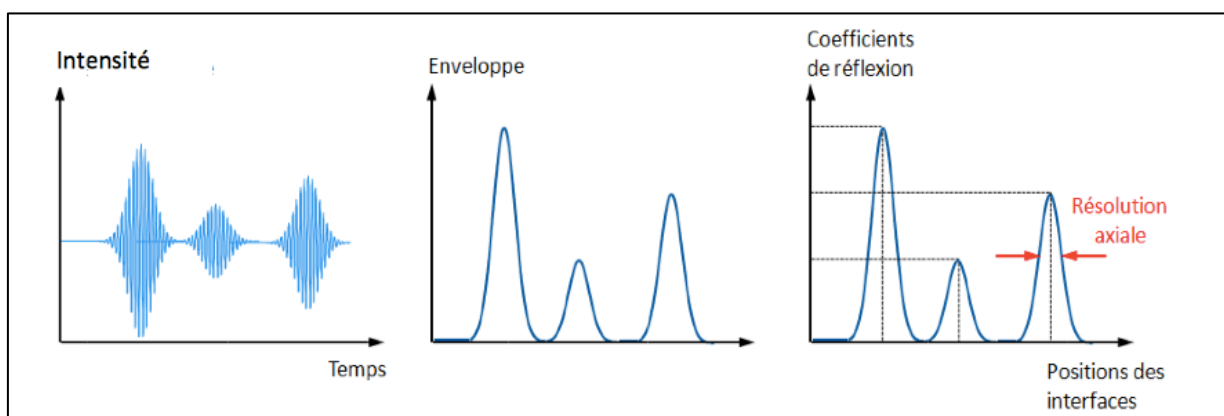


Figure 4: méthode de construction des A-scans par TD-OCT

1.3 OCT FREQUENTIELLE OU SPECTRAL-DOMAIN OCT (SD-OCT)

L'OCT a connu un développement majeur avec l'apport de l'OCT fréquentielle ou spectral-domain OCT (SD-OCT).¹⁴ Expérimentalement, la technique de SD-OCT utilise un miroir de référence fixe. Les interférences entre le faisceau d'examen et le faisceau de référence sont obtenues dans l'ensemble du spectre, et toutes les fréquences sont analysées simultanément à l'aide d'un spectromètre. **(Figure 5)** L'interférogramme spectral résultant est transcrit grâce à la Transformée de Fourier. La vitesse d'acquisition est beaucoup plus rapide que pour l'OCT time-domain car il n'y a pas de mouvement du miroir de référence.

Cela permet d'augmenter le nombre et la densité des scans et de diminuer les artefacts liés aux mouvements du patient (oculaires et respiratoires). Avec les OCT spectral domain il est possible d'obtenir 25 000 à 100 000 A scans par seconde avec une résolution axiale jusqu'à 3 μm sur les appareils actuellement commercialisés.

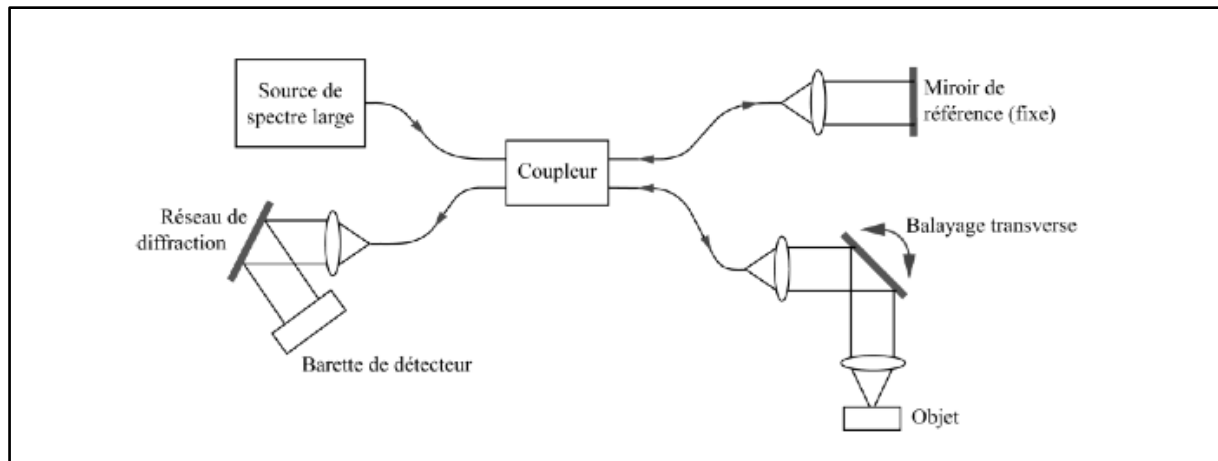


Figure 5: principe de l'OCT spectral domain: le miroir de référence est fixe et le signal d'interférence est transcrit grâce à la transformée de Fourier.

1.4 ENHANCED DEPTH IMAGING SPECTRAL-DOMAIN OCT

Les systèmes SD-OCT utilisent des sources lumineuses de rayonnement dans le proche infrarouge (800 nm) dispersées par la couche des photorécepteurs. Par conséquent le signal émis par la choroïde est faible et sa visualisation est limitée.

Comme expliqué précédemment, avec la technique de SD-OCT, l'œil est illuminé par une source lumineuse large-bande (ou large spectre). La lumière réfléchie est combinée avec celle provenant du miroir de référence pour générer un signal d'interférence. La résolution et le signal d'interférence diminuent avec la profondeur des objets étudiés.

Le traitement de l'interférogramme par la transformée de Fourier résulte en 2 images miroirs mais les appareils OCT n'en présentent qu'une.¹⁵ Dans cette image, de manière conventionnelle, la surface de la rétine est représentée vers le haut tandis que la rétine externe et la choroïde sont en bas de l'image. En 2008, Spaide a développé une technique où en rapprochant l'appareil de l'œil il a obtenu une image inversée avec une illumination

concentrée sur la choroïde : l'enhanced depth imaging spectral-domain OCT (EDI SD-OCT)

¹⁶ **(Figure 6)** Cette nouvelle technique a largement contribué à relancer l'intérêt des ophtalmologistes pour l'étude de la choroïde.

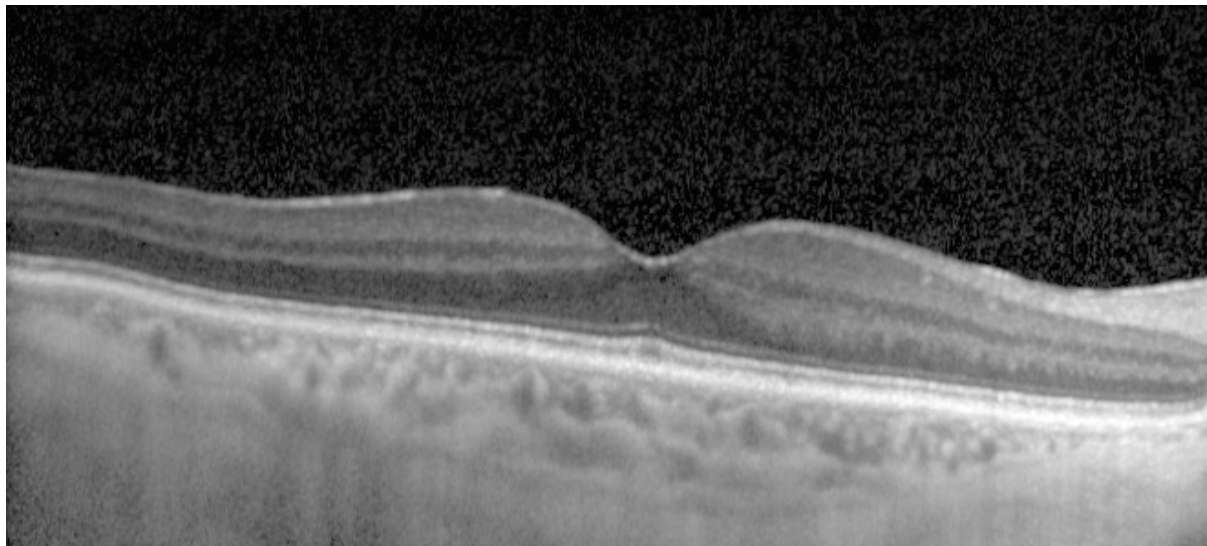


Figure 6: cliché en EDI-OCT

2. RAPPELS ANATOMIQUES

2.1. LA RETINE

2.1.1. ANATOMIE MACROSCOPIQUE

La rétine s'étend de l'ora serrata en avant au nerf optique au pôle postérieur. La macula est la zone centrale de la rétine postérieure. La macula peut être divisée en plusieurs zones concentriques et mesure environ 5,5 mm. La zone centrale mesure 1,5 mm de diamètre et forme une dépression. Son centre est la fovéola qui est très riche en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine). La zone de 500 microns de diamètre autour de la fovéa est la zone parafovéolaire. Enfin, la zone la plus périphérique de la macula qui mesure 1,5 mm de diamètre est la zone périfovéolaire. **(Figure 7)**

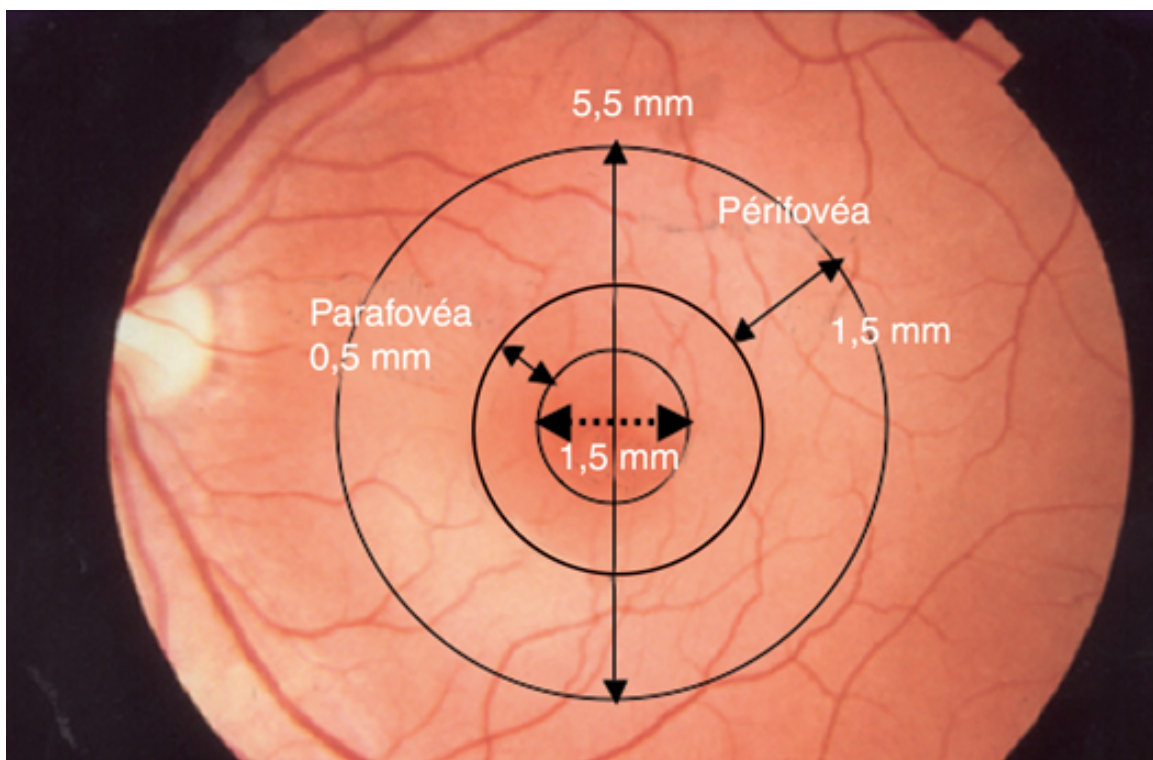


Figure 7: les différentes zones rétinienne : photographie du fond d'œil gauche avec les repères anatomiques et les différentes zones rétinienne.

2.1.2. ANATOMIE MICROSCOPIQUE

La neurorétine a une origine embryologique neuroectodermique et fait partie du système nerveux central (SNC).

Elle se compose de six types de cellules neuronales : cônes et bâtonnets, cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires et de trois types de cellules gliales : cellules gliales de Müller, astrocytes et cellules microgliales. Ces cellules s'organisent sous forme de couches de noyaux cellulaires qui alternent avec des couches de synapses et de prolongements de cellules gliales.

Il existe dix couches rétinienne de l'extérieur vers l'intérieur de l'oeil (**Figure 8**) :

- la couche des cellules de l'EPR ;
- les segments externes et internes des photorécepteurs ;
- la membrane limitante externe, lieu de connexion des cellules gliales de Müller avec les segments internes des photorécepteurs et des photorécepteurs entre eux ;
- la couche de noyaux des photorécepteurs ou couche nucléaire externe ;
- la couche plexiforme externe formée par les synapses entre les cellules bipolaires et les photorécepteurs et avec les cellules horizontales ;
- la couche des noyaux des cellules horizontales, bipolaires, amacrines et des cellules gliales de Müller, ou couche nucléaire interne ;
- la couche plexiforme interne constituée par les dendrites des cellules ganglionnaires et les axones des cellules bipolaires ;
- la couche des cellules ganglionnaires ;
- la couche des fibres nerveuses, constituée par les axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique ;
- la membrane limitante interne qui est une formation membraneuse composée des pieds internes des cellules gliales de Müller

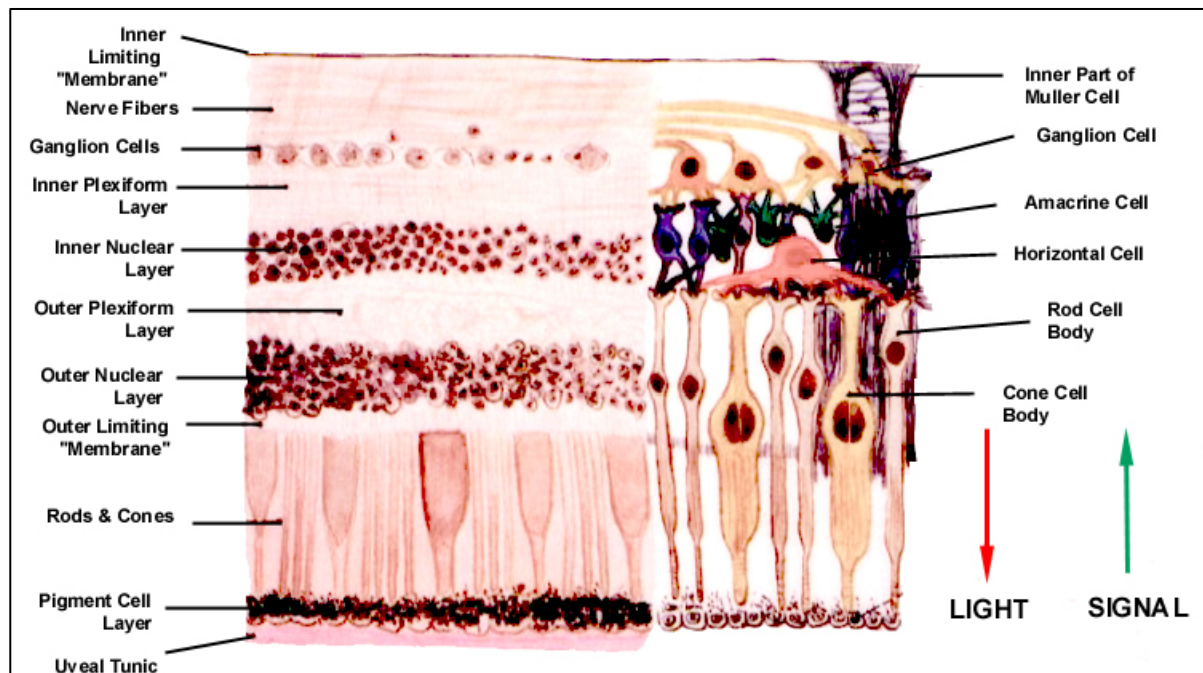


Figure 8: anatomie microscopique de la rétine

2.1.3. IMAGERIE OCT DE LA RETINE MACULAIRE

2.1.3 a SUJETS NORMAUX

La nomenclature des différentes couches de la rétine visualisées sur les examens en OCT n'a cessé d'évoluer ces dernières années. En 2014 une proposition de nomenclature internationale décrivant les couches au moyen du SD-OCT a été publiée.¹⁰ Les auteurs ont défini 18 couches, la couche n°1 étant la plus interne (le cortex vitréen postérieur) et la couche n°18 étant la plus externe (jonction choroïdo-sclérale). **(Figure 9)** Le tableau 1 résume les différentes couches avec la réflectivité correspondante et sa corrélation anatomopathologique présumée.

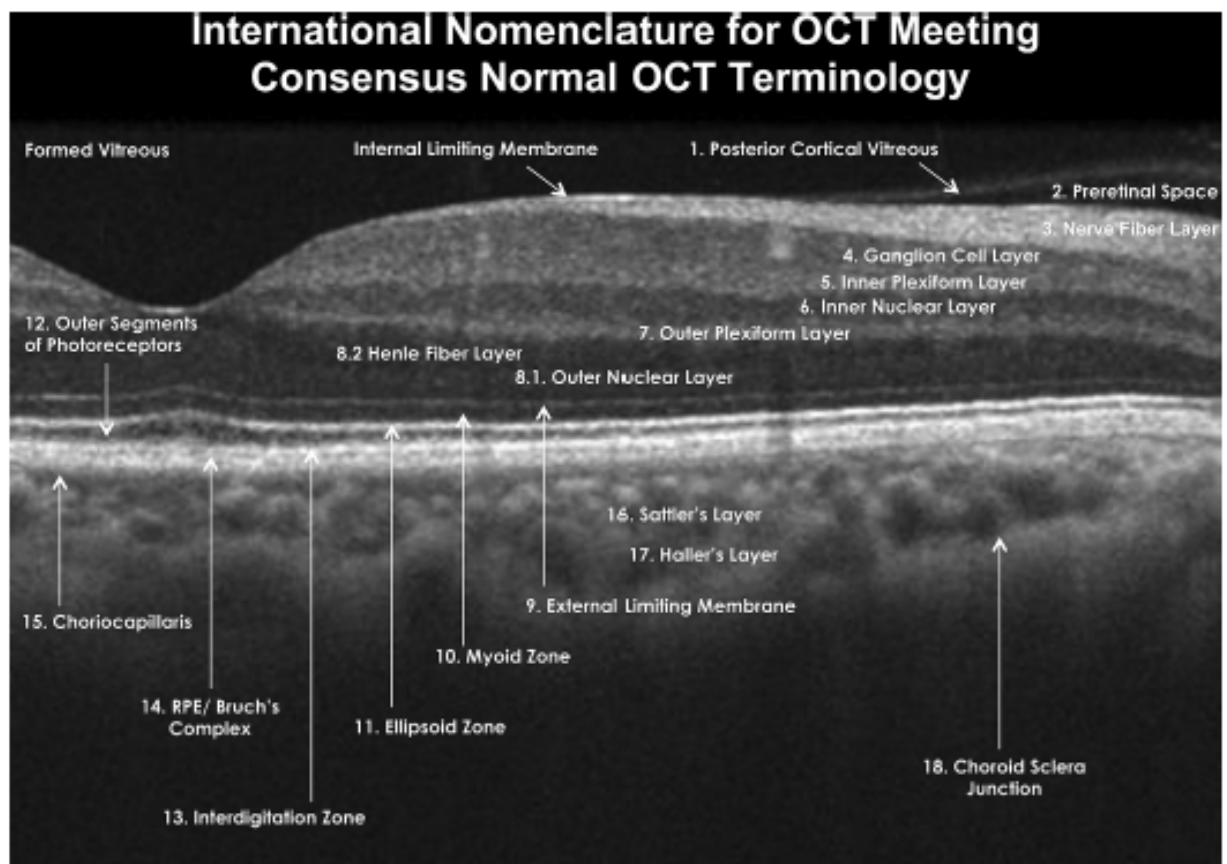


Figure 9: nomenclature des différentes couches rétinienne au SD-OCT chez un sujet normal. Figure tirée de l'article de Staurenghi et al.¹⁰

Tableau 1: liste des différentes couches rétinienne au SD- définie par Staurenghi et al. ¹⁰

Numéro de la couche	Description OCT	Correspondance histoogique
1	hyperélective	Cortex vitréen postérieur
2	hyporélective	Espace pré-rétinien
3	hyperélective	Couches des fibres optiques
4	hyporélective	Couche des cellules ganglionnaires
5	hyperélective	Couche plexiforme interne
6	hyporélective	Couche nucléaire interne
7	hyperrélective	Couche plexiforme externe
8	hyporélective	Partie interne : fibres de Henlé Partie externe : couche nucléaire externe
9	hyperélective	Membrane limitante externe
10	hyporélective	Zone myoïde des photorécepteurs
11	hyperélective	Zone ellipsoïde des photorécepteurs
12	hyporélective	Segments externes des photorécepteurs
13	hyperrélective	Interdigitation entre les cônes et l'EPR
14	hyperélective	Complexe EPR/membrane de Bruch
15	Fine couche de réflectivité modérée au sein de la choroïde interne	choriocapillaire
16	Couche épaisse avec des contours ronds ou ovales hyperrélectifs et un contenu hyporélectif au sein de la choroïde interne	Couche de Sattler
17	Couche épaisse avec des contours ronds ou ovales hyperrélectifs et un contenu hyporélectif au sein de la choroïde externe	Couche de Haller
18	Zone de la choroïde externe avec un changement marqué de texture où les structures circulaires viennent buter sur une région homogène de réflectivité variable	Jonction entre la choroïde et la sclère

2.1.3 b PATHOLOGIES MACULAIRES

Le développement du SD-OCT a largement contribué à un meilleur diagnostic et donc une meilleure prise en charge des pathologies maculaires. Il fait partie intégrante du bilan pré-chirurgical et pré-thérapeutique de la majorité d'entre elles.

Il permet, par exemple, une excellente visualisation de l'interface vitréomaculaire et facilite le diagnostic des anomalies suivantes : l'adhésion vitréomaculaire, la traction vitréomaculaire, la membrane épirétinienne, le trou maculaire, le trou lamellaire, le pseudo-trou et le retinoschisis.

Le SD-OCT a aussi révolutionné l'imagerie de la DMLA et sert de guide pour le traitement en permettant de surveiller l'apparition de signes d'activité néovasculaire (fluide intra ou sous-rétinien, matériel sous-rétinien). Il permet, en outre, de surveiller les formes atrophiques.

Malgré cette place centrale dans les pratiques cliniques quotidiennes, il n'existe pas de classification internationale standardisée décrivant les pathologies maculaires à l'OCT spectral domain.

2.2. LE VITRE

2.2.1. ANATOMIE CLINIQUE ET FONCTIONNELLE DU VITRE

2.2.1.a. ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Le vitré secondaire porte le nom de corps vitré. Chez l'adulte, il a une longueur axiale d'environ 16,5 mm. Il forme une dépression en arrière du cristallin : la fossette patellaire. Le vitré se fixe au cristallin au niveau du ligament hyaloïdo-capsulaire (de Wieger). Le canal de Coquet est un résidu du système hyaloïdien. **(Figure 10)**

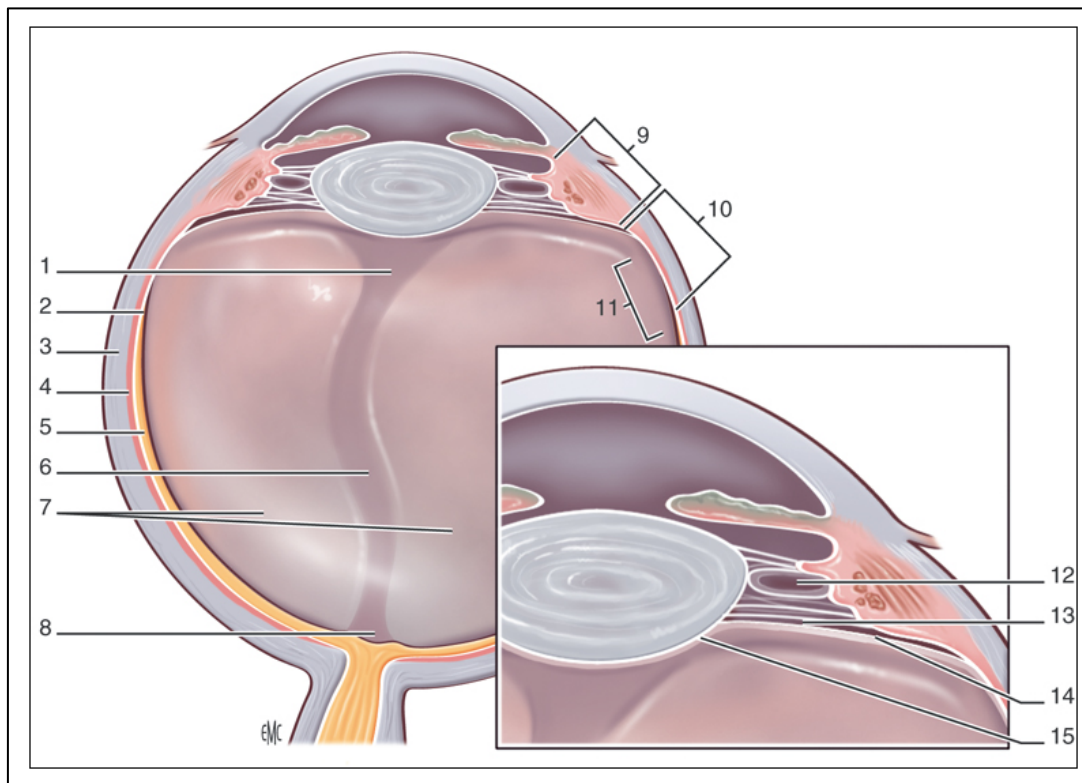


Figure 10: représentation schématique de l'anatomie du vitré. 1. Espace de Berger (espace rétrocrystallinien d'Erggelet) ; 2. ora serrata ; 3. sclérotique ; 4. choroïde ; 5. rétine ; 6. canal de Cloquet ; 7. vitré secondaire ; 8. aire de Martegiani ; 9. pars plicata ; 10. pars plana ; 11. base du vitré ; 12. canal de Hannover ; 13. canal de Petit ; 14. hyaloïde antérieure ; 15. ligne d'Egger formant le ligament hyaloïdocapsulaire de Wieger. (D'après Schepens CL, Neetens AE, editors. The vitreous and Vitreoretinal Interface. New York: Springer Verlag; 1987. p. 20).

2.2.1 .b. COMPOSITION DU VITRE

Le vitré est constitué à 98% d'eau. Il forme un gel viscoélastique grâce à la présence d'acide hyaluronique et de collagène (de type II majoritairement). Le collagène s'organise en fibrilles qui sont stabilisées par l'acide hyaluronique. Cette organisation empêche le collagène de s'agréger et maintient la transparence du vitré.¹⁷

2.2.2. VIEILLISSEMENT DU VITRE ET DE LA JONCTION VITREORETINIENNE

La jonction vitréo-rétinienne est la liaison entre la membrane limitante interne de la rétine et les fibres de collagène du cortex vitréen postérieur (ou hyaloïde postérieure).

Il existe des variations anatomiques. En effet, il n'y a pas de cortex vitréen en regard du nerf optique. Lors du décollement postérieur du vitré (DPV) on voit cet orifice (l'anneau de Weiss). A l'inverse, il existe des zones d'adhérences vitréo-rétiniennes plus importantes : la base du vitré, les vaisseaux, le ligament de Wieger, la fovéa et autour du nerf optique.

Après 50 ans apparaissent des modifications de la composition du vitré. Le volume de gel diminue pendant que le volume de vitré liquide augmente.¹⁸ L'hypothèse principale est une dissolution du complexe acide hyaluronique-collagène. Cette dissolution entraîne l'agrégation des fibrilles de collagène et la formation de vitré liquéfié. Le mécanisme à l'origine de la liquéfaction reste encore mal connu. Le rôle des radicaux libres¹⁹, de certaines enzymes ou des modifications moléculaires a été évoqué.

De plus, on observe un affaiblissement de l'interface vitréo-rétinienne dont le mécanisme reste, lui aussi, mal connu.

2.2.3 EXAMEN DU VITRE

2.2.3.a EXAMEN CLINIQUE

L'examen du vitré est difficile car il s'agit d'observer une structure conçue pour être invisible. L'examen du vitré antérieur peut être fait directement à la lampe à fente. L'examen du vitré central et postérieur nécessite l'utilisation d'une lentille sans contact en s'aidant des mouvements oculaires pour mobiliser le vitré. Enfin l'examen du vitré périphérique est plus difficile et nécessite l'emploi d'une lentille contact.

2.2.3.b. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

L'examen biomicroscopique reste donc difficile et limité. C'est pour cela que les examens complémentaires tiennent une place importante dans l'examen du vitré, notamment l'échographie et la tomographie en cohérence optique (OCT).

Examen échographique

L'échographie en mode B est la technique la plus utilisée avec des sondes de 10 ou 20 MHz. L'échographie permet d'examiner le vitré en cas de difficultés d'accès au fond d'oeil (trouble des milieux, remaniements vitréens) mais aussi d'étudier le vitré dans sa globalité. De plus, les nouveaux échographes à haute fréquence (50MHz) permettent l'étude de la jonction vitréo-rétinienne périphérique et de la base du vitré.

Il est important de faire varier le gain lors de l'examen échographique car c'est à un gain maximal (autour de 100 dB) qu'on étudie le mieux les structures vitréennes.

Le vitré normal, jeune est totalement anéchogène en théorie. En pratique, la dégénérescence débute tôt et des échos intra-vitréens apparaissent.

L'examen échographique permet aussi d'observer la hyaloïde postérieure et ainsi de rechercher un décollement postérieur du vitré.

Examen par tomographie en cohérence optique (OCT)

L'OCT permet d'observer la hyaloïde postérieure quand elle est très proche de la rétine. En revanche, il ne permet pas de visualiser la hyaloïde postérieure quand elle est totalement accolée à la rétine ou quand elle est trop éloignée de la rétine (en cas de décollement postérieur du vitré complet). L'OCT a permis de mieux étudier la jonction vitréo-rétinienne notamment la chronologie du décollement postérieur du vitré et la pathogénie des syndromes de traction vitréo-maculaire. **(Figure 11)**

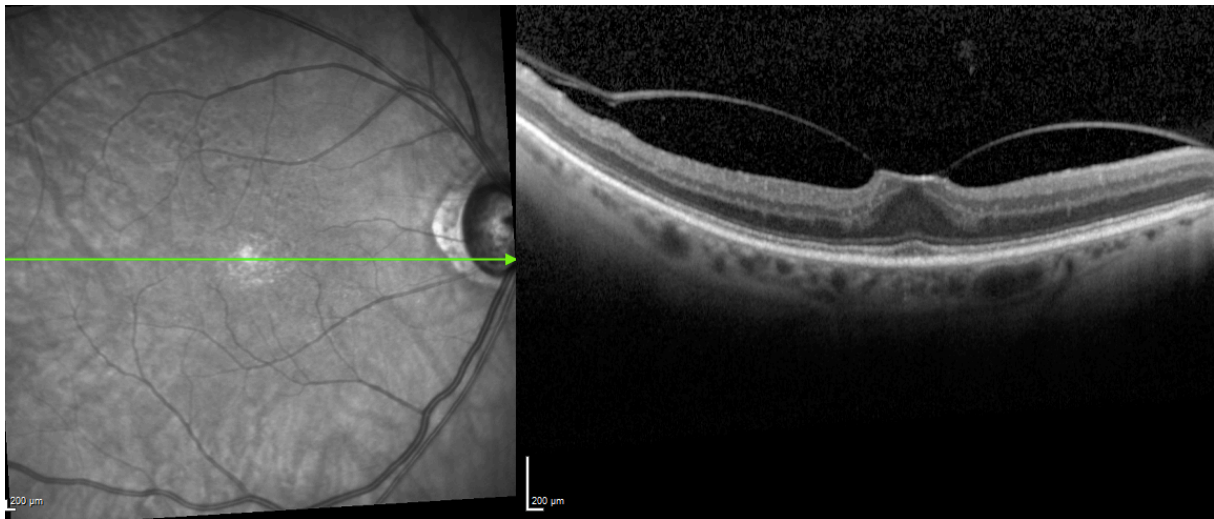


Figure 11: examen OCT: traction vitréo-maculaire

2.2.4 DEFINITIONS

2.2.4. a LE DECOLLEMENT POSTERIEUR DU VITRE

Définition

Anatomiquement le décollement postérieur du vitré (DPV) se définit par le clivage entre la membrane limitante interne de la rétine et le cortex vitréen postérieur (hyaloïde postérieure). Cliniquement, il s'agit d'un espace optiquement vide entre la rétine et la hyaloïde postérieure.

Physiopathologie

La cause principale du DPV est liée à l'âge. Comme nous l'avons vu précédemment trois facteurs sont associés au DPV : la liquéfaction du vitré, sa contraction et l'affaiblissement de l'adhérence vitréo-rétinienne.²⁰

D'autres causes de DPV ont été retrouvées. La myopie est accompagnée d'une liquéfaction précoce du vitré entraînant le DPV. L'extraction du cristallin en entraînant des modifications du vitré et le déplacement du vitré vers l'avant favorise le DPV.²¹ Le diabète²² et les inflammations causent une liquéfaction du vitré qui peuvent conduire à un DPV. D'autres

causes de DPV ont été décrites comme les traumatismes, ou la photocoagulation panrétinienne.

Chronologie du DPV

Le DPV débute dans la région maculaire, dans la zone périfovéolaire. Il est localisé, au départ, à un quadrant maculaire puis va s'étendre à toute l'aire maculaire. Le vitré reste attaché à la fovéa et à la région péripapillaire qui sont des zones de forte adhérence vitréo-rétinienne en raison d'une membrane limitante interne plus fine. Le DPV se poursuit par la rupture de l'attache fovéolaire puis prépapillaire pour évoluer vers le DPV complet.

Symptômes

Les symptômes sont absents dans la majorité des cas. Lorsqu'ils sont présents ils peuvent être d'origine vitrénne (corps flottants) ou rétinienne (photopsies). Les corps flottants (ou myodésopsies) peuvent être le signe de condensation du vitré ou révéler un DPV avec la visualisation de l'anneau prépapillaire. Les photopsies sont liées à une excitation rétinienne dans une zone de traction vitréo-rétinienne.

Diagnostic

En dehors du cas du DPV complet où on visualise l'anneau prépapillaire, le diagnostic clinique du DPV est difficile, d'où l'importance des examens complémentaires.

L'échographie en mode B permet d'étudier le vitré dans sa globalité. L'OCT a surtout un intérêt pour l'exploration de l'interface vitréo-maculaire.

Prévalence

Les premières études autopsiques retrouvaient un taux de 60% de DPV après 70 ans. Les études biomicroscopiques montrent un faible taux avant 50 ans (inférieur à 10%), avec un taux maximal après 70 ans de 60%.²³ Ces données ont été confirmées au cours des études échographiques.²⁴

De nouvelles données ont été apportées par l'OCT. Ainsi Uchino²⁵ a montré un DPV localisé dans la région maculaire chez plus de la moitié des patients de moins de 50 ans.

Complications

La déchirure rétinienne est la principale complication du DPV. Les déchirures se situent en avant de l'équateur et se compliquent de décollement de rétine dans près de 30% des cas.²⁶ Une hémorragie intra-vitréenne peut accompagner le DPV. Elle est souvent accompagnée d'une déchirure rétinienne qui doit être recherchée avec soin.

2.2.4.b ADHERENCE ET TRACTION VITREO-MACULAIRE

De nouveaux concepts

Les tentatives de classification OCT du décollement postérieur du vitré se sont heurtées aux limites de la visibilité de la hyaloïde postérieure. En effet, l'examen OCT ne permet pas de visualiser la hyaloïde postérieure quand elle est totalement accolée à la rétine ou quand elle est trop éloignée de la rétine. Le concept d'adhérence vitréo-maculaire a alors été introduit dans la littérature afin d'étudier la relation entre l'état du vitré et les pathologies réiniennes.

Adhérence vitréo-maculaire

Nous avons choisi de suivre la classification de l'International Vitreomacular Traction Study (IVTS).¹¹

L'adhérence vitréomaculaire (Vitreomacular adherence en anglais : VMA) se définit par une séparation du cortex vitréen postérieur de la rétine avec la persistance d'une attache entre le vitré et la rétine dans un rayon de 3 mm autour de la fovéa sans perturbation morphologique de la fovéa.

L'adhérence vitréo-maculaire est donc un stade du décollement postérieur du vitré incomplet.

Elle peut être focale ou large selon le diamètre de l'adhésion : focale pour un diamètre $\leq 1500\mu\text{m}$ et large pour un diamètre $\geq 1500\mu\text{m}$.

Traction vitréo-maculaire

La traction vitréomaculaire (Vitreomacular traction en anglais : VMT) se définit par une séparation du cortex vitréen postérieur de la rétine avec la persistance d'une attache entre le vitré et la rétine dans un rayon de 3 mm autour de la fovéa. **ET** Une distorsion de la surface

fovéale, et/ou des changements structuraux intra-rétiniens (kystes intra-rétiniens), et/ou une élévation de la fovéa au-dessus de l'épithélium pigmentaire. **MAIS** Sans interruption de pleine épaisseur de toutes les couches rétinienne.

Elle peut être focale ou large : focale pour une adhérence d'un diamètre $\leq 1500\mu\text{m}$ et large pour un diamètre $\geq 1500\mu\text{m}$.

2.3 LA CHOROÏDE

La choroïde est une couche située entre la sclérotique et la rétine. Elle est limitée par la membrane de Bruch en avant et la sclère en arrière. La choroïde est l'organe ayant le débit sanguin le plus élevé du corps humain.²⁷ Elle a une épaisseur moyenne de $285\mu\text{m}$ sous la fovéa.²⁸

On distingue classiquement 3 couches dans la choroïde :

- la couche de Haller : c'est la couche la plus externe qui contient les gros vaisseaux
- la couche de Sattler : couche intermédiaire contenant les vaisseaux de moyen calibre
- la choriocapillaire qui est constitué d'un réseau de fins capillaires de diamètre moyen entre 15 et $40\mu\text{m}$.

Elle assure de nombreuses fonctions dont la principale est de fournir l'oxygène à l'épithélium pigmentaire de la rétine et à la rétine externe. Elle assure aussi, entre autres, la thermorégulation, la nutrition et la sécrétion de facteurs de croissance.²⁹ Les avancées en matière d'imagerie mettent en évidence l'implication de la choroïde dans de nombreuses pathologies.

2.3.1 VASCULARISATION

L'artère ophtalmique, première branche de l'artère carotide interne, se divise en artère centrale de la rétine et en artères ciliaires postérieures principales (ACP). Malgré de nombreuses variations physiologiques, il existe classiquement 2 ACP : la nasale et la temporale dans 90% des yeux.³⁰ Les ACP principales se divisent ensuite en de nombreuses ACP courtes et en deux ACP longues qui irriguent l'uvée antérieure. Les ACP courtes (entre 15 et 20) pénètrent dans la sclère au niveau de la macula et en nasal de papille.

La vascularisation artérielle est sectorielle et chaque ACP courte irrigue un territoire choroïdien de forme triangulaire. Les ACP longues, elles, assurent la vascularisation de la périphérie choroïdienne.

Les veinules choroïdiennes post-capillaires confluent en veines choroïdiennes. Ces veines se drainent au sein des golfes vortiqueux situés à l'équateur du globe. L'organisation du drainage veineux ne correspond pas totalement à la vascularisation artérielle.

2.3.2 ANATOMIE DE LA CHOROÏDE

La choroïde est constituée de vaisseaux sanguins, de tissu conjonctif, de pigment mais aussi de cellules nerveuses. Il n'y a pas de vaisseaux lymphatiques à proprement parler mais Schroedl et al. ont mis en évidence des cellules de type macrophage positives pour un marqueur spécifique à l'endothélium lymphatique.³¹ Il a aussi été retrouvé des cellules de type muscle lisse au sein de la choroïde. Leur disposition préférentielle sous la fovéa fait suspecter un rôle potentiel de ces dernières dans le maintien de structure fovéolaire lors de mouvements ciliaires au cours de l'accommodation.³² Il est à noter également la présence de neurones choroïdiens intrinsèques. Une hypothèse est que ces neurones intrinsèques participent à la régulation du flux sanguin choroïdien.³³

L'organisation des capillaires au sein de la choriocapillaire est de type lobulaire. Ces lobules constituent des îlots fonctionnels au sein de la choroïde. La vitalité de la choriocapillaire est, en partie, maintenue grâce à la sécrétion de facteurs de croissance endothéliale vasculaire par l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR).³⁴

Le flux sanguin venant des ACP entre dans l'œil en traversant successivement les artérioles choroïdiennes pour arriver à la choriocapillaire.

La choroïde aurait un débit sanguin entre 677 et 735 mg/min, ce qui en fait le débit le plus élevé de l'organisme. La choroïde recevrait entre 65 et 85% du débit sanguin destiné à l'œil.

³⁵ Ce débit très élevé serait lié à la nécessité d'adaptation aux besoins métaboliques des photorécepteurs à l'obscurité.³⁶

2.3.3 ROLES DE LA CHOROÏDE

La choroïde a un donc rôle de nutrition et d'oxygénation de la rétine externe. Elle aurait aussi un rôle de régulateur thermique, mais cette hypothèse reste débattue.³⁷ Elle pourrait aussi avoir un rôle de protection contre le stress oxydatif.³⁸

2.3.4 IMAGERIE DE LA CHOROÏDE

De par sa situation entre l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR) et la sclère, la choroïde est une structure difficile à visualiser par les techniques d'imagerie conventionnelles.

Angiographie

La technique d'angiographie à la fluorescéine utilise une lumière bleue avec des longueurs d'onde d'excitation comprises entre 465 et 490 nm et des pics d'émission situés entre 520 et 530 nm. Les spectres d'excitation et d'émission de la fluorescéine sont partiellement bloqués par la mélanine contenue dans l'EPR. De plus, les vaisseaux choroïdiens sont perméables et la fluorescéine se retrouve rapidement dans l'espace extravasculaires ce qui empêche une définition précise de l'anatomie choroïdienne.

L'angiographie au vert d'indocyanine (indocyanine green en anglais : ICG) présente un pic d'absorption entre 790 et 805 nm. Ces longueurs d'onde plus élevées permettent une meilleure pénétration de l'EPR et donc une meilleure visualisation de la choroïde. Bien que l'angiographie ICG permette une bonne visualisation des vaisseaux choroïdiens à la phase précoce cette technique se heurte à deux principales limites. La première est que la choroïde est une structure en 3 dimensions et que l'angiographie ne permet qu'une exploration en deux dimensions. Cela rend difficile l'individualisation des différentes couches de la choroïde. De plus les vaisseaux choroïdiens étant perméables aux molécules d'ICG, celles-ci se retrouvent dans l'espace extravasculaire au cours de l'angiogramme, limitant la distinction des détails choroïdiens.

Echographie en mode B

La réflectivité de la choroïde est difficile à distinguer de celle de la rétine et de la sclère qui l'entoure. C'est un examen qui trouve son intérêt en cas de tumeurs volumineuses mais qui n'est pas assez précis pour la mesure de changements plus fins au sein de la choroïde.

Tomographie par cohérence optique

C'est le développement de l'EDI-OCT qui a permis une meilleure visualisation et une meilleure compréhension de l'anatomie choroïdienne. Cela permet d'obtenir des coupes de toute l'épaisseur choroïdienne. La mesure s'effectue entre la limite externe de l'EPR et la jonction choroïdo-sclérale. Les mesures sont généralement obtenues manuellement mais avec une très bonne reproductibilité inter-systèmes et inter-observateurs.^{39 40}

Les premières études publiées se sont d'abord focalisées sur les mesures moyennes de l'épaisseur choroïdienne. Puis l'épaisseur choroïdienne a été étudiée en lien avec de nombreuses pathologies.⁴¹ Cette nouvelle technologie a trouvé tout son intérêt dans l'étude de la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), retrouvant une épaisseur choroïdienne plus élevée chez ces patients.⁴² Les avancées en matière d'OCT ont conduit à la définition de nouveaux cadres nosologiques. Le spectre des « pachychoroïdopathies » décrite par Freund et son équipe en est un exemple.⁴³ Elles se définissent un élargissement des vaisseaux choroïdiens, une hyperméabilité à l'angiographie au vert d'indocyanine et un amincissement de la choriocapillaire. Ce terme regroupe différentes entités : l'épithéliopathie pigmentaire, la CRSC, et l'excavation focale. Elles peuvent toutes se compliquer de néovaisseaux choroïdiens.

2.3.5 CHOROÏDE ET PATHOLOGIES

La mise au point de l'EDI-OCT a relancé de façon considérable l'intérêt porté à l'étude de la choroïde et notamment à son épaisseur. L'épaisseur choroïdienne, comme reflet de l'intégrité de la choroïde, a été étudié dans des conditions physiologiques mais aussi dans de nombreuses pathologies.

2.3.5. a Modifications physiologiques de la choroïde

Variations nycthémérales

Bien qu'il ait été retrouvé dans plusieurs études une variation de l'épaisseur choroïdienne en fonction du rythme circadien, le sens de celle-ci n'a pas encore été clairement démontré.

Changements liés à l'âge

L'âge est une des principales variables liées à l'épaisseur choroïdienne. Des études histologiques ont retrouvé une diminution de la densité vasculaire au sein de la choriocapillaire avec l'âge.^{44 45 46} Des études en population ont confirmé cet amincissement choroïdien avec l'âge.^{47 48}

Variations en fonction du sexe

La majorité des études retrouvent un lien entre épaisseur choroïdienne et âge avec une épaisseur en moyenne plus élevée chez les sujets de sexe masculin.⁴⁹

2.3.5.b Epaisseur choroïdienne et facteurs de risque cardio-vasculaire

Un axe de recherche actuel est le lien entre facteurs de risque cardiovasculaire et choroïde. L'hypothèse physiopathologique sous-jacente à tous ces travaux est que les facteurs de risque cardiovasculaire entraîneraient des changements de type artériosclérotique au sein des vaisseaux choroïdiens. Cela aurait pour conséquence une diminution du flux sanguin choroïdien avec des répercussions sur l'oxygénation de la rétine externe et de l'épithélium pigmenté de la rétine. Les études au sujet de la relation entre diabète, tabagisme, hypertension et épaisseur choroïdienne retrouvent des résultats contradictoires.⁴⁹ Quant à la relation entre hypercholestérolémie et choroïde il n'existe qu'une étude à ce sujet rapportant une épaisseur choroïdienne plus élevée chez les sujets ayant une hypercholestérolémie.⁵⁰

3. VIEILLISSEMENT OCULAIRE ET DMLA

3.1 LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité dans les pays industrialisés et la troisième cause de cécité au niveau mondial.⁵ Sa prévalence mondiale a été estimée à 8,69%.⁷ Elle est multifactorielle avec un terrain génétique et des facteurs de risque environnementaux (tabagisme, facteurs nutritionnels).⁵¹ Les facteurs de risque classiquement reconnus sont l'âge, les antécédents familiaux de DMLA, le tabagisme et les apports alimentaires faibles en anti-oxydants et en acides gras oméga 3. Enfin les facteurs de risque génétiques associés à la DMLA sont les polymorphismes du facteur H du complément (CFH) et d'ARMS2.⁵¹ Classiquement, on distingue la maculopathie liée à l'âge (MLA) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de forme atrophique ou exsudative. La MLA se caractérise par des drusen au niveau maculaire associés ou non à des altérations de l'épithélium pigmentaire. Les patients peuvent évoluer vers une forme tardive atrophique qui se caractérise par des plages d'atrophie au sein desquelles il y a une perte en photorécepteurs, cellules de l'épithélium pigmentaire et choroïde. La DMLA exsudative se caractérise, elle, par la présence de néovaisseaux choroïdiens entraînant des signes d'exsudation : œdème maculaire, décollement séreux rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire, hémorragies, exsudats lipidiques.

3.2 RELATIONS ENTRE VIEILLISSEMENT OCULAIRE ET DMLA

3.2. a DMLA ET VITRE

Le lien entre vitré et DMLA est évoqué depuis la fin des années 1990. Les premières études échographiques ont suggéré que le DPV complet était moins fréquent chez les patients atteints de DMLA.^{52 53} Mais c'est l'arrivée de l'OCT en spectral domain à la fin des années 2000 qui a permis une meilleure visualisation du vitré et a relancé les études entre l'adhérence vitréo-maculaire et la DMLA. Des études cas-témoins ont montré que l'adhérence vitréo-maculaire était significativement plus fréquente chez les patients atteints de DMLA exsudative que chez les patients atteints de DMLA atrophique et que chez les sujets contrôles.^{54 55} Les auteurs avancent trois principales hypothèses à cette relation.^{56 55} La première serait que l'adhésion vitréo-maculaire induirait une inflammation chronique dans la région maculaire. Des études ont montré que l'inflammation pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de la DMLA.^{57 58 59} Une autre hypothèse est que la présence du vitré non détaché empêcherait la diffusion normale de l'oxygène et des nutriments à la macula. Une dernière possibilité est que la présence d'un vitré adhérent confinerait les facteurs pro-angiogéniques au sein de la macula contribuant ainsi à la néovascularisation.⁶⁰ Certains auteurs avancent l'idée inverse selon laquelle l'inflammation locale causée par la DMLA conduirait le vitré à être plus adhérent à la macula.^{55 61} Si cette relation est démontrée de façon formelle, cela aura de nombreuses implications thérapeutiques.

Premièrement, cela supposerait que les patients atteints de DMLA et porteurs d'une adhérence vitréo-maculaire nécessiteraient un plus grand nombre d'injection d'anti-VEGF. Ce qui modifierait totalement les protocoles d'injections d'anti-VEGF existants.

Ensuite les traitements éliminant le vitré auraient leur place dans l'arsenal thérapeutique de la DMLA. En effet, si le vitré a un rôle dans la pathogénie de la DMLA, sa destruction chirurgicale (vitrectomie) ou chimique (vitréolyse) pourrait améliorer l'évolution des patients non-répondeurs aux injections d'anti-VEGF voire de tous les patients présentant une adhérence vitréo-maculaire. C'est cette destruction chimique (vitréolyse) qui est au centre de de tous les débats et de nombreuses recherches de l'industrie pharmaceutique.⁶²

3.2. b DMLA ET CHOROÏDE

De part sa fonction essentielle de nutrition de la rétine externe la choroïde est au centre des modèles pathogéniques de la DMLA. Deux grandes théories s'opposent. La première consiste en une atteinte de l'épithélium pigmentaire qui entraîne une perte secondaire des photorécepteurs et la choriocapillaire.⁴⁵ Cette théorie est corroborée par des études expérimentales où la destruction induite de l'EPR entraîne une atrophie de la choriocapillaire.^{63 64} Dans la seconde théorie, la choroïde aurait un rôle primaire dans le processus : c'est la théorie vasculaire défendue par Friedman. D'après Friedman, il y aurait une accumulation de lipoprotéines au sein de la sclère et de la membrane de Bruch avec l'âge qui entrainerait une rigidification de ces structures. Cela aurait pour conséquence une altération du flux sanguin au sein de la choroïde.⁶⁵

4. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

L'examen OCT a révolutionné l'imagerie en ophtalmologie, en permettant une meilleure visualisation des différentes couches rétinienne mais aussi du vitré ou de la choroïde. Ces avancées technologiques ont soulevé de nouvelles hypothèses pathogéniques au sujet de la DMLA. L'étude ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires) est une étude épidémiologique bordelaise qui a pour but d'étudier différentes pathologies oculaires liées à l'âge avec les facteurs nutritionnels, démographiques ou environnementaux. Cette cohorte représente une opportunité d'investiguer ces différentes hypothèses au sein d'une population générale âgée.

Enfin, si l'OCT est au centre des pratiques cliniques quotidiennes, les études épidémiologiques se basent encore majoritairement sur les photographies du fond d'œil, notamment en raison de l'absence d'une classification des maladies maculaires à partir des examens OCT.

Notre étude a donc 3 principaux objectifs :

1) Etude de la relation entre DMLA et adhérence vitréomaculaire

Une partie de notre étude se concentrera sur la description de l'adhérence vitréomaculaire, des facteurs associés à celle-ci et son association avec la DMLA au sein de la cohorte Alienor

2) Etude de la relation entre épaisseur choroïdienne, facteurs cardio-vasculaire et DMLA

Le dernier objectif est d'étudier la relation entre l'épaisseur choroïdienne et les facteurs de risque cardio-vasculaires mais aussi entre l'épaisseur choroïdienne et la DMLA, au sein de la cohorte Alienor.

3) Développement d'une classification internationale :

Nous avons pour objectif la publication d'une classification OCT standardisée et internationale. Elle permettra d'uniformiser et de comparer les études épidémiologiques concernant les pathologies maculaires.

PARTIE 2.

METHODES

1. L'ETUDE ALIENOR

L'étude ALIENOR (Antioxydants, Lipides essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) est une étude de cohorte menée dans le but d'évaluer l'association entre des maladies oculaires dégénératives (cataracte, glaucome, DMLA, sécheresse oculaire) et des facteurs nutritionnels (antioxydants, pigment maculaire, acides gras).⁶⁶ Ces facteurs nutritionnels ont été déterminés à partir de mesures plasmatiques et d'une estimation des apports alimentaires. Cette étude tient compte aussi d'autres déterminants majeurs comme les polymorphismes génétiques, le mode de vie et les facteurs de risque vasculaire.

Les sujets d'ALIENOR ont été recrutés à partir d'une autre étude de cohorte en cours sur les facteurs de risque vasculaire de démence : l'étude des Trois Cités (3C).⁶⁷ L'étude 3C porte sur 9294 sujets âgés de 65 ans ou plus, vivant dans les villes de Bordeaux, Dijon ou Montpellier, parmi lesquels 2104 sont bordelais. Ces sujets ont été recrutés entre 1999 et 2001 à partir des listes électorales et sont suivis tous les deux ans environ depuis leur inclusion. Lors de ces suivis, de nombreux paramètres sont recueillis tels qu'une évaluation cognitive, de l'état de santé générale, de nombreux facteurs de risque potentiels (tabac, alcool, nutrition, facteurs vasculaire), ainsi que des prélèvements sanguins.

L'étude ALIENOR consiste en un volet ophtalmologique qui a été proposé à l'ensemble des participants bordelais à partir du troisième suivi (2006-2008) de la cohorte 3C. Parmi les 1450 participants bordelais de l'étude 3C entre 2006 et 2008, 963 (66,4%) ont participé à l'étude ALIENOR. Ces sujets sont depuis suivis tous les 2 ans environ sur le plan ophtalmologique.

Cette étude est en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Chaque participant a donné un consentement écrit. Le protocole de l'étude ALIENOR a été approuvé par le comité d'éthique de Bordeaux (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer) en mai 2006.

2. EXAMENS REALISES

2.1 QUESTIONNAIRES

Des questionnaires standardisés, réalisés par un enquêteur, portaient sur les habitudes nutritionnelles, la consommation d'alcool et de tabac, les données socio-démographiques, les facteurs de risque vasculaire, les antécédents médicaux et les traitements pris par le patient. Les données de comportement à l'exposition solaire ainsi que l'histoire résidentielle de chaque participant ont été relevées. De plus, un auto-questionnaire spécifique relevant les antécédents personnels et familiaux a été proposé aux sujets de la cohorte ALIENOR.

2.2 EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES

L'examen ophtalmologique a été réalisé dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux.

L'examen d'inclusion dans la cohorte ALIENOR a eu lieu entre octobre 2006 et mai 2008.

Lors de ce premier examen (ALIENOR 0), les examens suivants ont été effectués pour chaque œil :

- recueil des antécédents ophtalmologiques
- mesure de l'acuité visuelle de loin avec la correction habituelle et avec la correction optimale (mesure par auto-réfractomètre), évaluée par l'échelle ETDRS.
- mesure de l'acuité visuelle de près avec la correction habituelle et avec la correction optimale évaluée par le test de Parinaud.
- mesure de la pression intraoculaire au tonomètre à air
- mesure de l'épaisseur cornéenne à l'aide d'un pachymètre
- évaluation du film lacrymal par le test du « break-up time » après instillation de fluorescéine.
- 2 photographies rétinienne à 45°, à l'aide d'un rétinographe non mydriatique (une centrée sur la région maculaire et l'autre sur le nerf optique).

Le second examen des sujets d'ALIENOR (ALIENOR 1) s'est déroulé entre avril 2009 et janvier 2011. Les sujets ont bénéficié des mêmes examens que durant ALIENOR 0 avec en plus les examens suivants :

- mesure de la pression intra-oculaire par l'Ocular Reponse Analyzer (ORA, Reichert, Buffalo, NY).
- examen du fond d'œil avec l'OCT HRA Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) :
 - tomographie par cohérence optique de la région maculaire et de la papille
- cliché couleur et en autofluorescence grand champ du fond d'œil (Optomap, Optos, Dunfermline, Royaume-Uni)

Le troisième examen des sujets d'ALIENOR (ALIENOR 2) s'est déroulé entre 2011 et 2012. Les sujets ont alors bénéficié des mêmes examens que durant ALIENOR 1 avec en plus un examen avec l'EDI-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne).

2.3. METHODE D'ACQUISITION DES IMAGES OCT

Les images ont été acquises à l'aide d'un OCT de type « Spectral Domain » couplé à un ophtalmoscope à balayage laser confocal (cSLO) : l'OCT HRA Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne). Les images ont été réalisées par le même opérateur entraîné. Cet appareil possède une acquisition de 40000 scans A par seconde avec une résolution de 7 μm en profondeur et une résolution transversale de 14 μm . Il utilise une diode supra-luminescente de 870 nm de longueur d'ondes. Il bénéficie d'une fonction ART (Automatic Real-Time) qui compense les mouvements oculaires et améliore la qualité de l'image.

Pour la réalisation des coupes maculaires la résolution était en mode « high speed », avec un angle de scan de 20 degrés et les paramètres suivants : size X : 1024 pixels (5,7mm) ; size Z : 496 pixels (1,9mm) ; scaling X : 5,54 $\mu\text{m}/\text{pixel}$; scaling Z : 3,87 $\mu\text{m}/\text{pixel}$; nombre de B-scans : 19 ; pattern size : 20×15 degrés ; distance entre les B-scans : 236 μm . Une coupe horizontale et une coupe verticale ont été acquises ainsi qu'une coupe passant par la papille chez la majorité des participants.

3. DEFINITIONS

3.1 INTERFACE VITREORETINIENNE

J'ai réalisé l'interprétation de l'ensemble des examens OCT en fonction de la classification proposée par l'International Vitreomacular Traction Study (IVTS)¹¹.

3.1.1 ADHERENCE VITREO-MACULAIRE

L'adhérence vitréo-maculaire se définit par une séparation du cortex vitréen postérieur de la rétine avec la persistance d'une attache entre le vitré et la rétine dans un rayon de 3 mm autour de la fovéa, sans perturbation morphologique de la fovéa.

Elle peut être focale ou large selon le diamètre de l'adhésion : focale pour un diamètre $\leq 1500 \mu\text{m}$ (**Figure 12**) et large pour un diamètre $\geq 1500 \mu\text{m}$ (**Figure 13**). Cette limite de 1500 μm a été choisie car il s'agit de la zone d'adhésion maximale du vitré à la rétine et qu'elle est employée dans les publications récentes.

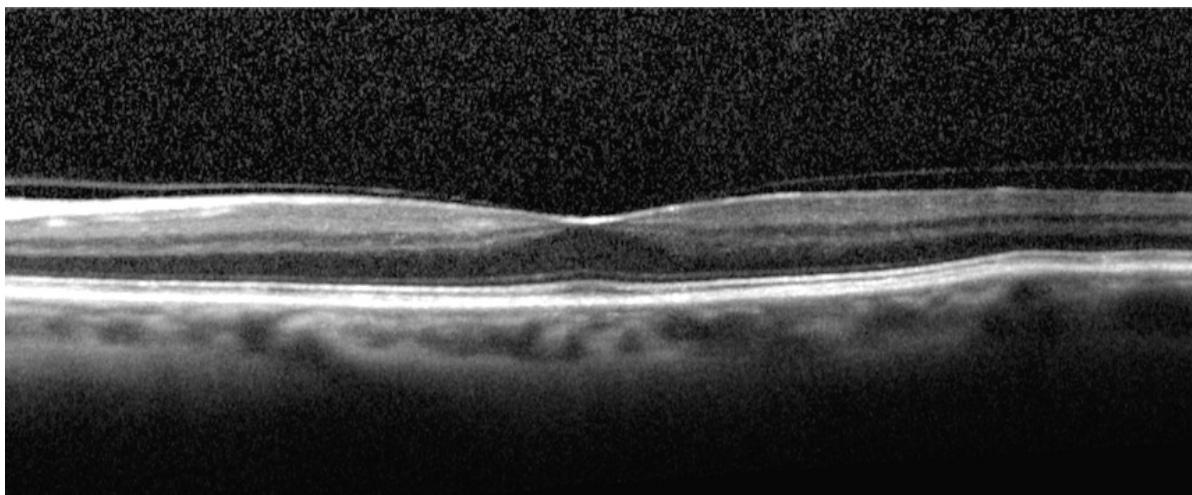


Figure 12: adhérence vitréo-maculaire focale : Cliché OCT d'une adhérence vitréo-maculaire de type focal avec un diamètre d'adhérence inférieur à 1500 μm .

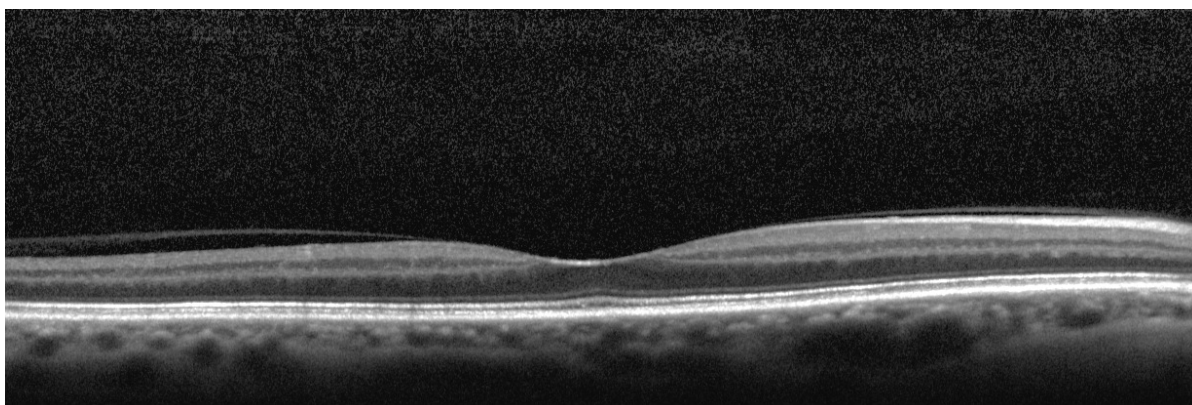


Figure 13: adhérence vitréo-maculaire large : cliché OCT d'une adhérence vitréo-maculaire de type large avec un diamètre d'adhérence supérieur à 1500 μm .

3.1.2 TRACTION VITREO-MACULAIRE

La traction vitréo-maculaire se définit par une séparation du cortex vitréen postérieur de la rétine avec la persistance d'une attache entre le vitré et la rétine dans un rayon de 3 mm autour de la fovéa.**ET** Une distorsion de la surface fovéale et/ou des changements structuraux intra-réiniens (kystes intra-réiniens) et/ou une élévation de la fovéa au-dessus de l'épithélium pigmentaire.**MAIS** Sans interruption de pleine épaisseur de toutes les couches rétiniennes.

Elle peut être focale ou large : focale pour une adhérence d'un diamètre $\leq 1500\mu\text{m}$ (**Figure 14**) et large pour un diamètre $\geq 1500\mu\text{m}$ (**Figure 15**)

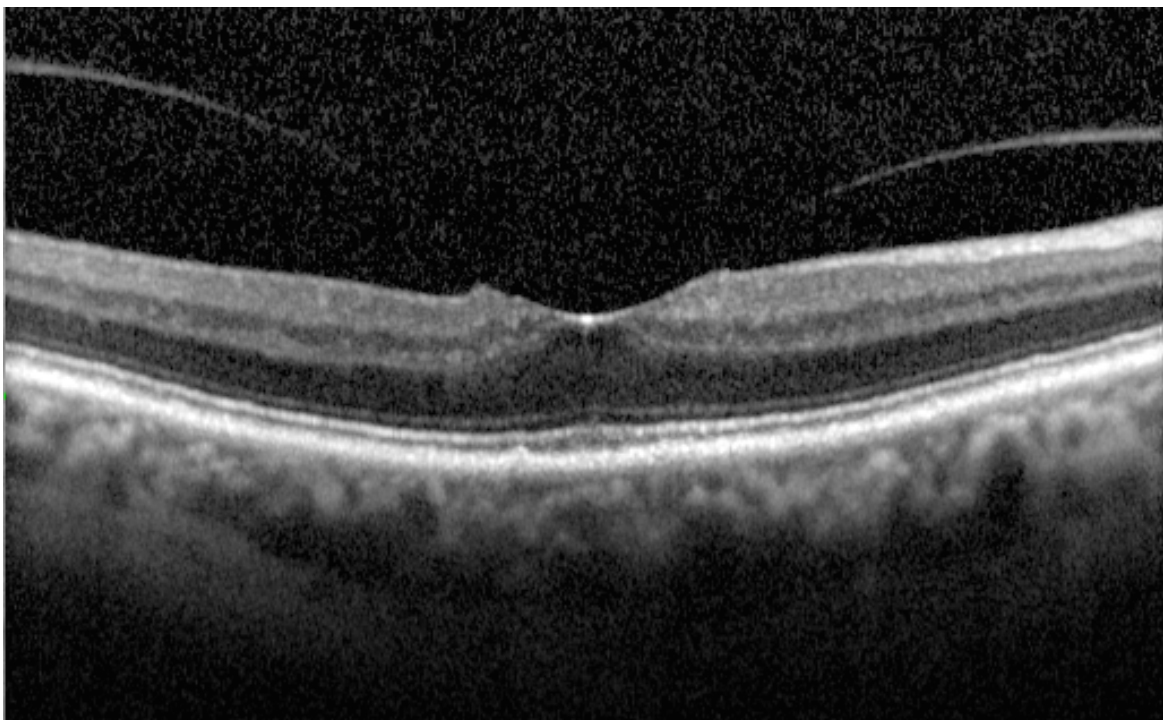


Figure 14: traction vitréo-maculaire focale : cliché OCT d'une traction vitréo-maculaire de type focale avec une adhérence vitréo-rétinienne $\leq 1500\mu\text{m}$.

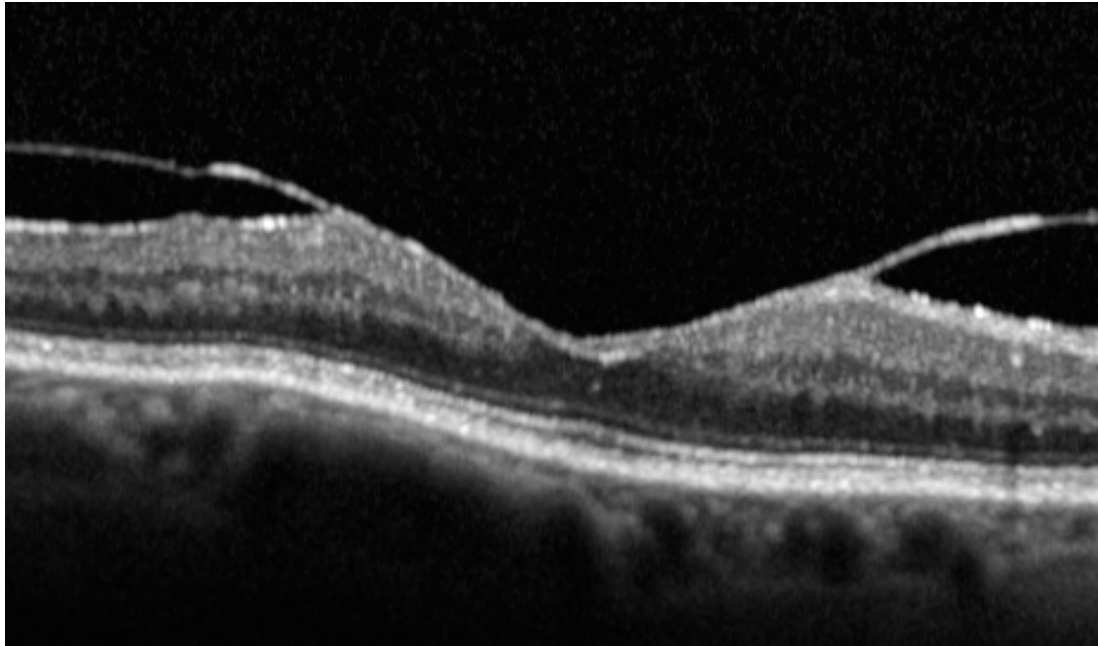


Figure 15: traction vitréo-maculaire large. Cliché OCT d'une traction vitréo-maculaire de type large avec une adhérence vitréo-rétinienne $>1500\mu\text{m}$.

3.2 MESURE DE L'ÉPAISSEUR CHOROÏDIENNE

J'ai mesuré manuellement l'épaisseur choroïdienne sous-fovéolaire sur une coupe horizontale d'EDI SD-OCT, passant par la fovéa. Ces mesures ont été réalisées en aveugle de la classification DMLA ou de tout autre donnée clinique.

L'épaisseur choroïdienne était définie comme la distance verticale entre la ligne hyper-réfléctive correspondant à la membrane de Bruch et la ligne hyper-réfléctive correspondant à la surface interne de la sclère. **(Figure 16)**

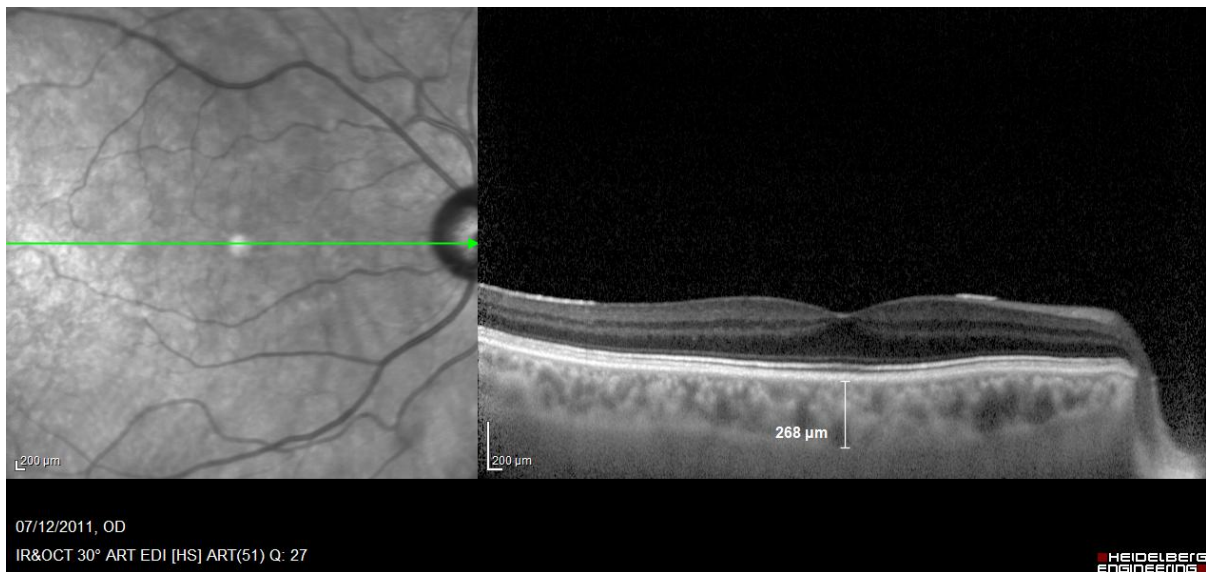


Figure 16: coupe en EDI-OCT illustrant une mesure de l'épaisseur choroïdienne

3.3 CLASSIFICATION DE LA DMLA

Le diagnostic de la forme de DMLA a été réalisé par 3 médecins seniors experts du service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux sur la base des examens OCT, des photographies couleurs du fond d'œil et des antécédents. Les rétinographies ont été interprétées selon la classification internationale⁹ et une modification du schéma utilisé dans l'étude « Multi-Ethnic of Atherosclerosis » pour la taille, la localisation des drusen⁶⁸.

La « DMLA sévère » était définie par la présence d'un DMLA néovasculaire ou d'une atrophie géographique dans un rayon de 3000 microns autour de la fovéa. La DMLA néovasculaire incluait les décollements séreux ou hémorragiques de l'épithélium pigmentaire ou de la rétine sensorielle, des hémorragies sous-rétiniennes ou sous l'épithélium

pigmentaire et des cicatrices fibro-gliales. L'atrophie géographique était définie par une zone de dépigmentation rétinienne d'au moins 175 microns de diamètre, caractérisée par une bordure nette et la présence de vaisseaux choroïdiens visibles.

La MLA (maculopathie liée à l'âge) était définie par la présence de drusen séreux distincts et/ou de drusen séreux indistincts et/ou de drusen réticulés et/ou d'anomalies pigmentaires. Les drusen séreux distincts et les drusen séreux indistincts mesuraient plus de 125 microns de diamètre et avaient respectivement, une densité uniforme et des bords nets ou une densité décroissante du centre vers la périphérie et des bords flous. Les anomalies pigmentaires étaient définies par une hyperpigmentation et/ou une hypopigmentation (sans visibilité des vaisseaux choroïdiens). Les yeux étaient classés en cinq catégories : pas de DMLA, MLA, DMLA sévère, DMLA atrophique, DMLA néovasculaire.

3.4 AUTRES VARIABLES

Les mesures plasmatiques ont été réalisées sur des prélèvements à jeûn collectés lors de la visite d'inclusion de l'étude 3C (1999-2001). Les lipides plasmatiques dont le HDL ont été mesurés au laboratoire de biochimie du CHU de Dijon.

Les facteurs de confusion potentiels suivants ont été choisis selon une revue de la littérature qui a retrouvé une association significative avec la DMLA ou l'adhérence vitréo-maculaire : l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle (IMC), le diabète, les polymorphismes du CFH et d'ARMS 2, l'antécédent de chirurgie de cataracte, l'exposition au soleil, les acides gras (EPA, DHA, omega 3 alimentaires), le taux de HDL plasmatique.

Les données ont été récoltées au cours d'un interrogatoire en face à face avec un questionnaire standardisé par une psychologue entraînée ou une infirmière.

Les polymorphismes génétiques ont été déterminés par le génopole de Lille à partir des échantillons d'ADN collectés lors de la visite d'inclusion (1999-2001).

PARTIE 3.

RESULTATS

1. ETUDE DE LA RELATION ENTRE L'ADHERENCE VITREO-MACULAIRE ET LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE AU SEIN DE LA COHORTE ALIENOR (ARTICLE 1)

1.1 INTRODUCTION

L'implication potentielle de l'adhérence vitréo-maculaire dans la physiopathologie de la DMLA est évoquée depuis que des techniques d'imagerie ont permis de visualiser le vitré. Ce lien a d'abord été évalué à l'aide de l'échographie en mode B. Ondes et al. ont retrouvé un taux de décollement postérieur du vitré plus faible chez les sujets atteints de DMLA exsudative dans une étude menée sur 50 cas et 50 témoins. L'émergence de l'OCT a permis une meilleure visualisation de l'interface vitréo-rétinienne. De nouvelles études cas-témoins ont alors été conduites au moyen de l'OCT retrouvant un taux d'adhérence vitréo-maculaire plus élevée chez les sujets atteints de DMLA exsudative.^{69 70 71}

Afin de contrôler les facteurs de confusion tels que l'âge, le sexe, l'environnement ou la génétique, des études cas-témoins ont comparé la fréquence de VMA entre les 2 yeux chez des patients atteints de DMLA exsudative unilatérale.^{61 71} Ces dernières ont aussi mis en évidence un taux plus élevé de VMA dans les yeux présentant une DMLA exsudative que dans les yeux non atteints.

Même si toutes ces études montrent une fréquence plus importante de VMA et un taux plus faible de DPV complet dans les yeux atteints de DMLA exsudative que dans les yeux non malades, il s'agit d'études cas-témoins. Ces études sont notamment sujettes à des biais de sélection des témoins (en particulier témoins « hyper-normaux », ne correspondant pas au vieillissement normal dans une population). Aucune étude en population n'a été menée jusqu'à présent afin de décrire de façon précise la prévalence de l'adhérence vitréo-maculaire et d'étudier sa relation avec la DMLA.

Les objectifs de notre étude étaient de décrire la prévalence des anomalies de l'interface vitréo-rétinienne (adhérence et traction vitréo-maculaire) en population générale âgée, d'étudier les facteurs associés à l'adhérence vitréo-maculaire et enfin d'étudier la relation entre l'adhérence vitréo-maculaire et la DMLA au sein de la cohorte ALIENOR.

Vitreomacular Adhesion and Its Association With Age-Related Macular Degeneration in a Population-Based Setting: The Alienor Study

Sarra Gattoussi,¹⁻³ Audrey Cougnard-Grégoire,^{1,2} Marie-Noëlle Delyfer,¹⁻³ Marie-Bénédicte Rougier,¹⁻³ Cédric Schweitzer,¹⁻³ Cécile Delcourt,¹⁻³ and Jean-François Korobelnik¹⁻³

¹Univ. Bordeaux, ISPED, Bordeaux, France

²INSERM, U1219, Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France

³CHU de Bordeaux, Service d'Ophtalmologie, Bordeaux, France

Correspondence: Cécile Delcourt, INSERM U1219, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France; cecile.delcourt@isped.fr.

Submitted: September 13, 2016

Accepted: March 9, 2017

Citation: Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Delyfer M-N, et al. Vitreomacular adhesion and its association with age-related macular degeneration in a population-based setting: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:2180–2186. DOI: 10.1167/iovs.16-20741

PURPOSE. The purpose of this study was to describe vitreomacular adhesion (VMA), diagnosed with spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), its risk factors, and its association with AMD in a population-based study of French elderly subjects.

METHODS. Six hundred twenty-two of 624 (99.7%) participants of the Alienor study (Bordeaux, France), ≥ 75 years of age, had gradable SD-OCT scans of the macula in at least one eye. VMA was defined as visible perifoveal vitreous separation with remaining vitreomacular attachment and unperturbed foveal morphologic features. Late AMD was classified from retinal color photographs, SD-OCT, and ophthalmologic history. Early AMD was classified from retinal photographs and defined by the presence of large drusen and/or reticular drusen and/or pigmentary abnormalities.

RESULTS. The prevalence of VMA was 15.8%, decreased with age (18.1% in subjects 75 to 84 years of age versus 8.9% after 85 years of age), and was higher in men than women (20.6% vs. 12.8%). VMA also tended to be less frequent in eyes with a history of cataract surgery (odds ratio [OR] = 0.66, $P = 0.05$), after adjustment for age and sex. No associations of VMA with other risk factors (cardiovascular risk factors, dietary intake of omega-3 fatty acids, lifetime ultraviolet radiation exposure, major AMD genetic polymorphisms) were found. After multivariate adjustment, VMA was not significantly associated with early or late AMD (OR = 1.14, $P = 0.70$ and OR = 0.78, $P = 0.51$ for early and late AMD, respectively).

CONCLUSIONS. VMA was visible on SD-OCT in 16% in this sample of elderly French subjects but was not associated with AMD. Prospective studies of the associations of VMA with AMD are needed.

Keywords: vitreomacular adhesion, age-related macular degeneration, risk factors, epidemiology

With age, the vitreous cortex may detach gradually from the retina, leading to posterior vitreous detachment (PVD). This detachment starts in the perifoveal area and progresses after months or years to a total PVD.¹ It is only with the development of ultrasound examinations and, more recently, with spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) that the detailed examination of the vitreous and the vitreomacular interface has improved.

The International Vitreomacular Traction Study (IVTS) group has developed an OCT-based classification of the vitreomacular interface.² In this classification, vitreomacular adhesion (VMA) is defined as perifoveal vitreous separation with remaining vitreomacular attachment and unperturbed foveal morphologic features.

Several studies have suggested a link between VMA and exudative AMD. Krebs et al. showed a higher frequency of VMA in patients with AMD: OCT detected persistent central vitreoretinal adhesion in 18 (36%) of 50 eyes with exudative AMD, significantly higher than in nonexudative AMD (4 of 57 [7%]) and in controls (6 of 56 [10%]).³ In a retrospective case-

control study, Mojana et al.⁴ found that the hyaloid adhesion was associated with AMD: VMA was present in 28% in patients with AMD compared with 16% in the control group. Robison et al.⁵ evaluated vitreomacular adhesion in different stages of AMD. VMA was present in 11 (38%) of 29 of eyes with exudative AMD and in only 3 (10%) of 29 eyes with nonexudative AMD. In a paired study performed to reduce the effects of genetics and environmental factors, Lee et al. compared the rate of VMA in the AMD eye with the fellow non-AMD eye. Exudative AMD was mostly present in eyes with vitreomacular adhesion (44 of 53, 83%) and rarely found in eyes without vitreomacular adhesion (6 of 53, 11.3%).⁶ These previous publications were case-control studies with major limitations. There was no population-based study. Case-control studies are well known to be associated with a high risk of bias, because of the selection of cases (often overrepresenting the most severe cases) and controls (which may not be comparable to the cases in many respects, thus generating differences linked to the selection rather than the disease status). Moreover, when the person classifying the risk factor



(here VMA) is not masked to the case/control status, this may induce an observer bias (differential classification according to the case or control status). Finally, VMA is a recent concept, and population-based data such as prevalence or risk factors are lacking. The purpose of our study is to describe the prevalence of VMA, its risks factors and its associations with AMD in a population-based study of French elderly subjects.

METHODS

Study Population

The Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies Oculaires) Study is a prospective population based-study aiming at assessing the associations of age-related eye diseases with nutritional factors.⁷ It also takes into account other major determinants of eye diseases, including gene polymorphisms, lifestyle, and vascular factors. Subjects of the Alienor Study were recruited from an ongoing population-based cohort, the Three-City (3C) Study, on the vascular risk factors of dementia.⁸ The 3C study included 9294 subjects ≥ 65 years of age from three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier), among whom 2104 were recruited in Bordeaux. They were initially recruited between 1999 and 2001 and were followed-up every 2 years since baseline. Each examination consisted of a cognitive evaluation, assessment of vascular risk factors, nutritional factors, and lifestyle.

The Alienor Study consists of eye examinations, which are offered to all participants of the 3C cohort in Bordeaux since the third follow-up (wave 1, 2006–2008). Among the 1450 participants reexamined between October 2006 and May 2008, 963 (66.4%) participated in the Alienor Study's baseline eye examination. This examination consisted of the evaluation of age-related eye diseases: AMD, glaucoma, cataract, and dry eye syndrome. Detailed characteristics of participants and nonparticipants have been published elsewhere.⁷ At the fourth follow-up (wave 2, 2009–2010), an SD-OCT examination of the macula and the optic nerve was included in the eye examination. Among the Alienor participants still alive, 624 subjects (69.1%) accepted this second eye examination. They were ≥ 75 years of age.

This research adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. The design of the Alienor study has been approved by the Ethical Committee of Bordeaux (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) in May 2006. Participants gave written informed consent for their participation in the study.

Eye Examination

Each subject underwent an ophthalmologic examination including measurement of refraction by an auto-refractometer (Speedy-K, Luneau, France), best-corrected visual acuity (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] scale), intraocular pressure by a noncontact tonometer (KT 800, Kowa, Tokyo, Japan), and macular and optic disc photography by a nonmydriatic retinograph (TRC NW6S; Topcon, Tokyo, Japan). The SD-OCT examination was performed using Spectralis (Software Version 5.4.7.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

SD-OCT Imaging

SD-OCT examinations were performed using Spectralis (Software Version 5.4.7.0; Heidelberg Engineering). This device has an acquisition rate of 40,000 A-scans per second, with a depth resolution of 7 μm in tissue and a transversal

resolution of 14 μm by using a superluminescence diode with an 870-nm bandwidth. The instrument combines OCT technology with a confocal scanning laser ophthalmoscope (CSLO). The Spectralis OCT provides an automatic real-time (ART) function that adjusts for eye movement and increases image quality. All OCT assessments were performed by the same experienced technician without pupil dilation. For the macular cube acquisition, the following conditions were used: resolution mode, high speed; scan angle, 20°; size X, 1024 pixels (5.7 mm); size Z, 496 pixels (1.9 mm); scaling X, 5.54 $\mu\text{m}/\text{pixel}$; scaling Z, 3.87 $\mu\text{m}/\text{pixel}$; number of B-scans, 19; pattern size, 20 $\times$ 15° and distance between B-scans, 236 μm .

Classification of VMA

VMA was graded as defined by the IVTS and is characterized by an "elevation of the cortical vitreous above the retinal surface, with the vitreous remaining attached within a 3-mm radius of the fovea without retinal abnormalities."² The evidence of VMA was based on the macular cube and was subclassified by size of the adhesion in focal (<1500 μm) or broad (>1500 μm).

Classification of VMA was performed by a trained ophthalmologist. The ophthalmologist performing VMA evaluation had no access to the AMD classification or any other clinical or risk factor data.

Classification of AMD

Retinal photographs were interpreted according to the International Classification and a modification of the grading scheme used in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis for drusen size, location, and area.^{9,10} Eyes were classified according to one of three exclusive groups: no AMD, early AMD, and late AMD.

Late AMD was defined by the presence of neovascular AMD or geographic atrophy within the grid (3000 μm from the foveola). Neovascular AMD included serous or hemorrhagic detachment of the RPE or sensory retina, subretinal or sub-RPE hemorrhages, and fibrous scar tissue. Geographic atrophy was defined as a discrete area of retinal depigmentation, 175 μm in diameter or larger, characterized by a sharp border and the presence of visible choroidal vessels. In addition, SD-OCT macular scans (vertical and horizontal lines, macular volume) were interpreted by a retina specialist for signs of retinal atrophy and neovascular AMD (subretinal fluid, subretinal tissue, pigment epithelium detachment, intraretinal fluid). Finally, classification of late atrophic and neovascular AMD was based on all available information (ophthalmologic history and treatments, retinal photographs, OCT scans).

Early AMD was classified from retinal photographs and defined by the presence of soft distinct drusen and/or soft indistinct drusen and/or reticular drusen and/or pigmentary abnormalities. Soft distinct and indistinct drusen were larger than 125 μm in diameter and with uniform density and sharp edges or decreasing density from the center outward and fuzzy edges, respectively. Pigmentary abnormalities were defined as areas of hyperpigmentation and/or hypopigmentation (without visibility of choroidal vessels). This definition of early AMD is similar to those used in other large epidemiologic studies of AMD, such as the Blue Mountains Eye Study, the Rotterdam Study, or the EUREYE Study, to facilitate comparisons with these studies.^{11–13} This definition is also similar to the definition of intermediate AMD proposed by Ferris et al.¹⁴

Other Variables

Potential risk factors were selected, based on factors associated with AMD in the Alienor study and/or with VMA on basis of a literature search.^{15–19} They included age, sex, smoking, body mass index (BMI), hypertension, plasma high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, plasma low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, dietary intakes of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), diabetes, the polymorphisms Complement Factor H (CFH) Y402H, age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) A69S, and cataract extraction. Cataract extraction was verified at slit lamp. Data on general characteristics, lifestyle, and cardiovascular risk factors were collected during a face-to-face interview using a standardized questionnaire administered by a trained psychologist or nurse. General data included demographic characteristics and smoking. BMI (kg/m^2) was calculated as weight per height². Two separate measures of blood pressure in a seated position were performed in all participants. The first blood pressure measurement was recorded at the beginning of the interview and the second one at the end, using a digital electronic tensiometer (OMRON M4; Omron Sante France SAS, Rosny-sous-Bois, France). The average systolic blood pressure (SBP) was the average of these two SBP measures. The same calculation was made for the average diastolic blood pressure (DBP). Hypertension was defined as average SBP ≥ 140 mm Hg and/or average DBP ≥ 90 mm Hg and/or antihypertensive medication use at baseline examination. Plasma lipids and glucose were measured at a central laboratory from fasting blood samples collected at home. Diabetes was defined as fasting blood glucose ≥ 7 mmol/L and/or medication use and/or self-reported diabetes. Regarding lifetime UV radiation exposure, as previously published,²⁰ for each participant, average annual ambient UV radiation exposure was estimated using the residential history by weighing annual ambient UV radiation at each location (estimated from the Eurosun UV database [www.eurosun-project.org]) by the time spent at that location.

Dietary intakes of omega-3 PUFAs were estimated from a 24-hour dietary recall performed by dietitians in 2002–2003.²¹ Genetic polymorphisms were determined by the Lille G  n  p  le from the DNA samples collected in 1999–2001.

Statistical Analysis

Associations of VMA with potential risk factors were estimated using logistic generalized estimating equation (GEE) models (which allow taking into account the data from both eyes and their intraindividual correlations), adjusted for age and sex.

Associations of AMD with VMA were estimated using logistic GEE models. Subjects without any AMD were considered as the reference group. GEE models were adjusted first for age and sex (model 1). In model 2, we performed additional adjustment for cataract surgery. Finally, model 3 was adjusted for age, sex, cataract surgery, CFH Y402H, ARMS2 A69S, omega-3 PUFA intake, smoking, diabetes, and HDL-cholesterol.

All statistical analyses were performed using statistical software SAS (version 9.2; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Among the 624 subjects of the ALIENOR study, 622 (99.7%) had gradable SD-OCT examinations for VMA. These subjects were aged 82.2 years on average, 158 (25.3%) subjects were aged more than 85 years, and the proportion of women was 62.7%. Among the 1244 eyes, 540 (43.4%) had undergone

TABLE 1. Prevalence of VMA According to Age and Sex, Alienor Study

Characteristics	Age 75–84, y, n (%)	Age > 85, y, n (%)	Total, n (%)
Men	N = 188	N = 45	N = 233
Any VMA	43 (22.9)	5 (11.1)	48 (20.6)
Focal VMA	15 (8.0)	1 (2.2)	16 (6.9)
Broad VMA	27 (14.4)	3 (6.7)	30 (12.9)
Uncertain subtype*	1 (0.5)	1 (2.2)	2 (0.8)
Women	N = 277	N = 112	N = 389
Any VMA	41 (14.8)	9 (8.0)	50 (12.9)
Focal VMA	10 (3.6)	2 (1.8)	12 (3.1)
Broad VMA	23 (8.3)	5 (4.4)	28 (7.2)
Uncertain subtype*	8 (2.9)	2 (1.8)	10 (2.6)
Total	N = 465	N = 157	N = 622
Any VMA	84 (18.1)	14 (8.9)	98 (15.7)
Focal VMA	25 (5.4)	3 (1.9)	28 (4.5)
Broad VMA	50 (10.8)	8 (5.1)	58 (9.3)
Uncertain subtype*	9 (1.9)	3 (1.9)	12 (1.9)

* Subtype (focal or broad) was judged uncertain when the site of vitreous attachment was not clearly visible on one or both sides of the detachment.

cataract surgery and were pseudophakic. With regard to AMD classification, 538 subjects (86.5%) had gradable photographs in at least one eye, among whom 176 (32.7%) subjects had early AMD, 24 (4.5%) had geographic atrophy, and 32 (5.9%) had neovascular AMD.

As shown in Table 1, the prevalence of VMA was 15.8%. VMA was more frequent in men (20.6%) than women (12.8%). The prevalence of VMA was higher before 85 years (18.1%) than after (8.9%). Approximately 60% of VMA was broad (size of the adhesion > 1500 μm) and approximately 30% was focal (size of the adhesion ≤ 1500 μm), whereas subtype could not be classified in approximately 10% of the cases, because the site of vitreous attachment was not clearly visible on one or both sides of the detachment. Because of the small numbers of affected subjects in subgroups (in particular, only 28 with focal VMA), we could not differentiate focal from broad VMA in further analyses.

We then compared socio-demographic and biological characteristics of participants according to the presence of VMA (Table 2). Subjects with VMA were younger than those without VMA (80.0 vs. 82.5 years, $P < 0.0001$) and were more often male (49.0% vs. 35.3%). Cataract extraction status was available for 599 patients (96.3%). Participants with VMA were less often operated on than subjects without VMA (39.2% vs. 58.2%, $P = 0.0006$). Subjects with and without VMA did not differ for the other characteristics (diabetes, hypertension, BMI, smoking, omega-3 PUFA dietary intake, plasma lipids, genetic polymorphisms).

The associations of VMA with the various potential risk factors are shown in Table 3. After adjustment for age and sex, only the history of cataract surgery was significantly associated with VMA at the limit of statistical significance ($P = 0.05$). No associations were found with diabetes ($P = 0.21$), other cardiovascular risk factors (hypertension, BMI, smoking, plasma lipid levels), omega-3 PUFA intake, or genetic polymorphisms.

As shown in Table 4, after adjustment for age and sex (model 1), VMA was not associated with any stage of AMD (odds ratios ranging from 0.64 to 0.83 according to type of AMD, all $P > 0.20$). These associations were not affected by further adjustments for cataract surgery (model 2) or for all potential confounders (model 3).

TABLE 2. Characteristics of Participants According to VMA Status

Characteristics	With VMA, N = 98	Without VMA, N = 524	P Value
Age, y	80.0 (3.8)	82.5 (4.22)	<0.0001
Sex			
Men	48 (49.0%)	185 (35.3%)	0.01
Women	50 (51.0%)	339 (64.7%)	
Cataract surgery (N = 599)			
Yes	38 (39.2%)	292 (58.2%)	0.0006
No	59 (60.8%)	210 (41.8%)	
Diabetes (N = 521)			
Yes	17 (20.7%)	73 (16.6%)	0.37
No	65 (79.3%)	366 (83.4%)	
Hypertension (N = 611)			
Yes	53 (55.2%)	253 (49.1%)	0.54
No	42 (43.7%)	257 (49.9%)	
BMI, kg/m ² (N = 598)			
<25	42 (43.7%)	241 (48.0%)	0.38
25-30	37 (38.5%)	198 (39.4%)	
>30	17 (17.7%)	63 (12.5%)	
Smoking, pack-years (N = 617)			
0	56 (58.3%)	342 (65.6%)	0.38
<20	21 (21.9%)	92 (17.7%)	
>20	19 (19.8%)	87 (16.7%)	
Omega-3 PUFA dietary intake, g/d (N = 607)	1.28 (1.63)	1.17 (1.24)	0.46
Plasma lipids, mmol/L (N = 506)			
HDL cholesterol	1.46 (0.39)	1.50 (0.37)	0.30
Triglycerides	1.26 (0.57)	1.26 (0.53)	0.99
Total cholesterol	5.38 (1.08)	5.52 (1.18)	0.33
CFH Y402 H (N = 569)			
TT, low AMD risk	42 (45.6%)	216 (45.3%)	0.64
TC, intermediate AMD risk	35 (38.0%)	199 (41.7%)	
CC, high AMD risk	15 (16.3%)	62 (13.0%)	
ARMS2 A69S (N = 520)			
GG, low AMD risk	54 (65.8%)	298 (68.0%)	0.66
GT, intermediate AMD risk	24 (29.3%)	127 (29.0%)	
TT, high AMD risk	4 (4.9%)	13 (3.0%)	

n (%) or average (SD) in the Alienor Study (Bordeaux, France, 2009-2010). Mean (SD) for continuous variables, n (%) for categorical variables.

DISCUSSION

In this sample of French elderly subjects aged at least 75 years, the prevalence of VMA was 15.8%. It was higher in subjects aged 75 to 84 years, as well as in men, and tended to be lower in eyes with cataract extraction, after adjustment for age and sex. After multivariate adjustment for all potential confounders, there were no statistically significant associations of VMA with any stage of AMD.

The Beaver Dam Eye Study (BDES) recently found a higher prevalence of 26% (551 of 1540 eyes) of VMA.²² However, subjects were younger than in the ALIENOR Study (mean age ALIENOR: 82.2 years [SD: 4.3 years] compared with a mean age of 74.1 years [SD: 7.1 years] in BDES). This result is consistent with the decline in the prevalence of VMA in the oldest old, as shown in our study.

The lower prevalence of VMA after 85 years of age may be explained by the timing of vitreous detachment. Indeed, the detachment begins around the macula, and then the vitreous

TABLE 3. Age- and Sex-Adjusted Associations of VMA With Potential Confounders in the Alienor Study

Characteristics	OR	95% CI	P Value
Age, y*	0.85	0.79; 0.92	<0.0001
Sex†	0.67	0.44; 1.05	0.08
Cataract surgery	0.66	0.43; 1.00	0.05
Diabetes	1.22	0.68; 2.17	0.51
Hypertension	1.30	0.83; 2.04	0.26
BMI, kg/m ²			
<25	1.00	Reference	
25-30	0.84	0.51; 1.37	0.49
>30	1.01	0.55; 1.87	0.97
Smoking, pack-y			
0 (never smoker)	1.00	Reference	
<20	0.97	0.53; 1.79	0.93
>20	0.99	0.53; 1.87	0.99
Omega-3 PUFA intake, g/d	1.05	0.91; 1.21	0.53
Plasma lipids, mmol/L			
Total cholesterol	0.98	0.78; 1.25	0.90
HDL-cholesterol	1.04	0.77; 1.39	0.80
Triglycerides	0.96	0.58; 1.59	0.88
CFH Y402 H			
TC, intermediate risk of AMD	1.13	0.68; 1.87	0.63
CC, high risk of AMD	1.12	0.58; 2.14	0.74
ARMS2 A69S			
GT, intermediate risk of AMD	0.93	0.54; 1.58	0.78
TT, high risk of AMD	1.76	0.57; 5.46	0.33

Bolded value indicates statistical significance. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

* Adjusted for sex.

† Adjusted for age.

detaches from the center of the macula and then the disc, and finally there is a complete detachment of the posterior vitreous in the older subjects.¹ Using SD-OCT of the macula, it is difficult to differentiate completely attached from completely detached vitreous (posterior hyaloid). When the vitreo-retinal interface is not visible, it is impossible to determine whether the vitreous is completely attached or completely detached. Thus, the lower VMA prevalence in very old subjects may represent a higher prevalence of complete posterior vitreous detachment in these subjects, although we have no means to demonstrate this on the basis of SD-OCT examinations of the posterior pole.

Our results differ from previous studies on the association between vitreomacular adhesion and AMD. The few available studies found a significant association between VMA and AMD, mainly in its neovascular form.³⁻⁶ The authors suggested three hypotheses for this association.^{3,4} First, the vitreomacular adhesion may induce chronic inflammation by confining cytokines or free radicals in the macula or by interfering in the normal oxygenation and nutrition of the macula. Indeed, studies have shown that inflammation may play an important role in the pathogenesis of AMD.²³⁻²⁵ Another hypothesis is that the presence of nondetached vitreous may prevent normal oxygen diffusion and nutrients from the vitreous cavity to the macula. The last hypothesis is that the presence of an adherent vitreous may confine the proangiogenic factors within the macula contributing to neovascularization.²⁶ However, some authors^{4,6} have the opposite hypothesis that local inflammation caused by AMD may favor the vitreous to be more adherent to the macula.

TABLE 4. Association of AMD With Visible VMA in the Alienor Study

Model	Any AMD	Early AMD	Late AMD	Atrophic AMD	Neovascular AMD
1					
No VMA					
Reference	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
VMA					
OR	0.76	0.83	0.74	0.64	0.71
95% CI	0.48; 1.20	0.51; 1.34	0.43; 1.29	0.19; 2.18	0.40; 1.26
P Value	0.23	0.45	0.29	0.48	0.24
2					
No VMA					
Reference	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
VMA					
OR	0.77	0.86	0.73	0.68	0.65
95% CI	0.49; 1.22	0.53; 1.39	0.42; 1.28	0.20; 2.24	0.34; 1.25
P Value	0.27	0.54	0.27	0.52	0.19
3					
No VMA					
Reference	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
VMA					
OR	0.94	1.14	0.78	0.74	0.74
95% CI	0.49; 1.79	0.59; 2.20	0.37; 1.63	0.16; 3.51	0.28; 1.96
P Value	0.85	0.70	0.51	0.71	0.55

Model 1: GEE adjusted for age and sex. Model 2: GEE adjusted for age, sex, and cataract surgery. Model 3: GEE adjusted for age, sex, cataract surgery, CFH Y402H, ARMS2 A69S, omega-3 PUFA intake, smoking, diabetes, and HDL-cholesterol.

A case-control study of Krebs et al. coupling ultrasonography and time-domain OCT compared 107 cases of AMD and 56 controls.³ This study found a higher rate of VMA (36%) in patients with wet AMD than those with nonexudative AMD (7%) or without AMD (10%). Mojana et al., in a study based on SD-OCT, compared 94 cases of AMD with 50 controls.⁴ They found a higher rate of VMA in AMD patients than in the control group (28% vs. 16%). These studies have many methodologic limitations. In particular, there was no matching on age and sex, whereas our study shows that the prevalence of VMA is strongly associated with age and sex, as is AMD. Age and sex thus represent major potential confounders in the association of VMA and AMD and need to be taken into account in any such analyses. Another reason for the difference between the present study and previous studies may be the age range. Indeed, all previous studies included patients much younger than the Alienor Study. This may thus correspond to an earlier stage of vitreous detachment. In particular, in the Alienor Study, subjects with AMD may have had AMD for numerous years, with VMA at the moment they developed AMD, which then progressed to complete posterior vitreous detachment.

In an attempt to control potential sociodemographic or genetic confounders, Lee et al. and Robison et al. selected patients with unilateral exudative AMD. They compared the prevalence of VMA between both eyes.^{5,6} Lee et al. found a higher rate of VMA in eyes with AMD than in control eyes (44 of 53 vs. 6 of 53). Similar results were found in the study by Robison et al. (38% vs. 10% in the control group). However, these studies did not compare the eyes with exudative AMD to normal eyes but with a set of controls including healthy eyes but also early AMD, atrophic AMD, and fibrous scars.

The main strength of our study is that this is the first population-based study. All previous studies on VMA were case control with the methodologic limitations of these studies, particularly the selection of the control group. Moreover, in our study, VMA classification was performed independently of AMD classification, with blinding of the VMA grader to the

AMD status and all other variables. It is not clear whether such independent grading of VMA and AMD was performed in previous studies. This could lead to an overestimation of VMA in patients with AMD.

Another strength of our study is the adjustment for potential confounders. All major AMD risk factors found in the literature were used as adjustment variables (age, sex, cataract surgery, CFH, ARMS 2, ω 3 PUFA intake, smoking, diabetes, and HDL-cholesterol).^{15,16,19–21} Cataract surgery and diabetes have been reported to be associated with PVD in previous studies and were also taken as adjustment factors.^{27,28} Although these adjustments had no effect on the associations observed in our study, it cannot be excluded that failure to take them into account in previous studies resulted in bias in their observations. In particular, cataract surgery is strongly associated both with VMA and AMD and needs to be taken into account.

One limitation of our study could come from the representativeness of the sample. The Alienor subsample tends to overrepresent younger subjects and high socioeconomic status, compared with the parent cohort (the 3C study).⁷ The individuals included in this study may accordingly be healthier and present different lifestyles, mainly concerning their diet and physical activity, by comparison with the general population. However, the age- and sex-specific prevalence rates of AMD in the Alienor Study were similar to those observed in other studies performed in Europe and other industrialized countries.^{11,29,30}

Another limitation is the limited number of late AMD cases, in particular, neovascular AMD. Thus, statistical power was low for the detection of an association between vitreomacular adhesion and late AMD, as shown by the relatively wide confidence intervals (from 0.43 to 1.63 in the final multivariate model). Moreover, this is a cross-sectional study, and thus it does not allow assessing the temporal relationship of VMA and AMD. A prospective design would be superior, by demonstrating that VMA could precede and

predict the occurrence of AMD. No such studies are currently available.

Finally, SD-OCT examination of the macula does not differentiate a complete vitreous detachment from a complete attachment of the vitreous. However, this has no direct effect on our results. Indeed, the aim of our study was to investigate the association between the VMA and AMD and not between posterior detachment of vitreous and AMD.

CONCLUSIONS

In conclusion, to our knowledge, this is the first population-based study on the relationship between VMA and AMD. VMA was frequent in this sample of elderly subjects, but was not significantly associated with prevalent AMD. A possible association between AMD and VMA may be masked by occurrence of a complete PVD after the onset of AMD. Therefore, prospective studies of the associations of VMA with AMD are needed.

Acknowledgments

Supported by Laboratoires Théa (Clermont-Ferrand, France), Université de Bordeaux (Bordeaux, France), Fondation Voir et Entendre (Paris, France), and Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie. Laboratoires Théa participated in the design of the study, but none of the sponsors participated in the collection, management, statistical analysis, and interpretation of the data, nor in the preparation, review, or approval of the present manuscript.

Disclosure: **S. Gattoussi**, None; **A. Cougnard-Grégoire**, None; **M.-N. Delyfer**, Allergan (C), Bayer (C), Carl Zeiss Meditec (C), Laboratoires Théa (C), Novartis (C); **M.-B. Rougier**, Allergan (C), Bausch+Lomb (C), Bayer (C), Laboratoires Théa (C), Novartis (C); **C. Schweitzer**, Laboratoires Théa (F, C), Allergan (C), Alcon (C); **C. Delcourt**, Allergan (C), Bausch+Lomb (C), Laboratoires Théa (C), Novartis (C), Roche (C); **J.-F. Korobelnik**, Laboratoires Théa (F, C), Allergan (C), Alcon (C), Alimera (C), Bayer (C), Carl Zeiss Meditec (C), Horus (C), Novartis (C), Roche (C)

References

- Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1475-1479.
- Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120:2611-2619.
- Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol*. 2007;144:741-746.
- Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol*. 2008;46:218-227.
- Robison CD, Krebs I, Binder S, et al. Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:79-82.
- Lee SJ, Lee CS, Koh HJ. Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:621-626.
- Delcourt C, Korobelnik JF, Barberger-Gateau P, et al. Nutrition and age-related eye diseases: the ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires) Study. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:854-861.
- 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22:316-325.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al.; The International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:367-374.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113:373-380.
- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124:529-535.
- Klaver CC, Assink JJ, Van Leeuwen R, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2237-2241.
- Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2002;109:1092-1097.
- Ferris FL III, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:844-851.
- Delcourt C, Delyfer MN, Rougier MB, et al. Associations of complement factor H and smoking with early age-related macular degeneration: the ALIENOR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5955-5962.
- Delcourt C, Delyfer MN, Rougier MB, et al. ARMS2 A69S polymorphism and the risk for age-related maculopathy: the ALIENOR Study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1077-1078.
- Cougnard-Gregoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Long-term blood pressure and age-related macular degeneration: the ALIENOR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1905-1912.
- Merle BM, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. High Concentrations of plasma n3 fatty acids are associated with decreased risk for late age-related macular degeneration. *J Nutr*. 2013;143:505-511.
- Cougnard-Gregoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the alienor study. *PLoS One*. 2014;9:e90973.
- Delcourt C, Cougnard-Gregoire A, Boniol M, et al. Lifetime exposure to ambient ultraviolet radiation and the risk for cataract extraction and age-related macular degeneration: the alienor study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:7619-7627.
- Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:6004-6011.
- Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2015;122:787-795.
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:411-431.
- Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:137-152.
- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:598-614.
- Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 2005;25:111-118.

27. McDonnell PJ, Patel A, Green WR. Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem. *Ophthalmology*. 1985; 92:1208-1225.
28. Sebag J. Abnormalities of human vitreous structure in diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231: 257-260.
29. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102:205-210.
30. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564-572.

1.3 DISCUSSION

Dans notre étude, après tous les ajustements sur les facteurs de confusion potentiels, il n'y avait pas d'association significative entre les différents stades de DMLA et l'adhérence vitréo-maculaire. Nos résultats diffèrent des études précédentes qui retrouvaient une association significative entre la VMA et la DMLA.

Weber et al., dans une étude cas-témoins sur l'échographie en mode B, retrouvaient que les sujets avec une DMLA avaient un taux plus élevé de décollement postérieur du vitré incomplet.⁵² Le diagnostic du décollement postérieur du vitré reposait alors sur l'échographie qui est beaucoup moins sensible que l'OCT dans cette indication. Avec la diffusion de l'OCT est apparue le concept d'adhérence vitréo-maculaire et les premiers travaux étudiant la relation entre VMA et DMLA ont été publiés. Une étude cas-témoins de Krebs et al.⁵⁴ couplant l'échographie et l'OCT pour le diagnostic de la VMA a comparé 107 cas de DMLA à 56 témoins. Cette étude a trouvé un taux plus élevé de VMA (36%) chez les sujets atteints de DMLA exsudative que chez ceux avec une DMLA non exsudative (7%) ou que chez ceux du groupe contrôle (10%).

Une limite de notre étude, comme des précédentes, est son caractère transversal. En effet dans l'hypothèse d'une relation de causalité temporelle avec le décollement du vitré et l'apparition de la DMLA, le schéma d'étude idéal serait une étude longitudinale, afin d'estimer le risque de développer une DMLA, chez les personnes ayant une VMA à l'inclusion.

La principale force de notre étude est qu'il s'agit de la première étude en population générale qui étudie la relation entre DMLA et adhérence vitréo-maculaire. Toutes les études précédentes sur le sujet étaient des cas-témoins avec les limites méthodologiques de ces études, en particulier la sélection du groupe témoin.

Une autre force de notre étude est l'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Tous les facteurs de risque de DMLA retrouvés dans la littérature ont servi de variables d'ajustement (polymorphismes des gènes CFH et ARMS 2, apports alimentaires en acides gras oméga 3, tabac, HDL-cholesterol plasmatique)^{72,73,74,75,76}

2. EPAISSSEUR CHOROÏDIENNE, FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ET DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE AU SEIN DE LA COHORTE ALIENOR (ARTICLE 2)

2. 1 INTRODUCTION

Bien que la DMLA soit la première cause de cécité après 50 ans dans les pays industrialisés sa physiopathologie exacte reste à déterminer. Un des modèles proposés est le modèle vasculaire introduit par Friedman en 1997.⁷⁷ Selon ce modèle l'élément initiateur serait une altération du débit choroïdien. La nutrition des couches externes de la rétine au niveau de la fovea étant dépendante de l'intégrité choroïdienne, une perturbation du flux vasculaire choroïdien entraînerait une souffrance au niveau de l'épithélium pigmenté de la rétine et des photorécepteurs.⁷⁸ Les avancées récentes dans le domaine du SD-OCT avec la mise au point de l'EDI par Spaide a permis la mesure de l'épaisseur choroïdienne.⁷⁹ De nombreuses études ont analysé l'épaisseur choroïdienne chez les sujets atteints de DMLA avec des résultats divergents.^{80 81 82 83,84} De plus, la majorité des travaux se concentraient sur l'étude de la DMLA tardive. Or, dans l'hypothèse d'une implication de la choroïde dans le développement de la DMLA, des modifications de la choroïde devraient être présentes dès les stades précoces de la DMLA.

Par ailleurs, la relation entre épaisseur choroïdienne et facteurs de risque cardio-vasculaire est d'un intérêt particulier car la choroïde est l'organe le plus richement vascularisé. Elle pourrait servir de bio marqueur dans l'étude du risque cardio-vasculaire. L'épaisseur choroïdienne a été étudiée en relation avec le tabac, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète. Bien que la majorité de ces études retrouvaient un amincissement choroïdien chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire, les résultats étaient contradictoires et aucune étude n'a été menée en population générale.^{85 86}

87 88 89 90 50

Le but de notre travail était d'étudier la relation entre l'épaisseur choroïdienne sous-foveolaire avec la DMLA et les facteurs de risque cardiovasculaires au sein de la cohorte ALIENOR.

RETINA The Journal of Retinal and Vitreous Diseases

Choroidal thickness, vascular factors and age-related macular degeneration: the ALIENOR study --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Choroidal thickness, vascular factors and age-related macular degeneration: the ALIENOR study
Short Title:	Choroidal thickness and AMD
Article Type:	Original Study
Keywords:	Choroid; macular degeneration; risk factors; diabetes; smoking
Corresponding Author:	Cécile Delcourt, PhD Bordeaux Population Health Research Centre UMR1219 Bordeaux, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Bordeaux Population Health Research Centre UMR1219
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Sarra Gattoussi
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Sarra Gattoussi
	Audrey Cougnard-Grégoire
	Jean-François Korobelnik
	Marie-Bénédicte Rougier
	Marie-Noelle Delyfer
	Cédric Schweitzer
	Mélanie Le Goff
	Bénédicte MJ Merle
	Jean-François Dartigues
Order of Authors Secondary Information:	Cécile Delcourt, PhD
Manuscript Region of Origin:	FRANCE
Abstract:	Purpose: To study the associations of subfoveal choroidal thickness (SFCT) with vascular risk factors and age-related macular degeneration (AMD). Methods: 261 participants of the Alienor study had gradable enhanced-depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) scans of the macula and available data on vascular and genetic risk factors (assessed through face-to-face interview and fasting blood samples) and AMD status (assessed from retinal photographs and OCT). SFCT was measured manually on one horizontal scan passing through the fovea. Results: In a multivariate mixed linear model, SFCT was independently associated with age older than 80 years (-21.77 μm, $p=0.02$), axial length (-21.77 μm, $p<0.0001$), heavy smoking (≥ 20 pack-years: -24.89 μm, $p=0.05$), fasting blood glucose higher than 7 mmol/l (-53.17 μm, $p=0.02$) and lipid lowering treatment (+18.23, $p=0.047$). After multivariate adjustment for age, gender, axial length, vascular and genetic risk factors, SFCT was thinner in eyes with central hyperpigmentation (-45.39 μm, $p=0.006$), central hypopigmentation (-44.99 μm, $p=0.001$) and central pigmentary abnormalities (-44.50 μm, $p=0.002$), but not in eyes with late AMD (-18.05 μm, $p=0.33$), or soft drusen.

	Conclusions: These findings indicate a relationship between vascular risk factors and choroidal thinning and suggest an early involvement of the choroid in the pathogenesis of AMD.
Suggested Reviewers:	Steffen Schmitz-Valckenberg Steffen.Schmitz-Valckenberg@ukb.uni-bonn.de
	Ryo Kawasaki ryok@med.id.yamagata-u.ac.jp
Opposed Reviewers:	

Choroidal thickness, vascular factors and age-related macular degeneration: the ALIENOR study

Sarra Gattoussi, MD^{1,2}, Audrey Cougnard-Grégoire, PhD¹, Jean-François Korobelnik,
MD^{1,2}, Marie-Bénédicte Rougier, MD^{1,2}, Marie-Noëlle Delyfer, MD^{1,2}, Cédric
Schweitzer, MD^{1,2}, Mélanie Le Goff, MSc¹, Bénédicte MJ Merle, PhD¹, Jean-François
Dartigues, MD¹, Cécile Delcourt, PhD¹

1. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team
LEHA, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France
2. CHU de Bordeaux, Service d'Ophtalmologie, F-33000 Bordeaux, France

Abbreviated title: Choroidal thickness and AMD

Financial support: Laboratoires Théa (Clermont-Ferrand, France), Université de
Bordeaux (Bordeaux, France), Fondation Voir et Entendre (Paris, France), Agence
Nationale de la Recherche (2010-PRSP-011), CNSA (Caisse Nationale pour la
Solidarité et l'Autonomie) (Paris, France). Laboratoires Théa participated in the
design of the study, but none of the sponsors participated in the collection,
management, statistical analysis and interpretation of the data, or in the preparation,
review or approval of the present manuscript.

Corresponding author: Cécile Delcourt, Inserm U1219- Bordeaux Population Health
Research Center, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex. Email:
cecile.delcourt@u-bordeaux.fr; phone : +33557571191 ; fax : +33557571486

Keywords: choroid, macular degeneration, risk factors, diabetes, smoking

Summary statement: In this study of 261 French elderly subjects, subfoveal choroidal thickness was independently associated with age, axial length, smoking, fasting blood glucose and lipid lowering therapy. It was significantly thinner in eyes with pigmentary abnormalities, but not in those with soft drusen or late AMD.

Abstract

Purpose: To study the associations of subfoveal choroidal thickness (SFCT) with vascular risk factors and age-related macular degeneration (AMD).

Methods: 261 participants of the Alienor study had gradable enhanced-depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) scans of the macula and available data on vascular and genetic risk factors (assessed through face-to-face interview and fasting blood samples) and AMD status (assessed from retinal photographs and OCT).

SFCT was measured manually on one horizontal scan passing through the fovea.

Results: In a multivariate mixed linear model, SFCT was independently associated with age older than 80 years ($-21.77 \mu\text{m}$, $p=0.02$), axial length ($-21.77 \mu\text{m}$, $p<0.0001$), heavy smoking (≥ 20 pack-years: $-24.89 \mu\text{m}$, $p=0.05$), fasting blood glucose higher than 7 mmol/l ($-53.17 \mu\text{m}$, $p=0.02$) and lipid lowering treatment ($+18.23$, $p=0.047$). After multivariate adjustment for age, gender, axial length, vascular and genetic risk factors, SFCT was thinner in eyes with central hyperpigmentation ($-45.39 \mu\text{m}$, $p=0.006$), central hypopigmentation ($-44.99 \mu\text{m}$, $p=0.001$) and central pigmentary abnormalities ($-44.50 \mu\text{m}$, $p=0.002$), but not in eyes with late AMD ($-18.05 \mu\text{m}$, $p=0.33$), or soft drusen.

Conclusions: These findings indicate a relationship between vascular risk factors and choroidal thinning and suggest an early involvement of the choroid in the pathogenesis of AMD.

1 The choroid is a vascular structure between the retina and the sclera. It supplies the
2 retinal pigment epithelium (RPE) and outer retina. It has several functions including
3 oxygenation, nourishment, thermoregulation of the outer retinal layers, adjustment of
4 the retinal position by changes in choroidal thickness, and secretion of growth
5 factors.¹ The choroid is a three-dimensional structure and its visualization is limited
6 with classical methods -such as fundus photography or fluorescein angiography-
7 because of the retinal pigment epithelium, which obstructs the visibility of choroidal
8 vessels. Angiography with indocyanine green allows visualizing choroidal vessels but
9 does not provide quantitative evaluations. It is only the development of the spectral
10 domain optical coherence tomography (SD-OCT) and particularly the enhanced
11 depth imaging (EDI) technique developed by Spaide et al. that allowed a quantitative
12 measurement of the choroidal thickness.²

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31 Choroidal thickness has been described as being related to age, axial length and
32 gender.³⁻⁵ The highly vascular structure of the choroid suggests that the decrease of
33 choroidal thickness may be associated with vascular risk factors that may have an
34 impact on the retinal and choroidal blood flow. Given the fact that the choroid has the
35 highest blood flow of the body per unit of surface area, it may also be affected by
36 arteriosclerotic process like other organs.¹ However, little is known about the
37 associations between vascular risk factors and choroidal thickness. Although a few
38 studies reported significant associations with smoking, diabetes, hypertension and
39 hypercholesterolemia, these associations are still controversial. Indeed, Sigler et al.
40 found that a history of smoking was significantly associated with a thinner choroid in
41 subjects with early atrophic AMD.⁶ However, Ulas et al. did not evidence any
42 significant differences in choroidal thickness between healthy smokers and non-

smokers.⁷ Similarly, conflicting results were reported in the association between choroidal thickness and hypertension.^{8, 9} Even though several studies have been published about choroidal thickness in diabetic patients, the results were inconsistent as well.¹⁰⁻¹⁴ Finally, only one study reported that hypercholesterolemia is associated with choroidal thickening.¹⁵

Besides, since more than 20 years, the role of the choroid in AMD pathophysiology has been questioned. Indeed, the innermost layer of the choroid -the choriocapillaris- authorizes the passage of nutrients and oxygen from the choroid to the outer retina (RPE and photoreceptor cells) and the clearance of waste products from the photoreceptor cells. Loss of choriocapillaris is thought to be a major factor in AMD pathogenesis. A hemodynamic model of the pathogenesis of AMD was first proposed by Friedman in 1997¹⁶ and recently revised by Gelfand and Ambati¹⁷ suggesting that choroidal circulation dysfunction may be a primary cause of RPE damage. The choroid might thus represent mediator between vascular factors and AMD, with vascular changes primarily happening in the choroid, in connection with vascular risk factors, and secondarily affecting the RPE.

Since the advent of EDI, numerous studies have assessed choroidal thickness in AMD.¹⁸⁻³² However, most of these studies focused on late AMD (neovascular, atrophic) and thinning of the choroid may be a consequence a late AMD, rather than a cause. A few studies suggested that the thinning of the choroid may be present since early stages of AMD,^{19, 25} although this was not confirmed in other studies.^{26, 27} The hemodynamic model was further supported by a study showing an association between decreased choroidal blood flow and increased drusen extent.³³

Thus, our objective was to assess the associations of subfoveal choroidal thickness with vascular risk factors and AMD.

METHODS

Study population

The Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study is a cohort study investigating age-related eye diseases.³⁴ Subjects of the Alienor Study were recruited from an ongoing population-based study (Three-City [3C] Study), performed in Bordeaux, Dijon and Montpellier (France).³⁵ The 3C Study included 9294 subjects aged 65 years and older in 1999 (2104 in Bordeaux), contacted individually from the electoral rolls. Inclusion began in 1999 and subjects have been followed-up about every 2 years since then.

The Alienor study consists of eye examinations, which are offered to all participants of the 3C cohort in Bordeaux, since the third follow-up examination (2006-2008). At the fifth follow-up (2011-2012), EDI mode of SD-OCT was added to the eye examination and thus allowed the measurement of choroidal thickness. Among the 1235 participants of the 3C cohort in Bordeaux that were still alive, 758 subjects (61.4%) accepted this examination, of whom 475 had available choroidal thickness measurements (258 did not have OCT examination because examinations were performed at home as they were unable to come to the hospital and 25 had ungradable choroidal thickness). In addition, axial length, vascular factors and

genetic polymorphisms were missing in 214 subjects, leaving 261 participants (489 eyes) for the analysis.

The Alienor Study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki. The design of the Alienor Study was approved by the Ethical Committee of Bordeaux (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) in May 2006. All participants were informed about the study and gave their written informed consent.

Eye examination

The eye examination was performed in the Department of Ophthalmology of the University Hospital of Bordeaux. It included a recording of ophthalmic history, measures of visual acuity, refraction, two 45° nonmydriatic color fundus photographs (Non Mydriatic Camera NW6S, Topcon, Japan), SD-OCT, fundus auto-fluorescence, and infrared imaging (HRA-Spectralis, software Version 5.4.7.0, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Axial length was measured with non-contact partial coherence laser interferometry (IOL Master; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany). Five measurements were taken per eye, and the mean was calculated.

Choroidal thickness measurement

Spectral domain optical coherence tomography examinations were performed after pupil dilation by one specially trained technician. Subfoveal choroidal thickness (SFCT) was measured manually on one horizontal scan passing through the fovea, obtained using EDI mode. The measurements were performed by one ophthalmologist (SG). The ophthalmologist performing choroidal measurements had no access to the AMD classification or any other clinical or risk factor data. SFCT was defined as the vertical distance between the hyper-reflective line of the Bruch

membrane and the hyper-reflective line of the inner surface of the sclera. (Figure 1). When feasible, both eyes of each participant were assessed. In a subsample of 40 eyes, the inter-grader reliability between the technician and two ophthalmologists (SG and MND) was tested by the calculation of the intraclass correlation coefficient (ICC).³⁶ The ICC was high (ICC= 0.95, 95%CI=[0.93;0.97]), showing very good reliability.

Classification of AMD.

Retinal photographs were interpreted according to the international classification and to a modification of the grading scheme used in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) for drusen size, location, and area.^{37, 38} Procedures for classification of AMD have been described in details previously^{39, 40}. Briefly, late AMD was defined by the presence of neovascular AMD or geographic atrophy within the grid (3000 μm from the foveal center), based on retinal photographs, OCT scans and ophthalmologic history and treatments. Early AMD was classified from retinal photographs into two groups (in the absence of late AMD): early AMD1 (soft distinct drusen without pigmentary abnormalities or pigmentary abnormalities without large drusen [$>125 \mu\text{m}$]); early AMD2 (soft indistinct drusen and/or reticular drusen and/or soft distinct drusen associated with pigmentary abnormalities [hyper- or hypopigmentation]). Eyes were classified accordingly into one of the five exclusive groups: no AMD, early AMD1, early AMD2, late atrophic AMD, and late neovascular AMD. In addition, we documented detailed characteristics of early AMD abnormalities (intermediate drusen (63–125 μm in diameter), soft distinct and indistinct drusen, large area of drusen ($>500 \mu\text{m}$ in diameter), hypo- and hyper-pigmentation) and their

1 location (central (within 500 µm from fovea) or pericentral (500-3000 µm from
2 fovea).³⁹
3
4
5
6

7 **Other Variables**

8
9 In 1999-2001, data were collected during a face-to-face interview using a
10 standardized questionnaire administered by a trained psychologist or nurse.
11
12 Demographic and life style variables included age, gender, educational level and
13 smoking in pack-years [pack-years = packs (20 cigarettes) smoked per day × years
14 of smoking]. Medical variables included diastolic and systolic blood pressure, body
15 mass index (BMI, [weight (kg)/ height² (m²)] and an inventory of all drugs used
16 during the preceding month (in particular treatments for hypertension, hyperlipidemia,
17 and for diabetes). Medical prescriptions and, when feasible, the medications
18 themselves were seen by the interviewer. All medications were recorded, and all
19 drugs were subsequently coded according to the French translation of the World
20 Health Organization (WHO) anatomical therapeutic chemical (ATC) classification.
21
22 Biological data were measured from a fasting blood sample collected at the baseline
23 examination of the 3C study (1999–2001) after storage at -80°C for 36 months and
24 included total cholesterol, glucose and genetic factors (*CFH* rs1061170 and *ARMS2*
25 rs10490924). Serum total cholesterol and HDL-cholesterol were measured at the
26 Biochemistry Laboratory of the University Hospital of Dijon (France) from baseline
27 fasting blood samples by using routine enzymatic techniques and genetic
28 polymorphisms were determined by the Lille Génopôle (France), from the DNA
29 samples.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Statistical Analysis

Results were presented using means $\pm$ standard deviations (SDs) for continuous variables, and n and percentage for non-continuous variables.

Firstly, associations of baseline demographic and vascular characteristics (independent parameters) with SFCT (dependent parameter) were examined with mixed linear regression adjusted for age, gender and axial length. Mixed linear models offer the advantage of keeping the data from both eyes for each participant while taking into account the correlation between the two eyes.

Secondly, all variables which were significant in the age-, gender- and axial length-adjusted models at $P < 0.15$ were then included in a multivariate model. The associations are presented as coefficient Beta (b) and 95% confidence intervals (CIs).

Thirdly, associations between each stage of AMD and each type of early AMD characteristics and SFCT were examined with mixed linear models firstly adjusted for age, gender and axial length (model 1) and secondly further adjusted for variables significantly associated with SFCT in the multivariate analyses ($p\text{-value} < 0.05$), and for major vascular risk factors related to AMD in our study (smoking, plasma HDL-cholesterol) and for major genetic risk factors for AMD in our study (*CFH* rs1061170, *ARMS2* rs10490924).^{39, 41, 42}

P-values < 0.05 were considered as statistically significant. All statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC; procedure GENMOD for the GEE analysis).

RESULTS

The sample consisted of 106 men (40.61%) and 155 women (59.39%), aged 82.73 ± 3.53 years on average (range: 77-93 years). The mean SFCT was $201.0 \mu\text{m}$ (standard deviation (SD): $74.3 \mu\text{m}$; range: $31.0\text{-}391.5 \mu\text{m}$) and the mean axial length was $23.5 \pm 1.3 \text{ mm}$ (range: $20.6\text{-}30.9 \text{ mm}$).

Regarding the vascular risks factors, as shown in Table 1, after adjustment for age, gender and axial length, age older than 80 years ($-22.98 \mu\text{m}$, $p=0.02$), axial length ($-21.78 \mu\text{m}$, $p<0.0001$), and fasting blood glucose higher than 7 mmol/l ($-47.68 \mu\text{m}$, $p=0.03$) were significantly associated with a thinner SFCT, whereas male gender ($+17.65 \mu\text{m}$, $p=0.048$), use of anti-hypertensive ($+20.60 \mu\text{m}$, $p=0.02$) and lipid lowering treatments ($+19.22 \mu\text{m}$, $p=0.04$), were significantly associated with a thicker SFCT. Borderline associations were found with use of anti-diabetic treatment ($-38.97 \mu\text{m}$, $p=0.06$) and smoking (≥ 20 pack-year vs no smoking: $-27.00 \mu\text{m}$, $p=0.06$). No significant associations were found between SFCT and BMI, systolic and diastolic blood pressures, total cholesterol, and *ARMS2* rs10490924, *CFH* rs1061170, *Factor C3* rs2230199 and *Factor B* rs641153 polymorphisms.

In the multivariate model (Table 2) including all variables with p value below 0.15 (age, gender, axial length, smoking, anti-hypertensive and lipid lowering treatments, fasting blood glucose, *Factor C3* rs2230199 and *Factor B* rs641153 polymorphisms), age older than 80 years ($-21.77 \mu\text{m}$, $p=0.02$), axial length ($-21.77 \mu\text{m}$, $p<0.0001$), heavy smoking (≥ 20 pack-year: $-24.89 \mu\text{m}$, $p=0.05$) and fasting blood glucose higher than 7 mmol/l ($-53.17 \mu\text{m}$, $p=0.02$) were independently associated with a thinner SFCT, while lipid lowering treatment was associated with a thicker SFCT ($+18.23$

1 μm , $p=0.047$). However, association of SFCT with use of treatment of hypertension
2 was no longer statistically significant ($+16.37 \mu\text{m}$, $p=0.06$).
3
4
5
6

7 Table 3 displays the associations of SFCT with different stages of AMD and early
8 AMD characteristics. After adjustment for age, gender and axial length (model 1),
9 SFCT was not significantly associated with AMD (global $p=0.17$), although early and
10 late AMD cases tended to have thinner SFCT than controls. Results were similar
11 after further adjustments for potential confounders (model 2).
12
13
14
15
16
17
18
19
20

21 After exclusion of the subjects affected by late AMD, we detailed the associations of
22 SFCT with early abnormalities. After adjustment for age, gender and axial length,
23 SFCT was thinner in eyes with hyperpigmentation ($-41.54 \mu\text{m}$ for central
24 hyperpigmentation, $p=0.009$), hypopigmentation ($-44.42 \mu\text{m}$ for central
25 hypopigmentation, $p=0.001$) and pigmentary abnormalities, ($-42.59 \mu\text{m}$ for central
26 pigmentary abnormalities, $p=0.002$). Soft intermediate, large, distinct and indistinct
27 drusen were not significantly associated with SFCT. These associations remained
28 similar in the fully adjusted model.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

46 **Discussion**

47 In the present study, the mean age was 82.73 ± 3.53 years (range: 77-93 years) and
48 the mean SFCT was $201.01 \pm 74.32 \mu\text{m}$. In multivariate analysis, age older than 80
49 years, higher axial length, heavy smoking, fasting blood glucose higher than 7 mmol/l
50 and treatment of hyperlipidemia were independently associated with SFCT. SFCT
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

was significantly thinner in eyes with central pigmentary abnormalities, but not in those with soft drusen or late AMD..

Mean SFCT was lower than reported in previous studies in which it ranged between 262 and 354 μm .^{3-5, 43-46} This is most probably related to the older age of our population sample. Indeed, Spaide et al and Ikuno et al found a decrease of 15 μm for each decade of life.^{2, 5} Another reason for the difference may also be related to the design of our study, which is based on a general population randomly recruited from electoral rolls. Indeed, the previous studies excluded subjects with known eye diseases, while, because of the population-based design, subjects with known eye diseases were included in the present study. This may have contributed to the lower level of SFCT thickness in our study. An argument in this direction is the Beijing study, which is a population-based study with a mean age of 64.6 years and found a decrease of 40 μm for each decade of life.³ Other reasons for differences between studies may be attributed to the devices used, the ethnicity or the refractive errors of the participants.

As in previous studies, we found a greater SFCT in men.^{47, 48} One of the main hypotheses for this gender difference is the hormonal involvement through estrogens with a decreased choroidal flow in postmenopausal women.⁴⁹ As expected, the present study also showed that the SFCT was significantly associated with axial length.⁴⁴

We found a significantly decrease of SFCT in participants with higher concentrations of fasting blood glucose. Many studies have reported a decreased choroidal

1 thickness in subjects with diabetes mellitus.^{10-12, 50, 51} This thinning could be caused
2 by a loss of choriocapillaris with a decrease of the flow.^{52, 53} We also evidenced a
3 significant choroidal thinning in heavy smokers, which confirms observations from
4 two previous studies. In a small series of 34 participants comparing 17 healthy
5 smokers and 17 non-smokers, Sizmaz et al. found a significant decrease in choroidal
6 thickness following smoking.⁵⁴ In a study by Sigler et al., a chronic cigarette smoke
7 exposure was associated with a decreased choroidal thickness in subjects with early
8 AMD.⁶ The authors propose that the thinning could be caused by an increase of the
9 vascular resistance in the choroid in smokers.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 Although the mechanism is still unknown, hypertension causes choroidopathy and
25 Anh et al. showed an increase of the choroidal thickness in hypertensive subjects.⁵⁵
26 This could be explained by an accumulation of interstitial fluid in the choroid. Our
27 results are in the same direction, although the association did not reach statistical
28 significance in the final multivariate model.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

39 Relations between hypercholesterolemia and choroidal thickness have been studied
40 in rabbits models. Salazar et al. found a choroidal thickening in rabbits with
41 hypercholesterolemia. This thickening was not totally reversible after normalization of
42 plasma lipid levels.⁵⁶ Higher choroidal thickness was also observed in humans with
43 hypercholesterolemia, by comparison with controls.¹⁵ In our sample, choroidal
44 thickness was higher in patients treated with lipid lowering drugs. It also tended to be
45 higher in subjects with high total plasma cholesterol. This suggests that even after
46 normalizing plasma cholesterol levels with treatment, changes into the choroid may
47 persist.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 We also found a significant choroidal thinning in eyes with pigmentary changes but
2 not with soft drusen. Conflicting results have been published regarding the
3 association between choroidal thickness and early AMD. In a study using SD-OCT
4 prior to the development of EDI, Wood et al. did not evidence a thinning of the
5 choroid in early AMD.²⁰ Similar findings were observed with EDI by Lee et al. and
6 Jonas et al.^{26, 27} However, Ko et al. reported an inverse correlation between drusen
7 load and choroidal thickness.²³ Other studies showed a decreased SFCT in patients
8 with subretinal drusenoid deposits (also called reticular pseudodrusen).^{31, 32} The
9 absence of association between drusen, late AMD and SFCT in the present study
10 could be explained by low statistical power due to the small number of affected
11 subjects (only 34 eyes with late AMD and 21 with central large drusen). Indeed, our
12 observations are consistent with a decrease in SFCT in late AMD (-18 microns after
13 multivariate adjustment) and in central soft drusen (-17 microns), but these
14 associations did not reach statistical significance in the multivariate model.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

39 A strength of the present study is that major potential confounders were taken into
40 account. The major confounder is age, since AMD increases in prevalence with
41 advancing age, together with the natural age-related choroidal thinning. Other
42 potential cofounders including socio-demographic status, vascular factors, BMI, and
43 the major AMD-related genetic polymorphisms were also taken into account. This
44 may have helped reducing residual confounding factors.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

56 Secondly, the SFCT assessments were performed on the same OCT machine by the
57 same experienced ophthalmologist. However, measurement of SFCT on EDI-OCT
58
59
60
61
62
63
64
65

was manual, which may have introduced a source of measurement errors in our analysis. Reliable software to perform automated choroidal segmentation was not available for the present study. However, inter-grader reliability was high (ICC of 0.95) and we thus assume that measurement errors are limited in our study. Measuring choroidal thickness from different points may also reduce measurement errors. However, multiple measurements are clinically difficult and still display limitations, including an imprecise junction of the choroid and sclera. Changes in the OCT scan position may result in differences in choroidal thickness measurements. As choroidal thickness varies according to macula location (thinner nasally and temporally and thicker subfoveally), the choroidal thickness measurement subfoveally may have limited the differences in choroidal thickness measurements as it is easier to place the caliper under the fovea than nasally or temporally, and to see the junction of the choroid and sclera at this position. Finally, a diurnal fluctuation of choroidal thickness has been reported.⁵⁷ However, all participants of our study have been examined between 2 PM and 4 PM. Thus it is unlikely that the potential physiological variations of the choroidal thickness measurement on the time of the day have introduced a bias into our study.

Another limitation of our study could come from the representativeness of the sample. As previously discussed,³⁴ the Alienor subsample tends to over-represent younger subjects and high socioeconomic status, compared to the parent cohort (the 3C study). The individuals included in this study may accordingly be healthier and present different lifestyles, by comparison with the general population. This is particularly true in the present study, as only a small proportion of Alienor participants (261 out of 1235 alive 3C participants) had complete data for the analysis. This may

1 have affected the distribution of SFCT, vascular risk factors and/or AMD. It is
2 however most probable that selection was not differential and did not bias the
3
4 estimation of the associations of SFCT with vascular factors and AMD. The relatively
5
6 small number of participants also limited the statistical power, in particular for the
7
8 assessment of associations of SFCT with late AMD. Finally, vascular risk factors
9
10 were assessed about 12 years before the eye examinations. This may have led to
11
12 misclassifications of vascular status, as participants may have developed
13
14 hypertension, diabetes or hypercholesterolemia in the meantime. However, the
15
16 observation of a significant association of SFCT with vascular risk factors measured
17
18 12 years earlier suggests that vascular risk factors may have a long-term effect on
19
20 the choroid.
21
22
23
24
25
26
27
28

29 In conclusion, using a multivariate analysis, SFCT was independently associated with
30
31 older age, higher axial length, heavy smoking, high fasting blood glucose and lipid
32
33 lowering treatment. SFCT significantly was thinner in eyes with central pigmentary
34
35 abnormalities. These findings indicate a relationship between vascular risk factors
36
37 and choroidal thinning and suggest an early involvement of the choroid in the
38
39 pathogenesis of AMD.
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

REFERENCES

1. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29:144-168.
2. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:496-500.
3. Ding X, Li J, Zeng J, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:9555-9560.
4. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2013; 120:175-180.
5. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:2173-2176.
6. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JL, Charles S. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. *Eye (Lond)* 2014; 28:838-846.
7. Ulas F, Celik F, Dogan U, Celebi S. Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers. *Curr Eye Res* 2014; 39:504-511.
8. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, et al. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26:152-157.
9. Gok M, Karabas VL, Emre E, et al. Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension. *Indian J Ophthalmol* 2015; 63:239-243.
10. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, et al. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina* 2012; 32:1781-1790.
11. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32:563-568.
12. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:6017-6024.
13. Kim JT, Lee DH, Joe SG, et al. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:3378-3384.
14. Xu J, Xu L, Du KF, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2013; 120:2023-2028.
15. Wong IY, Wong RL, Zhao P, Lai WW. Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2013; 33:423-428.
16. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:677-682.
17. Gelfand BD, Ambati J. A Revised Hemodynamic Theory of Age-Related Macular Degeneration. *Trends Mol Med* 2016; 22:656-670.
18. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118:840-845.
19. Kim SW, Oh J, Kwon SS, et al. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011; 31:1904-1911.

20. Wood A, Binns A, Margrain T, et al. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:1030-1038 e1032.
21. Jirarattanasopa P, Ooto S, Nakata I, et al. Choroidal thickness, vascular hyperpermeability, and complement factor H in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3663-3672.
22. Switzer DW, Jr., Mendonca LS, Saito M, et al. Segregation of ophthalmoscopic characteristics according to choroidal thickness in patients with early age-related macular degeneration. *Retina* 2012; 32:1265-1271.
23. Ko A, Cao S, Pakzad-Vaezi K, et al. Optical coherence tomography-based correlation between choroidal thickness and drusen load in dry age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33:1005-1010.
24. Rishi P, Rishi E, Mathur G, Raval V. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy, wet-age-related macular degeneration, and normals. *Eye (Lond)* 2013; 27:1038-1043.
25. Sigler EJ, Randolph JC. Comparison of macular choroidal thickness among patients older than age 65 with early atrophic age-related macular degeneration and normals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:6307-6313.
26. Lee JY, Lee DH, Yoon YH. Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:7812-7818.
27. Jonas JB, Forster TM, Steinmetz P, et al. Choroidal thickness in age-related macular degeneration. *Retina* 2014; 34:1149-1155.
28. Lindner M, Bezatis A, Czauderna J, et al. Choroidal thickness in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:875-882.
29. Yiu G, Chiu SJ, Petrou PA, et al. Relationship of central choroidal thickness with age-related macular degeneration status. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:617-626.
30. Thorell MR, Goldhardt R, Nunes RP, et al. Association Between Subfoveal Choroidal Thickness, Reticular Pseudodrusen, and Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46:513-521.
31. Zheng F, Gregori G, Schaal KB, et al. Choroidal Thickness and Choroidal Vessel Density in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:6256-6264.
32. Yun C, Ahn J, Kim M, et al. Ocular Perfusion Pressure and Choroidal Thickness in Early Age-Related Macular Degeneration Patients With Reticular Pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:6604-6609.
33. Berenberg TL, Metelitsina TI, Madow B, et al. The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina* 2012; 32:25-31.
34. Delcourt C, Korobelnik JF, Barberger-Gateau P, et al. Nutrition and Age-Related Eye Diseases: The ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires) Study. *J Nutr Health Aging* 2010; 14:854-861.
35. Group CS. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22:316-325.
36. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; 86:420-428.

37. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39:367-374.
38. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113:373-380.
39. Delcourt C, Delyfer MN, Rougier MB, et al. Associations of Complement Factor H and Smoking with Early Age-Related Macular Degeneration: The ALIENOR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:5955-5962.
40. Chan H, Cougnard-Gregoire A, Delyfer MN, et al. Multimodal Imaging of Reticular Pseudodrusen in a Population-Based Setting: The Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:3058-3065.
41. Cougnard-Gregoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the alienor study. *PLoS One* 2014; 9:e90973.
42. Delcourt C, Delyfer MN, Rougier MB, et al. ARMS2 A69S Polymorphism and the Risk for Age-Related Maculopathy: The ALIENOR Study. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:1077-1078.
43. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:811-815.
44. Abbey AM, Kuriyan AE, Modi YS, et al. Optical coherence tomography measurements of choroidal thickness in healthy eyes: correlation with age and axial length. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46:18-24.
45. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, et al. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:2267-2271.
46. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:325-329 e321.
47. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology* 2012; 119:2572-2578.
48. Li XQ, Jeppesen P, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in 1323 children aged 11 to 12 years and association with puberty: the Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:550-555.
49. Kavroulaki D, Gugleta K, Kochkorov A, et al. Influence of gender and menopausal status on peripheral and choroidal circulation. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:850-853.
50. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloglu S, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:637-642.
51. Esmaeelpour M, Povazay B, Hermann B, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:5311-5316.
52. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 1985; 92:512-522.
53. Geyer O, Neudorfer M, Snir T, et al. Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:522-525.
54. Sizmaz S, Kucukerdonmez C, Pinarci EY, et al. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:601-604.

55. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:7775-7785.
56. Salazar JJ, Ramirez AI, de Hoz R, et al. Alterations in the choroid in hypercholesterolemic rabbits: reversibility after normalization of cholesterol levels. *Exp Eye Res* 2007; 84:412-422.
57. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:261-266.

Figure 1. Manual measurement of subfoveal choroidal thickness on an horizontal scan obtained using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) with enhanced depth imaging mode (EDI) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

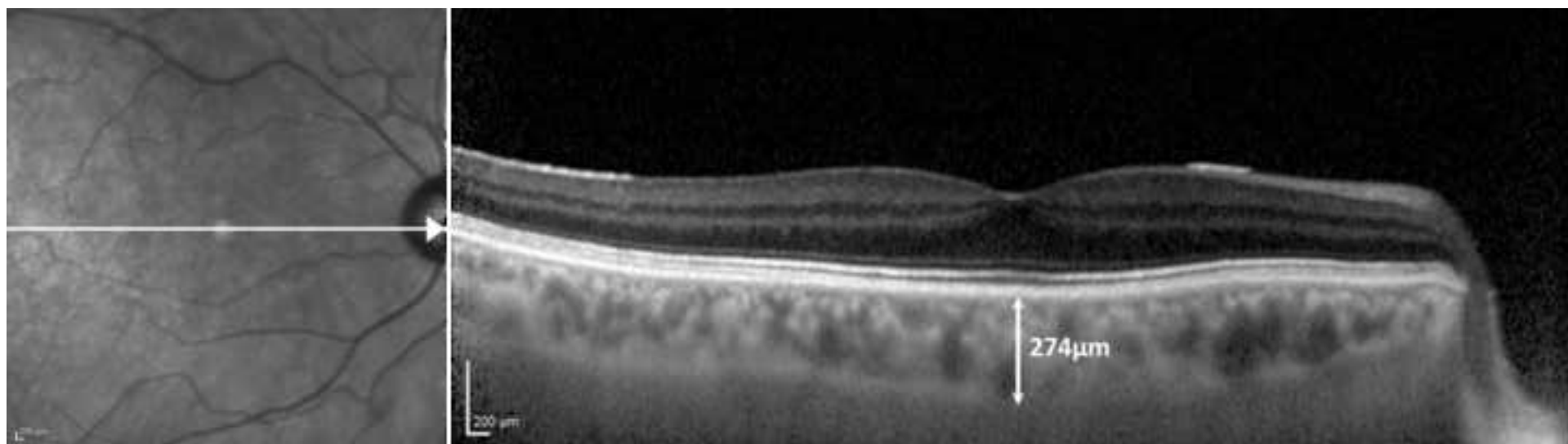


Table 1: Age, gender and axial length adjusted variations of subfoveal choroidal thickness according to vascular risk factors by mixed linear model (N=261 subjects, 489 eyes)

	N (%)	Choroidal thickness Mean (SD), in μm	Regression coefficient beta (μm) [*]	95%CI	P ¹
Age					
≤80	69 (26.4)	217.3 (79.6)	Ref		
>80	192 (73.6)	195.1 (71.6)	-22.98	-42.12;-3.84	0.02
Gender					
Women	155 (59.4)	197.0 (75.2)	Ref		
Men	106 (40.6)	206.9 (72.9)	+17.65	0.18;35.11	0.048
Axial length	279 (100.0)	—	-21.78	-28.46;-15.09	<0.0001
Smoking					
0 pack-year	180 (69.0)	203.8 (79.8)	Ref		0.06
1-20	39 (14.9)	208.5 (54.3)	+5.31	-20.49;31.11	
≥20	42 (16.1)	182.3 (63.7)	-27.00	-52.44;-1.56	
BMI (kg/m²)					
<25	111 (42.5)	204.3 (75.2)	Ref		0.85
25-30	117 (44.8)	198.9 (73.2)	-0.30	-19.26;18.66	
≥30	33 (12.6)	197.5 (77.0)	-7.61	-34.92;19.69	
Anti-hypertensive treatment					
No	159 (60.9)	193.4 (73.3)	Ref		
Yes	102 (39.1)	212.9 (74.6)	+20.60	3.40;37.79	0.02
Systolic blood pressure (mmHg)					
<140	130 (49.8)	195.6 (71.2)	Ref		
≥140	131 (50.2)	206.3 (77.2)	+8.26	-8.66;25.18	0.34
Diastolic blood pressure (mmHg)					
<90	205 (78.5)	202.0 (73.4)	Ref		
≥90	56 (21.5)	197.5 (78.3)	-2.21	-23.80;19.37	0.84
Lipid lowering treatment					
No	179 (68.6)	195.7 (74.2)	Ref		
Yes	82 (31.4)	212.7 (73.6)	+19.22	1.12;37.33	0.04
Total cholesterol (mmol/l)					
<6.20	178 (68.2)	208.6 (74.9)	Ref		
≥6.20	83 (31.8)	184.7 (70.7)	-15.61	-34.13;2.92	0.10
Anti-diabetic treatment					
No	249 (95.4)	202.7 (74.5)	Ref		
Yes	12 (4.6)	166.3 (63.6)	-38.97	-79.59;1.64	0.06
Fasting blood glucose (mmol/l)					
<7.0	251 (96.2)	203.0 (74.7)	Ref		
≥7.0	10 (3.8)	151.5 (40.2)	-47.68	-91.71;-3.65	0.03

* adjusted for age, gender and axial length

Table 1 (cont): Age, gender and axial length adjusted variations of subfoveal choroidal thickness according to vascular risk factors by mixed linear model (N=261 subjects, 489 eyes)

	N (%)	Choroidal thickness Mean (SD)	Regression coefficient beta (μm)*	95%CI	P ¹
ARMS2 rs10490924					
G G (non risk)	180 (68.97)	198.23 (73.33)	Ref		0.16
G T	69 (26.44)	211.75 (79.84)	+8.04	-11.23;27.30	
T T	12 (4.60)	180.96 (48.49)	-32.98	-73.41;7.44	
CFH rs1061170					
T T (non risk)	126 (48.28)	204.43 (74.53)	Ref		0.36
T C	105 (40.23)	201.00 (73.20)	-3.72	-22.18;14.75	
C C	30 (11.49)	186.72 (78.08)	-20.30	-48.11;7.51	
FactorC3 rs2230199					
CC	182 (69.73)	207.67 (75.267)	Ref		0.13
CG, GG	79 (30.27)	185.66 (70.18)	-14.57	-33.21;4.07	
Factor B rs641153					
CC	191 (73.18)	204.72 (76.57)	Ref		0.08
CT, TT	70 (26.82)	190.91 (67.28)	-16.67	-35.61;2.27	

* adjusted for age, gender and axial length;

Table 2: Multivariate associations of subfoveal choroidal thickness with vascular risk factors assessed by multivariate linear mixed model (N=261 subjects, 489 eyes)

	Regression coefficient beta (μm)	95%CI	P
Age (years)			
≤80	Ref		
>80	-21.77	-40.52;-3.01	0.02
Gender			
Females	Ref		
Males	+24.07	4.88;43.26	0.01
Axial length (μm)	-21.77	-28.24;-15.31	<0.0001
Smoking (pack-years)			
0	Ref		0.05
1-20	+ 8.80	-16.34;33.94	
≥20	-24.89	-49.52;-0.27	
Anti-hypertensive treatment			
No	Ref		
Yes	+16.37	-0.72;33.46	0.06
Lipid lowering treatment			
No	Ref		
Yes	+18.23	0.25;36.22	0.047
Fasting blood glucose (mmol/l)			
<7.0	Ref		
≥7.0	-53.17	-96.01;-10.33	0.02
Factor C3 rs2230199			
CC	Ref		
CG, GG	-15.69	-33.64;2.25	0.09
Factor B rs641153			
CC	Ref		
CT, TT	-15.38	-33.67;2.91	0.10

Table 3: Associations of Early AMD characteristics with subfoveal choroidal thickness

	N (%)	Model 1 Regression coefficient Beta (μm) [95% CI]	P	Model 2 Regression coefficient Beta (μm) [95% CI]	P
AMD (n=489)					
No	342 (69.9)	Ref	0.17	Ref	0.33
Early 1	66 (13.5)	-10.42 [-26.22;5.38]		-9.55 [-25.28;6.17]	
Early 2	47 (9.6)	-13.38 [-35.13;8.37]		-13.38 [-35.01;8.25]	
Late AMD	34 (6.9)	-25.11 [-52.00;1.78]		-18.05 [-45.50;9.39]	
Intermediate soft drusen (n=449)					
No	259 (57.7)	Ref	0.66	Ref	0.67
Pericentral	120 (26.7)	-5.52 [-19.16;8.12]		-4.91 [-18.54;8.71]	
Central	70 (15.6)	-7.10 [-26.27;12.07]		-7.51 [-26.58;11.56]	
Large soft drusen (n=454)					
No	409 (90.1)	Ref	0.46	Ref	0.32
Pericentral	24 (5.3)	+7.76 [-15.75;31.27]		+11.01 [-12.58;34.60]	
Central	21 (4.6)	-16.03 [-47.29;15.24]		-17.24 [-48.41;13.92]	
Distinct soft drusen (n=454)					
No	415 (91.4)	Ref	0.60	Ref	0.46
Pericentral	26 (5.7)	+9.98 [-12.16;32.13]		+12.62 [-9.61;34.84]	
Central	13 (2.9)	-5.44 [-40.78;29.89]		-6.07 [-41.36;29.22]	
Indistinct soft drusen (n=454)					
No	437 (96.3)	Ref	0.47	Ref	0.46
Pericentral	8 (1.8)	-2.11 [-44.86;40.64]		+4.54 [-38.44;47.51]	
Central	9 (2.0)	-24.70 [-64.55;15.15]		-23.97 [-63.75;15.82]	
Large area of soft drusen (n=454)					
No	425 (93.6)	Ref	0.27	Ref	0.25
Pericentral	27 (5.9)	+7.97 [-19.74;35.68]		+8.51 [-19.43;36.45]	
Central	2 (0.4)	-52.76 [-130.87;25.35]		-55.72 [-131.75;23.80]	
Hyperpigmentation (n=429)					
No	372 (86.7)	Ref	0.009	Ref	0.006
Pericentral	29 (6.8)	-10.15 [-33.93;13.62]		-8.36 [-32.41;15.69]	
Central	28 (6.5)	-41.54 [-68.08;-15.01]		-45.39 [-69.93;-17.23]	

Table 3 (cont): Associations of Early AMD characteristics with choroidal thickness

	N (%)	Model 1 Beta [95% CI]	P	Model 2 Beta [95% CI]	P
Hypopigmentation (n=430)					
No	364 (84.65)	Ref	0.001	Ref	0.001
Pericentral	36 (8.37)	-7.50 [-28.80;13.80]		-7.68 [-28.87;13.52]	
Central	30 (6.98)	-44.42 [-68.04;-20.80]		-44.99 [-68.57;-21.41]	
Pigmentary abnormalities (n=430)					
No	358 (83.26)	Ref	0.002	Ref	0.001
Pericentral	39 (9.07)	-7.98 [-28.34;12.38]		-6.66 [-27.40;13.72]	
Central	33 (7.67)	-42.59 [-65.89;-19.29]		-44.50 [-67.73;-21.26]	

Model 1 adjusted for age, gender and axial length

Model 2 adjusted for age, gender, axial length, lipid lowering treatment, smoking, HDL cholesterol, fasting blood glucose, CFH, ARMS2 polymorphisms

2.3 DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons retrouvé une association significative entre l'épaisseur choroïdienne sous-fovéolaire et les anomalies pigmentaires précoces de la maculopathie liée à l'âge. La choroïde était plus fine sous la fovea chez les sujets présentant des anomalies pigmentaires. Cela va dans le sens d'un rôle précoce de la choroïde dans la pathogénie de la DMLA. En revanche, même si la choroïde a une tendance à être plus fine chez les sujets avec des stades tardifs de DMLA, cette association n'était pas significative. Cette discordance peut s'expliquer par le faible nombre de cas de DMLA tardive de la cohorte entraînant un manque de puissance.

Notre étude vient appuyer les résultats de précédents travaux en retrouvant une épaisseur choroïdienne plus faible chez les patients tabagiques à plus de 20 paquet-année et chez ceux ayant une glycémie à jeûn supérieure à 7 mmol/l (seuil définissant le diabète). Cette réduction de l'épaisseur choroïdienne pourrait être expliquée par une perte de la choriocapillaire avec une baisse du débit sanguin choroïdien. A notre connaissance il n'existe qu'une étude ayant analysée la relation entre épaisseur choroïdienne et la dyslipidémie.⁵⁰ Wong et al.avaient retrouvé une épaisseur choroïdienne plus élevée chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie. Dans notre travail nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre l'hypercholestérolémie et l'épaisseur choroïdienne. En revanche, nous avons mis en évidence une épaisseur choroïdienne significativement plus élevée chez les sujets traités par hypolipémiants. Cela peut s'expliquer grâce aux modèles animaux menés sur des lapins. Ceux-ci ont montré qu'il existait un épaissement choroïdien chez les lapins avec une hypercholestérolémie, qui n'est pas totalement réversible après normalisation des niveaux sériques de lipides.⁹¹

Notre étude est donc la première étude en population à avoir étudié les relations de l'épaisseur choroïdienne avec la DMLA et le terrain cardiovasculaire. Nos résultats suggèrent un rôle précoce de la choroïde dans la DMLA ainsi qu'un amincissement choroïdien chez les sujets avec un terrain cardiovasculaire.

3. CLASSIFICATION EUROPEENNE DES PATHOLOGIES MACULAIRES A L'OCT SPECTRAL DOMAIN (ARTICLE 3)

3.1 INTRODUCTION

L'OCT est un examen non-invasif, de réalisation rapide et très aisée. Les décisions thérapeutiques quotidiennes se basent en grande partie sur ses résultats. D'autre part, la majorité des publications scientifiques des 15 dernières années en imagerie de la rétine médicale s'appuient sur l'OCT. Le perfectionnement de la technique avec l'apparition de l'OCT en spectral domain a permis une meilleure définition des différentes couches rétinienne et une meilleure corrélation avec l'histologie.

Malgré cela, les publications épidémiologiques continuent majoritairement d'utiliser les classifications basées sur des photographies du fond d'œil faute de classification standardisée à l'OCT. Il existe une classification concernant l'OCT normal et quelques unes sur des sujets plus spécifiques (interface vitréo-maculaire par exemple) mais aucune regroupant l'ensemble des pathologies maculaires.^{10 11}

C'est fort de ce constat que le consortium européen d'épidémiologie en ophtalmologie « European Eye Epidemiology (E3) »

a décidé de mettre au point une classification standardisée. E3 regroupe une trentaine d'équipes de 12 pays européens, ayant conduit une quarantaine d'études épidémiologiques, dont l'étude ALIENOR.⁹² Le but de ce consortium est de favoriser les collaborations et les échanges de données entre équipes. Pour ce faire, il y a une nécessité d'uniformisation des méthodes de classement des pathologies à l'OCT.

Le but de ce dernier article est donc la mise au point d'une classification des principales pathologies maculaires à l'OCT. Pour cela, nous avons sélectionné une liste d'items en accord avec le consortium. J'ai ensuite sélectionné une série d'images sur lesquelles nous avons appliqué la grille afin de la tester. J'ai enfin rédigé l'article en collaboration avec l'équipe de Rotterdam.

3.2 ARTICLE

The European Eye Epidemiology (E3) SD-OCT classification of macular diseases for epidemiological studies

Sarra Gattoussi ^{1,2,3*}, Gabriëlle H.S Buitendijk ^{4,5*}, Tunde Peto ⁶, Irene Leung ⁶, Steffen Schmitz-Valckenberg ⁷, Akio Oishi⁷, Sebastian Wolf ⁸, Gábor Deák ⁹, Cécile Delcourt ^{1,2}, Caroline C.W. Klaver ^{4,5**}, Jean-François Korobelnik ^{1,2,3**} on behalf of the European Eye Epidemiology (E3) consortium***

1: Univ. Bordeaux, ISPED, F-33000 Bordeaux, France

2: INSERM, U1219 - Bordeaux Population Health Research Center, F-33000 Bordeaux, France

3: CHU de Bordeaux, Service d'Ophtalmologie, Bordeaux, F-33000, France

4: Department Ophthalmology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

5: Dept Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

6: NIHR Biomedical Research Centre at Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust and UCL Institute of Ophthalmology, London, UK

7: GRADE Reading Center, Department of Ophthalmology, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany

8: Bern Photographic Reading Center, Department of Ophthalmology, University Hospital Bern, Inselspital, University of Bern, Switzerland

9: Vienna Reading Center, Department of Ophthalmology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

*These authors contributed equally to this work

**These authors contributed equally to this work

***List at the end of the manuscript

Corresponding author: Cécile Delcourt, Inserm U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex.

Email: cecile.delcourt@isped.fr

Financial support:

The E3 consortium thanks Cécile Delcourt, Jean-François Korobelnik, Marie-Bénédicte Rougier and Marie-Noëlle Delyfer for organizing the meetings in Bordeaux in 2011, 2012 and 2013, Stefano Piermarocchi for organizing the meeting in Rome in 2014 and Chris Hammond, Paul Foster and Tunde Peto for organizing the meeting in London in 2015. These workshops have received financial support from Carl Zeiss Meditec AG, Laboratoires Théa, Novartis and OGroup. The sponsors had no role in the design or conduct of this research.

Financial disclosures: Pr. Schmitz-Valckenberg reports grants and personal fees from Allergan, Bayer, Genentech/Roche, Heidelberg Engineering and Novartis/Alcon, personal fees and non-financial support from Optos, non-financial support from Zeiss Meditec and grants from Formycon, outside the submitted work; Pr. Oishi reports grants from Alcon Japan, Alexander von Humboldt Foundation, Japan Society for the Promotion of Science, Ministry of Health Labour and Welfare, Japan, Takeda Science Foundation and Japan Retinitis Pigmentosa Society, and personal fees from Bayer and Novartis, outside the submitted work; Pr. Wolf reports grants from Allergan, Bayer, and Novartis and non-financial support from Heidelberg Engineering and Zeiss, outside the submitted work; Dr. Delcourt reports personal fees from Allergan, Bausch+Lomb and Novartis and grants and personal fees from

Laboratoires Théa, outside the submitted work; Pr. Klaver reports and discloses that an unrestricted grant was obtained from Topcon Europe BV. She is an advisor of Novartis, Bayer and Thea, Capelle aan den IJssel, The Netherlands; Pr. Korobelnik reports personal fees from Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Horus, Novartis, Roche, Thea and Zeiss, outside the submitted work. Other authors have nothing to disclose.

Abbreviations and acronyms:

AMD: age-related macular degeneration

E3: European eye epidemiology

ERM: epiretinal membrane

PED: pigment epithelial detachment

RPE: retinal pigment epithelium

SD-OCT: spectral domain optical coherence

VMA: vitreomacular adhesion

VMT: vitreomacular traction

ABSTRACT

Objective

The aim of the European Eye Epidemiology (E3) consortium was to develop a SD-OCT-based classification for macular diseases to standardize epidemiological studies.

Design and participants

A European panel of vitreoretinal disease experts and epidemiologists was assembled to define a classification for SD-OCT imaging of the macula.

Methods

The grading form is the result of a series of five annual meetings. In June 2012, the workgroup was created and items of the classification were discussed. In June 2013, the first version was proposed. This version was tested in Bordeaux and Rotterdam and results of the testing were discussed in June 2014. A second version was tested in 3 centers: London, Bonn and Bern. The final version of the classification was approved by the E3 consortium in June 2015.

Main outcome measures

Spectral Domain-Optical Coherence Tomography-based classification for macular diseases.

Results

Definitions and classifications are proposed for the structure assessment of the vitreomacular interface (visibility of vitreous interface, vitreomacular adhesion, vitreomacular traction, epiretinal membrane, full-thickness macular hole, lamellar macular hole, macular pseudo hole) and of the retina (retinoschisis, drusen, pigment epithelium detachment, hyper-reflective clumps, retinal pigment epithelium (RPE) atrophy, intraretinal cystoid spaces, intraretinal tubular changes, subretinal fluid, subretinal material). Classifications according to size and location are defined. Illustrations of each item are provided, as well as the grading form.

Conclusion

The E3 SD-OCT classification has been developed to harmonize epidemiological studies.

This homogenization will allow comparing and sharing data collection between European and international studies.

Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive imaging technique that was introduced in ophthalmology in 1991 to obtain cross-sections of the ocular fundus in-vivo. Today, spectral-domain OCT (SD-OCT) represents the standard for in-vivo imaging in both clinical and research applications.⁹³

The emergence of SD-OCT has dramatically improved the diagnosis of macular diseases compared to the previous generation, time domain OCT (TD-OCT). The axial resolution increased, providing an excellent visualization of the vitreomacular interface and a better understanding of macular diseases such as macular holes or epiretinal membranes.⁹⁴ In age-related macular degeneration (AMD), SD-OCT allowed to better evaluate drusen,⁹⁵ describe morphologic variations in outer retinal layers in geographic atrophy and evaluate the disease activity in neovascular forms.⁴ SD-OCT has also improved the measurement of macular edema in diabetic retinopathy.⁹⁶

The development of SD-OCT was revolutionary in the clinical practice. However, current epidemiological studies of retinal diseases are still mainly based on fundus photography. Some epidemiological studies have graded SD-OCT images,^{97,98,99} and many others have collected such examinations, but there is no consensus on the classification of retinal diseases based on SD-OCT examination, limiting analysis and comparison of studies. Only classifications focusing on normal SD-OCT or on the vitreomacular interface have been published.^{9,10} The aim of this consorted study was to develop a SD-OCT-based classification for macular diseases to standardize the analysis of imaging data obtained in epidemiological studies.

METHODS

Participants

The E3 consortium is a recently formed consortium of 29 groups from 12 European countries.^{100,101,102} It currently comprises 21 population-based studies and 20 other studies (case-control, cases only, randomized trials), providing ophthalmological data of more than 170,000 European participants. The aim of the consortium is to promote and sustain collaboration and sharing of data and knowledge in the field of ophthalmic epidemiology in Europe, with particular focus on the harmonization of methods (classification of ocular outcomes, measures of risk factors), the estimation of frequency and impact of visual outcomes in European populations, the identification of risk factors and pathways for eye diseases (lifestyle, vascular and metabolic factors, genetics, epigenetics and biomarkers) and development and validation of prediction models for eye diseases.

Development of the classification

The grading form is the result of a series of meetings. At the second meeting of the E3 consortium (Bordeaux, June 2012), the items to be included in the classification were discussed. A first version of the classification was proposed to the group at the third E3 meeting (Bordeaux, June 2013). This version was subsequently tested on 50 SD-OCT images in the Bordeaux and Rotterdam centers. The results of the agreements were presented and discussed at the fourth E3 meeting (Rome, June 2014). After this roundtable, modifications were made in the grading form and the final version of the classification was approved by the E3 consortium during the fifth E3 meeting in June 2015 (London, UK).

Grading

Grading is based on the SD-OCT images only. It does not include other images such as color fundus photography, infrared reflectance, or fundus autofluorescence. In the development of the grading form, we used the definition of the fovea as the area with a

diameter of 1000 microns centered on the foveola. A foveal scan was defined as a scan through the center of the fovea, indicated by the maximum dip in a normal retina.

For each items there are several options:

1: No (or absent)

2: Yes (or present)

7: Questionable when the lesion to grade is at least partly visible but is not clear

8: Not applicable when the question is not applicable for that particular image

9: Not gradable due to image quality.

Items of the classification are gathered in a standardized grading form (online supplementary material) and described below.

Quality of images

The quality of the images is evaluated by human grading:

- Good: all layers of the retina are clearly visible and distinguishable one from each other.
- Fair: layers of the retina are visible with adequate clarity to grade the image, in the absence of optical quality.
- Not gradable: layers of the retina are not visible and cannot be distinguished one from each another. No features can be graded based on this OCT scan.

Reflectivity

In greyscale scans, a complete absence of reflectivity appears as black areas. On the other hand, an increase in reflectivity appears as white areas.

In black on white images, a complete absence of reflectivity appears as white areas. An increase in reflectivity appears as black areas.

RESULTS

SD-OCT structure assessment of the vitreous interface

Vitreous interface

The vitreous body lies in the posterior vitreous cortex. This posterior cortex is bound with the internal limiting membrane of the retina at birth. With aging there is a progressive separation between the vitreous and the retina which usually begins in the perifoveal area, progresses through the fovea and finally ends with the separation of the vitreous from the optic nerve head. The posterior vitreous cortex or posterior hyaloid may not be visible when is completely attached to the macula, however when the posterior vitreous detachment process begins, it appears as a hyperreflective line anterior to the inner boundary of the retina with variable thickness. In the SD-OCT grading form, the visibility of the vitreous interface is graded.

Vitreomacular adhesion

Vitreomacular adhesion (VMA) was defined by the International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS) and is characterized by an « elevation of the cortical vitreous above the retinal surface, with the vitreous remaining attached within a 3-mm radius of the fovea without retinal abnormalities ». ¹¹ VMA can be sub-classified by the size of the adhesion as focal (<1500 µm) or broad (>1500 µm) »

Vitreomacular traction

VMT was defined by the IVTS and all of the following anatomic criteria must appear on at least 1 B-mode OCT scan to classify an eye as having VMT: (1) evidence of perifoveal vitreous cortex detachment from the retinal surface; (2) macular attachment of the vitreous cortex within a 3-mm radius of the fovea; and (3) association of attachment with distortion of the foveal surface, intraretinal structural changes, elevation of the fovea above the retinal pigment epithelium (RPE), or a combination thereof, but no full-thickness interruption of all

retinal layers. Like VMA, VMT can be sub-classified into either focal or broad, depending on the width of vitreous attachment ». ¹¹

Epiretinal membrane

Epiretinal membrane (ERM) is a fibrocellular proliferation on the surface of the internal limiting membrane. ¹⁰⁴. On SD-OCT ERM is visualized as a “highly reflective membranous structure at the vitreomacular interface”. ¹⁰⁵ (Figure 1A) ERM contracture can involve the center of the macula, with flattening of foveal pit and other changes in the outer retinal layers.

Full-thickness macular hole

Full-thickness macular hole is a defect of all retinal layers from the internal limiting membrane to the retinal pigment epithelium. Aperture size can be measured on SD-OCT and the macular hole can be sub-classified as: small (<250 µm), medium (>250- ≤400µm) and large macular hole (>400 µm). (Figure 1B)

Lamellar hole

Lamellar hole (or lamellar defects) is a partial-thickness defect in retinal layers.

IVTS proposed an anatomic OCT-based definition including the following features: “(1) an irregular foveal contour; (2) a defect in the inner fovea (may not have actual loss of tissue); (3) intraretinal splitting (schisis), typically between the outer plexiform and outer nuclear layers; and (4) maintenance of an intact photoreceptor layer ». (Figure 1C)

Macular pseudo-hole

IVTS proposed an SD-OCT based definition of macular pseudo-holes with 4 characteristics:

« (1) invaginated or heaped foveal edges, (2) concomitant ERM with central opening, (3) steep macular contour to the central fovea with near-normal central foveal thickness, and (4) no loss of photoreceptors ». ¹¹ (Figure 1D)

Retinoschisis

Retinoschisis is a lamellar splitting of neurosensory retina, involving outer or inner nuclear layer. (Figure 1E)

SD-OCT structure assessment of the retina

Intraretinal cystic spaces

Intraretinal cystic spaces are shown as circular or ovoid areas of low reflectivity in the outer or inner nuclear retinal layers (Figure 4A). They must be differentiated from retinal schisis, with which they can be associated.

Intraretinal tubular changes

Outer retinal tubulation is an end-stage degenerative of outer retina reorganization. ORT are characterized a circular or ovoid hyperreflective band around a hyporefective core, located within the outer nuclear layer overlying degenerated or absent RPE.¹⁰⁶ (Figure 4B)

Hyperreflective clumps

Hyperreflective clumps are clusters of intraretinal material in the absence of underlying drusen. (Figure 3B)

Status of outer retina layers

Ellipsoid zone

Current-generation of spectral domain OCT instruments detects four hyperreflective bands in the outer retina. The ellipsoid zone is the second innermost hyperreflective band.¹⁰ The clinicopathologic correlation of this layer remains debated. Spaide et al. attributed the hyperreflectivity of the second band to the ellipsoid portion of the inner segments.¹⁰⁷ In the

grading form, the integrity of the ellipsoid zone is graded. If the ellipsoid zone is not intact in the entire scan, it is asked whether this layer is intact at least in the center subfield.

Drusen (Figure 2A-E)

Drusen are accumulations of extracellular material between the Bruch's membrane and the RPE. The material within the lesions is mild to highly hyperreflective, and the distribution can be homogenous or heterogeneous. The location and the size of drusen are specified in the SD-OCT grading form. The size of the largest subfoveal drusen and the location of the nearest drusen from the center are measured. Drusen can appear as single or confluent lesions. Some drusen may have overlying hyperreflective lesions.

Reticular drusen or subretinal drusenoid deposits are granular, irregular and hyperreflective lesions located above the RPE.

Pigment epithelial detachment

A pigment epithelial detachment (PED) is an elevation of the RPE away from Bruch's membrane with a size $>400\text{ }\mu\text{m}$ wide and $>75\text{ }\mu\text{m}$ high or $>200\text{ }\mu\text{m}$ high. The reflectivity can be sub-classified in: homogenous hypo-reflectivity, homogenous hyper-reflectivity, heterogeneous reflectivity. (Figure 3A)

Subretinal fluid

The presence of a hyporeflective space between the sensory retina and the RPE was defined as subretinal fluid. The location relative to the fovea is graded. (Figure 4C)

Subretinal material

Subretinal material is defined as hyperreflective material, of any shape, but most often spindle- or squared- shaped between the sensory retina and the RPE or /and between the RPE and the choroid other than drusen, PED or fluid. The contents is generally heterogeneous. The location relative to the fovea is graded. (Figure 4D)

Macular atrophy

Macular atrophy diagnosis is based, in accordance with Doheny Image Reading center protocols for OCT, on the presence of 2 or 3 criteria of the following criteria in an area ≥ 125 μm : increased signal transmission through the choroid (choroidal hypertransmission), attenuation of the RPE band, and collapse or loss of the outer retinal layers.¹⁰⁸ (Figure 3C) The location relative to the fovea (involvement or preservation of the foveal area) is graded.

Results

The final version of the definition and classification was approved by the panel. The standardized grading form is provided as online supplementary material.

Discussion

The aim of this study was to develop a classification resulting from a consensus of retinal imaging experts. This is an anatomic classification based on SD-OCT, without regards to symptoms.

While SD-OCT examinations are currently being performed in many epidemiological studies, there is no consensus on the methods to interpret these examinations. Several quantitative parameters, such as retinal thickness, retinal nerve fiber layer thickness or, more recently, choroidal thickness, are measured using automatic segmentation of SD-OCT scans. These measurements are highly reproducible, and have many clinical uses for the diagnosis and follow-up of several eye diseases (in particular glaucoma or macular edema).^{109,110} Such parameters have been described in several epidemiological studies, in various settings (age range, geographical area, ethnical background).^{111,112,113,114,115}

By contrast, a consensus is still lacking on the classification of qualitative features, such as

described in the present article. Such features are of major importance in the diagnosis and follow-up of many retinal diseases (for instance presence of subretinal fluid or subretinal material for the diagnosis and treatment of neovascular AMD, or the presence of intraretinal cystoid spaces for the diagnosis of macular edema). Thus, a significant part of the information available in SD-OCT examinations is currently not used in epidemiological studies, because of the lack of consensus on the method for interpretation.

In the past, such standardized classifications have had great influence in the field of ophthalmological epidemiology. The classifications proposed in the 1990's were the basis for the interpretation of retinal color photographs in all subsequent epidemiological studies, resulting in sufficient homogeneity to allow for comparison of results among studies performed anywhere in the world, as well as for the conduct of meta-analysis.^{116,9,117,118}

The present grading scheme will be used by epidemiological studies participating in the E3 consortium which have collected SD-OCT examinations. It is likely that the greater use of this classification system will lead to detection of limitations, and modifications may be proposed after initial experience. We encourage other epidemiologic eye studies to implement this classification as well. The protocol is freely available upon request.

The use of the E3 classification of SD-OCT examinations will allow a more precise diagnosis of retinal diseases, which will also be closer to current clinical practice. Studies using such methodology (rather than relying only on retinal photographs, as it is still the case in most of the studies), will give better estimates of the prevalence of retinal diseases, as well as better estimates of needs regarding ophthalmological care. In addition, SD-OCT examinations allow for the diagnosis of conditions that were difficult to diagnose previously, in particular in the framework of epidemiological studies, such as abnormalities of the vitreomacular interface (vitreomacular adhesion and traction, epiretinal membranes).

Recently, many papers on automated image analysis in several retinal diseases have been

published.^{119 120 121} For instance, in AMD automated detection of drusen, geographic atrophy or sub-retinal fluid has been developed.¹²² The potential benefits are to facilitate access and allow an early detection. Machine-learning uses features chosen by experts to create algorithms in order to detect patterns on imaging. Therefore, there is still the need for a standardized definition of the main features of macular diseases.

Furthermore, even if the quality of automated grading seems to be good, most of studies were done in preselected pool of patients with pathology and good quality of imaging. Few algorithms had the capacity to analyze different pathologies at the same time.^{123 124}

Moreover, there is no automated analysis for OCT images available for some of the pathologies like subretinal deposits.

The algorithm can be trained directly by the machine using images from very large data sets without specifying lesion-based features: this is deep learning which is the future of artificial intelligence.¹²⁵

In conclusion, the proposed classification results from a consensus of European retina specialists for use in epidemiological studies. A standardized grading scheme will improve diagnostic skills, risk assessments and prognostic analysis of retinal diseases in epidemiologic research.

References:

1. Anon. OMS | Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. WHO. Available at: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/> [Accessed October 10, 2017].
2. Khairallah M, Kahloun R, Bourne R, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Cataract Worldwide and in World Regions, 1990 to 2010. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6762–6769.
3. Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness: *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:98–103.
4. Stevens GA, White RA, Flaxman SR, et al. Global prevalence of vision impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990-2010. *Ophthalmology* 2013;120:2377–2384.
5. Bourne RRA, Jonas JB, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98:629–638.
6. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013;1:e339-349.
7. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106–e116.
8. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
9. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367–374.
10. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, et al. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology* 2014;121:1572–1578.
11. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611–2619.
12. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325–332.
13. Hoffer KJ. Ultrasound velocities for axial eye length measurement. *J Cataract Refract Surg* 1994;20:554–562.
14. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2002;7:457–463.
15. Zhang J, Nelson JS, Chen Z. Removal of a mirror image and enhancement of the signal-to-noise ratio in Fourier-domain optical coherence tomography using an electro-optic phase modulator. *Opt Lett* 2005;30:147–149.
16. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.
17. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:323–344.
18. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 1987;225:89–93.
19. Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti B. Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp Eye Res* 1987;44:863–870.

20. Kakehashi A, Kado M, Akiba J, Hirokawa H. Variations of posterior vitreous detachment. *Br J Ophthalmol* 1997;81:527–532.
21. McDonnell PJ, Patel A, Green WR. Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem. *Ophthalmology* 1985;92:1208–1225.
22. Sebag J. Abnormalities of human vitreous structure in diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 1993;231:257–260.
23. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa* 1995;15:29–33.
24. Weber-Krause B, Eckardt C. [Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 1997;94:619–623.
25. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1475–1479.
26. Hikichi T, Trempe CL. Relationship between floaters, light flashes, or both, and complications of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol* 1994;117:593–598.
27. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 1973;15:15–29.
28. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147:811–815.
29. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144–168.
30. Hayreh SS. THE OPHTHALMIC ARTERY: III. BRANCHES. *Br J Ophthalmol* 1962;46:212–247.
31. Schroedl F, Brehmer A, Neuhuber WL, et al. The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1)-positive macrophages. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5222–5229.
32. Flügel-Koch C, May CA, Lütjen-Drecoll E. Presence of a contractile cell network in the human choroid. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 1996;210:296–302.
33. de Hoz R, Ramírez AI, Salazar JJ, et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide intrinsic choroidal neurons in human choroidal whole-mounts. *Histol Histopathol* 2008;23:1249–1258.
34. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, et al. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18751–18756.
35. Alm, A. Ocular circulation. In: *Adler's physiology of the eye*. St Louis, Mosby Year Book. Hart WM; 1981:198–227.
36. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2003;121:547–557.
37. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144–168.
38. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58:387–429.
39. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, et al. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography

systems. *Ophthalmology* 2012;119:119–123.

40. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5536–5540.

41. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58:387–429.

42. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa* 2009;29:1469–1473.

43. Chung H, Byeon SH, Freund KB. FOCAL CHOROIDAL EXCAVATION AND ITS ASSOCIATION WITH PACHYCHOROID SPECTRUM DISORDERS: A Review of the Literature and Multimodal Imaging Findings. *Retina Phila Pa* 2017;37:199–221.

44. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol* 1990;109:265–278.

45. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324–341.

46. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857–2864.

47. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2013;120:175–180.

48. Gupta P, Jing T, Marziliano P, et al. Distribution and determinants of choroidal thickness and volume using automated segmentation software in a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:293–301.e3.

49. Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol* 2016;61:566–581.

50. Wong IY, Wong RL, Zhao P, Lai WW. Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina Phila Pa* 2013;33:423–428.

51. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet Lond Engl* 2012;379:1728–1738.

52. Weber-Krause B, Eckardt U. [Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 1996;93:660–665.

53. Ondaş F, Yilmaz G, Acar MA, et al. Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:91–93.

54. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, et al. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.

55. Mojana F, Cheng L, Bartsch D-UG, et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol* 2008;146:218–227.

56. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, et al. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.

57. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411–431.

58. Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:137–152.

59. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2004;122:598–614.
60. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina Phila Pa* 2005;25:111–118.
61. Lee SJ, Lee CS, Koh HJ. Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol* 2009;147:621–626.e1.
62. Schneider EW, Johnson MW. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2011;5:1151–1165.
63. Hayashi A, Majji AB, Fujioka S, et al. Surgically induced degeneration and regeneration of the choriocapillaris in rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1999;237:668–677.
64. Korte GE, Reppucci V, Henkind P. RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1135–1145.
65. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677–682.
66. Delcourt C, Korobelnik J-F, Barberger-Gateau P, et al. Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study. *J Nutr Health Aging* 2010;14:854–861.
67. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316–325.
68. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:373–380.
69. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, et al. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.
70. Mojana F, Kozak I, Oster SF, et al. Observations by spectral-domain optical coherence tomography combined with simultaneous scanning laser ophthalmoscopy: imaging of the vitreous. *Am J Ophthalmol* 2010;149:641–650.
71. Robison CD, Krebs I, Binder S, et al. Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:79–82.e2.
72. Cougnard-Grégoire A, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the Alienor study. *PloS One* 2014;9:e90973.
73. Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Boniol M, et al. Lifetime exposure to ambient ultraviolet radiation and the risk for cataract extraction and age-related macular degeneration: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7619–7627.
74. Delcourt C, Delyfer M-N, Rougier M-B, et al. ARMS2 A69S polymorphism and the risk for age-related maculopathy: the ALIENOR study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2012;130:1077–1078.
75. Delcourt C, Delyfer M-N, Rougier M-B, et al. Associations of complement factor H and smoking with early age-related macular degeneration: the ALIENOR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5955–5962.
76. Merle B, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, et al. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6004–6011.
77. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular

- degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677–682.
78. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:1–29.
79. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.
80. Adhi M, Lau M, Liang MC, et al. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa* 2014;34:306–312.
81. Broadhead GK, Hong T, McCluskey P, et al. Choroidal Thickness and Microperimetry Sensitivity in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2017;58:27–34.
82. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:840–845.
83. Jonas JB, Forster TM, Steinmetz P, et al. Choroidal thickness in age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2014;34:1149–1155.
84. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, et al. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2011;249:1123–1128.
85. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7775–7785.
86. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, et al. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2016;26:152–157.
87. Gök M, Karabas VL, Emre E, et al. Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension. *Indian J Ophthalmol* 2015;63:239–243.
88. Kim JT, Lee DH, Joe SG, et al. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3378–3384.
89. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6017–6024.
90. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Charles S. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. *Eye Lond Engl* 2014;28:838–846.
91. Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, et al. Alterations in the choroid in hypercholesterolemic rabbits: reversibility after normalization of cholesterol levels. *Exp Eye Res* 2007;84:412–422.
92. Delcourt C, Korobelnik J-F, Buitendijk GHS, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol* 2016;31:197–210.
93. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
94. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, et al. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;145:509–517.
95. Yi K, Mujat M, Park BH, et al. Spectral domain optical coherence tomography for

- quantitative evaluation of drusen and associated structural changes in non-neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93:176–181.
96. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, et al. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4290–4296.
97. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, et al. The Epidemiology of Vitreoretinal Interface Abnormalities as Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2015;122:787–795.
98. Gupta P, Sidhartha E, Tham YC, et al. Determinants of macular thickness using spectral domain optical coherence tomography in healthy eyes: the Singapore Chinese Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7968–7976.
99. Patel PJ, Foster PJ, Grossi CM, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging in 67 321 Adults: Associations with Macular Thickness in the UK Biobank Study. *Ophthalmology* 2016;123:829–840.
100. Delcourt C, Korobelnik J-F, Buitendijk GHS, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol* 2016;31:197–210.
101. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol* 2015;30:305–315.
102. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology* 2015;122:1489–1497.
103. Delcourt C, Korobelnik J-F, Buitendijk GHS, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol* 2015.
104. Snead DRJ, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye Lond Engl* 2008;22:1310–1317.
105. Stevenson W, Prospero Ponce CM, Agarwal DR, et al. Epiretinal membrane: optical coherence tomography-based diagnosis and classification. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2016;10:527–534.
106. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, et al. Outer retinal tubulation: A novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1596–1602.
107. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina Phila Pa* 2011;31:1609–1619.
108. Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Monthly versus Treat-and-Extend Ranibizumab: Findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology* 2017;124:215–223.
109. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD008803.
110. Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008081.
111. Springelkamp H, Lee K, Wolfs RCW, et al. Population-based evaluation of retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell layer, and inner plexiform layer as a diagnostic tool for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:8428–8438.
112. Rougier M-B, Korobelnik J-F, Malet F, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measured with SD-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the Alienor study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2015;93:539–545.

113. Zhu B-D, Li S-M, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: the Anyang Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8104–8111.
114. Khawaja AP, Chan MPY, Garway-Heath DF, et al. Associations with retinal nerve fiber layer measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5028–5034.
115. Gupta P, Jing T, Marziliano P, et al. Distribution and determinants of choroidal thickness and volume using automated segmentation software in a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:293–301.e3.
116. Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128–1134.
117. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205–210.
118. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-116.
119. Karri SPK, Chakraborty D, Chatterjee J. Transfer learning based classification of optical coherence tomography images with diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration. *Biomed Opt Express* 2017;8:579–592.
120. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, et al. Machine Learning of the Progression of Intermediate Age-Related Macular Degeneration Based on OCT Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:BI0141-BI0150.
121. Khalid S, Akram MU, Hassan T, et al. Fully Automated Robust System to Detect Retinal Edema, Central Serous Chorioretinopathy, and Age Related Macular Degeneration from Optical Coherence Tomography Images. *BioMed Res Int* 2017;2017:7148245.
122. Wintergerst MWM, Schultz T, Birtel J, et al. Algorithms for the Automated Analysis of Age-Related Macular Degeneration Biomarkers on Optical Coherence Tomography: A Systematic Review. *Transl Vis Sci Technol* 2017;6:10.
123. Chiu SJ, Izatt JA, O'Connell RV, et al. Validated automatic segmentation of AMD pathology including drusen and geographic atrophy in SD-OCT images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:53–61.
124. Chen X, Niemeijer M, Zhang L, et al. Three-dimensional segmentation of fluid-associated abnormalities in retinal OCT: probability constrained graph-search-graph-cut. *IEEE Trans Med Imaging* 2012;31:1521–1531.
125. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521:436–444.
126. Abbey AM, Kuriyan AE, Modi YS, et al. Optical coherence tomography measurements of choroidal thickness in healthy eyes: correlation with age and axial length. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:18–24.
127. Ding X, Li J, Zeng J, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9555–9560.
128. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2173–2176.
129. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144–168.
130. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, et al. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina Phila Pa* 2012;32:1781–1790.
131. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, et al. Choroidal thickness in patients with

diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa* 2012;32:563–568.

132. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 1985;92:512–522.

133. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retina Vitre* 2016;2:25.

134. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2017.

135. Lane M, Moulton EM, Novais EA, et al. Visualizing the Choriocapillaris Under Drusen: Comparing 1050-nm Swept-Source Versus 840-nm Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:OCT585-OCT590.

136. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA* 2016;316:2402–2410.

137. De Fauw J, Keane P, Tomasev N, et al. Automated analysis of retinal imaging using machine learning techniques for computer vision. *F1000Research* 2017;5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082593/> [Accessed November 4, 2017].

138. SPAIDE RF, CURCIO CA. ANATOMICAL CORRELATES TO THE BANDS SEEN IN THE OUTER RETINA BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina Phila Pa* 2011;31:1609–1619.

Figures Legends:

Figure 1 A-E: SD-OCT scans show pathophysiologic lesions for retina. A: Epiretinal membrane, B: full thickness macular hole, C : Lamellar defects D :Macular pseudohole, E : Retinoschisis

Figure 2 A-E: SD-OCT scans show pathophysiologic lesions for retina. A : Drusen, B : Confluent Drusen, C : Hyperreflectivity above drusen, D : drusen with core, E : Reticular drusen

Figure 3 A-C: SD-OCT scans show pathophysiologic lesions for retina. A : Pigment Epithelial Detachment, B : Hyperreflective Clumps, and C : RPE Atrophy

Figure 4 A-D: SD-OCT scans show pathophysiologic lesions for retina. A : Intraretinal cysts, B : Intraretinal tubular changes, C : Subretinal fluid, D : Subretinal material



E3 OCT grading form

Patient ID: _____

Country code (international code): _____ Centre initials: _____ Grader initials: _____

Eye: (OD =1; OS=2) _____ Scan ID: _____ Scan date (day-month-year): _____

Grading date (day-month-year): _____ Number of scans available for grading: _____

Scan Type (line, 3D, radial...), specify: _____

Second grading needed (No=0, Yes=1) _____

Discuss with supervisor(No=0, Yes=1) _____

Quality

Signal quality by device : _____

Quality of images (Good=1; Fair=2; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Ellipsoid zone

Is ellipsoid zone intact throughout the scan:

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

If not, Is ellipsoid zone intact in the center subfield:

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Vitreous

Vitreous interface visible

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

If vitreous interface is visible is the detachment:

(Total=1; Partial=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

If partially detached is the foveal center detached:

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Vitreomacular adhesion (VMA) in foveal scan

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

If present, total size of VMA

(Focal ($\leq 1500 \mu\text{m}$)=1; Broad ($> 1500 \mu\text{m}$)=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Vitreomacular traction (VMT) in foveal scan

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

If present total size of VMT

(Focal ($\leq 1500 \mu\text{m}$)=1; Broad ($> 1500 \mu\text{m}$)=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Epiretinal

Epiretinal membrane visible in foveal scan

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

If epiretinal membrane is visible, does it involve the center

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Full thickness macular hole

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

If yes, size of the full thickness hole

(Small ($\leq 250 \mu\text{m}$)=1; Medium ($>250- \leq 400 \mu\text{m}$)=2; Large ($>400 \mu\text{m}$)=3; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Lamellar hole in foveal scan

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

Macular pseudo hole in foveal scan

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) _____

E3 OCT grading form

Patient ID: _____

Retinal pathology

Retinoschisis

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, located in outer layer

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, is the center subfield involved in retinoschisis outer layer

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, located in inner layer

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Drusen

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, located subfoveally

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, largest drusen in width central subfield (μm): ☐

If yes, location of the nearest drusen from the very center (<500μm=1; 500-3000 μm =2; >3000 μm =3; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, confluent drusen

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, focal hyperreflectivity over drusen

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Reticular drusen

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Pigment epithelial detachment (PED)

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If present, what is the reflectivity of the PED?

(Homogenous hyporefectivity=1; homogenous hyper reflectivity=2; heterogenous reflectivity=3;

Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If present, width of PED (μm): ☐

Hyperreflective clumps in the retina

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

RPE atrophy

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, is RPE atrophy present subfoveally?

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, are more layers atrophic?

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Intraretinal cyst

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Intraretinal tubular changes

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Subretinal fluid

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If present, is it present subfoveally

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Subretinal material

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

If yes, is subretinal material located subfoveally

(No=1; Yes=2; Questionable=7; Not applicable=8; Not gradable=9) ☐

Other observations

.....

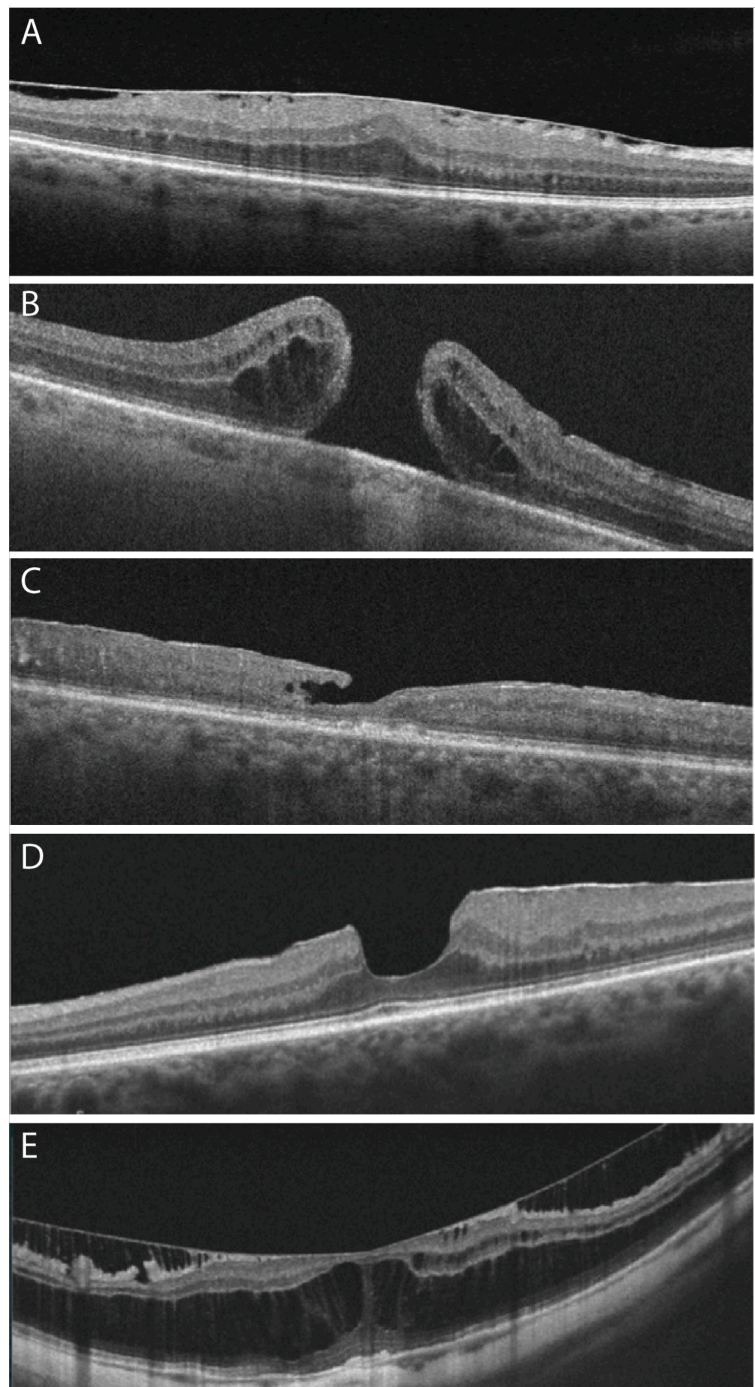


Figure 1

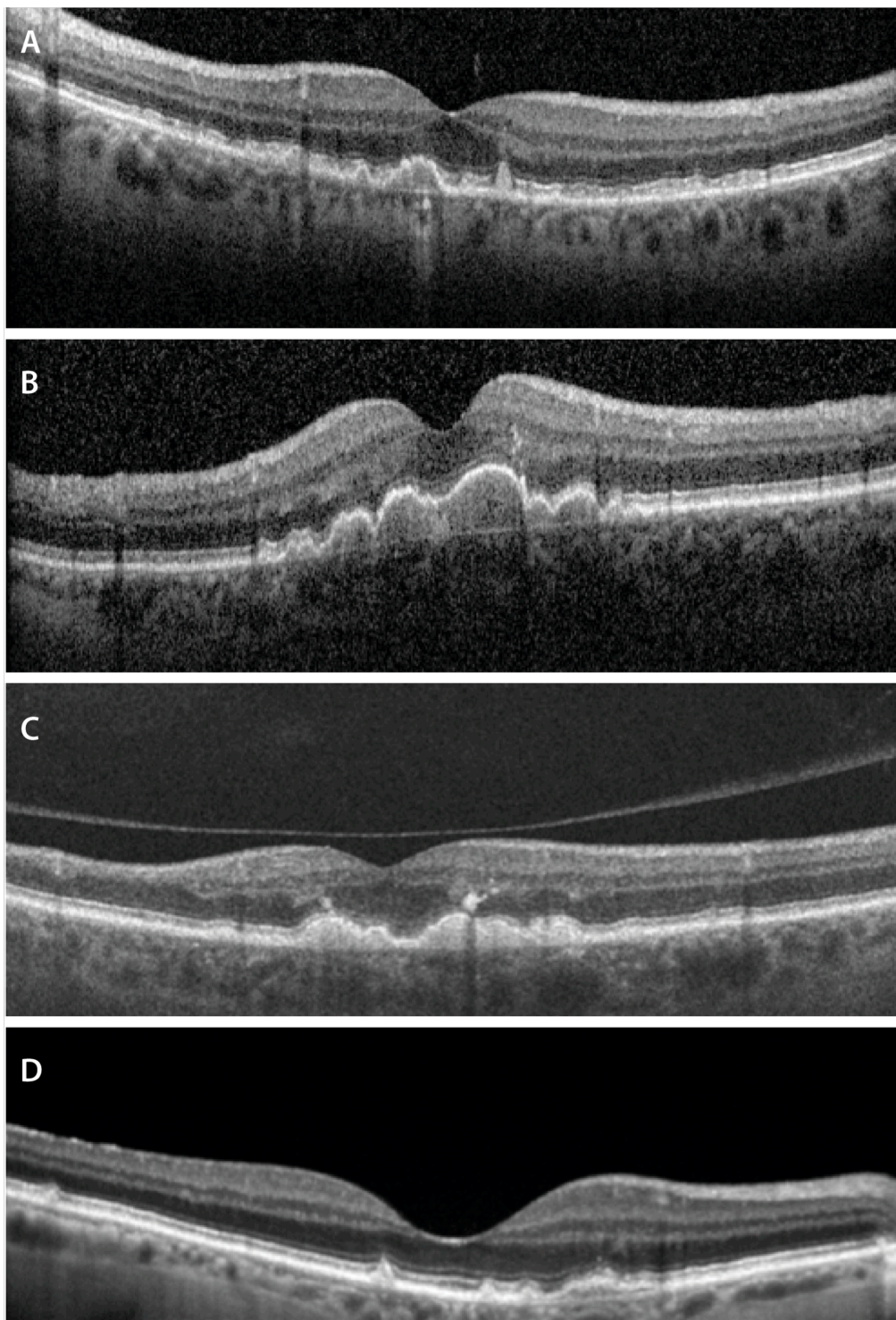


Figure 2

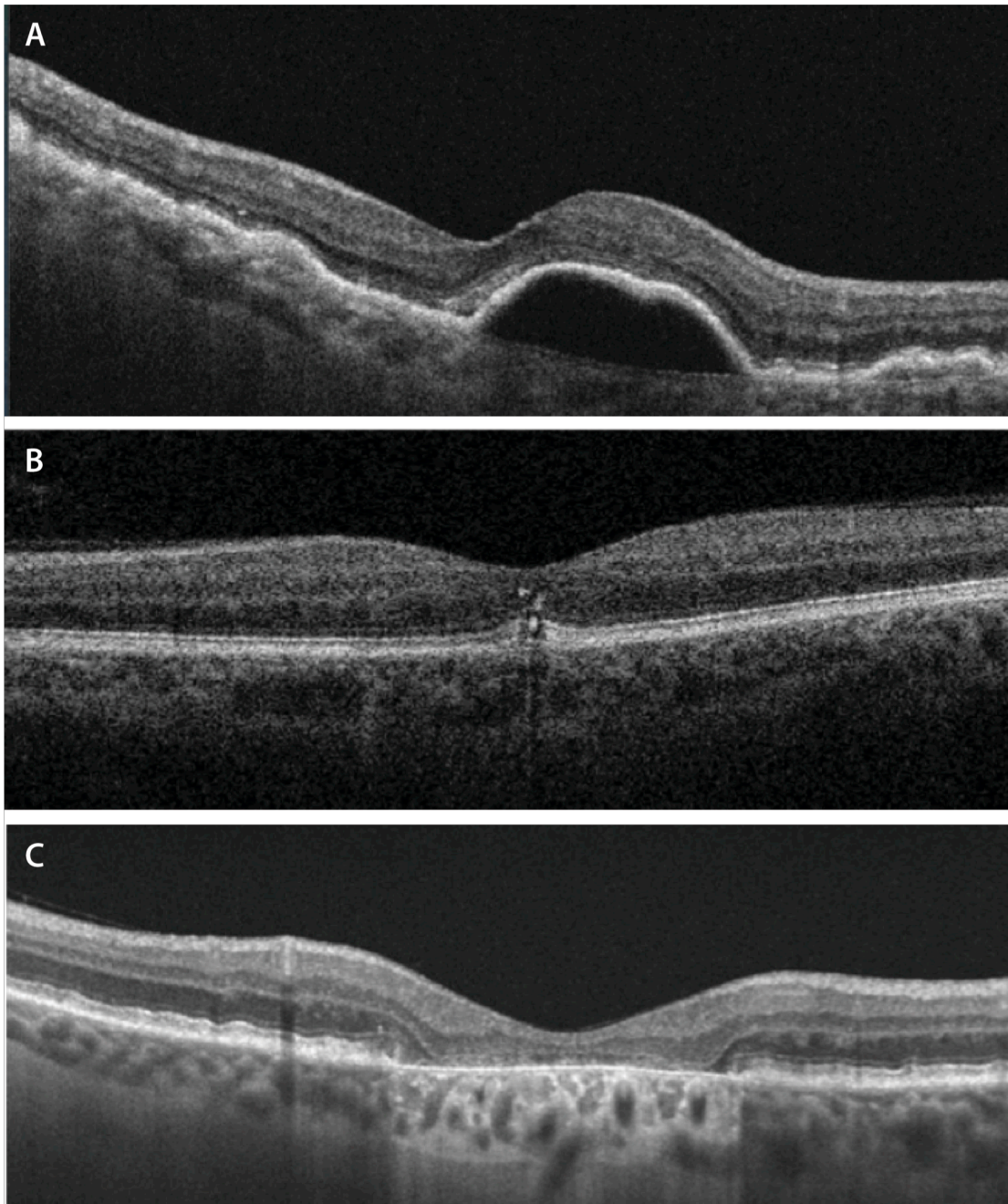


Figure 3

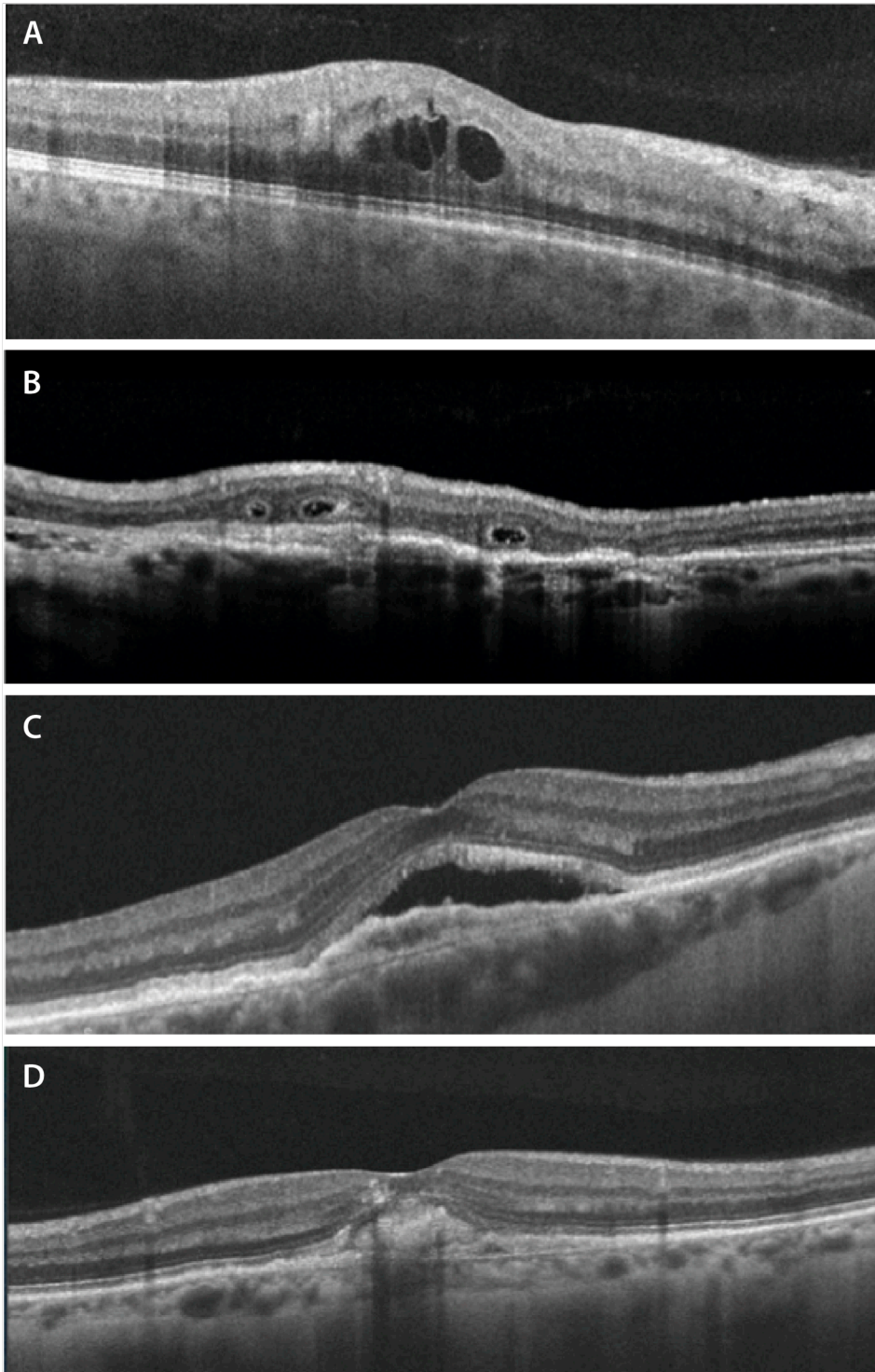


Figure 4

DISCUSSION

Cette grille a été développée au sein du consortium européen d'épidémiologie E3. Elle est basée sur les générations actuelles de SD-OCT qui permettent de visualiser les couches rétinienne avec un niveau de détail comparable aux coupes histologiques. Le développement de cette classification est né d'un besoin d'homogénéisation des publications en épidémiologie au sujet des pathologies rétinienne. Cela va permettre une meilleure évaluation de la prévalence des pathologies rétinienne.

Elle est déjà appliquée dans certains centres de lecture. Cette grille de lecture commune va permettre de faciliter le travail en collaboration entre les différentes équipes du consortium E3. Elle va autoriser la comparaison des résultats de différentes publications.

Cette grille n'est pas exhaustive mais elle regroupe les principales pathologies maculaires. De plus, ces pathologies ont été sélectionnées par un groupe d'experts en épidémiologie et en rétine médicale.

Cette grille sera évolutive et sera modifiée après accord du consortium en fonction des évolutions technologiques ou des connaissances. La prochaine phase de notre travail sera de tester cette classification sur les cohortes du consortium afin d'évaluer la reproductibilité des critères.

En parallèle, l'intelligence artificielle appliquée à l'ophtalmologie ne cesse de progresser. L'objectif étant un diagnostic automatisé des pathologies rétinienne à l'OCT. La prochaine étape sera donc de comparer les performances du diagnostic automatisé au diagnostic humain en utilisant notre classification.

PARTIE 4

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Le vieillissement est un processus qui touche toutes les structures de l'œil. Au niveau du segment postérieur, l'étude de ce vieillissement physiologique et pathologique a été facilitée par le développement de l'examen OCT. L'amélioration de la résolution axiale de l'OCT a rendu plus aisée l'observation d'une structure jusque-là très difficile à imager : le vitré. En effet, le vitré est une structure transparente et peu échogène. Avec l'âge, le vitré subit des modifications de sa composition et se détache progressivement de la rétine. Ce processus n'est pas uniforme, le décollement du vitré débute en général autour de la macula. L'OCT est un outil idéal pour mettre en évidence ce détachement partiel nommé adhérence vitréo-maculaire.

Notre étude, dans une première partie descriptive, a retrouvé un taux de prévalence de l'adhérence vitréo-maculaire de 15,8 % au sein de la cohorte ALIENOR. Cette prévalence diminuait avec l'âge. Ce taux est plus faible que celui de 26% retrouvé au sein de la Beaver Dam Study.⁹⁷ Cette différence peut s'expliquer par un âge plus élevé des sujets d'ALIENOR (82,2 ans contre 74,1 ans). Une des hypothèses évoquée depuis des décennies est que le vitré aurait un rôle dans la physiopathologie de la DMLA. Des études échographiques puis tomographiques ont retrouvé un taux de DMLA exsudative plus élevé en cas de VMA^{69 55 71 61}. Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la VMA et la DMLA au sein de notre cohorte. Cela diffère de la majorité des précédentes études sur le sujet.^{69 55 71 61} Les auteurs de ces études avançaient trois hypothèses au sujet de l'association entre VMA et DMLA. La première serait une inflammation chronique induite par l'adhésion confinant les cytokines et les radicaux libres autour de la macula. La seconde, est que cette adhésion bloquerait l'oxygénation et la nutrition provenant de cavité vitréenne. Enfin, la présence de l'adhésion pourrait concentrer les facteurs pro-angiogéniques autour de la macula et favoriser ainsi la néovascularisation. Il n'est cependant pas possible d'exclure la théorie inverse qui serait que l'inflammation locale causée par la DMLA entraîne une adhésion plus forte du vitré. L'absence d'association dans notre étude peut s'expliquer par le faible nombre de DMLA. Une autre raison est que les études précédentes étaient des études cas-témoins et qu'il pourrait y avoir eu un problème de sélection des témoins (témoins « hyper-normaux ») Une autre limite est le caractère transversal de notre étude. En effet, il n'est pas possible avec ce schéma d'étudier une séquence temporelle entre le décollement du vitré et la DMLA.

Une autre structure était, elle aussi, très difficile à imager jusque la mise au point récente de l'EDI-OCT : la choroïde. Cette structure complexe, richement vascularisée, possède de nombreux rôles. Elle est notamment la source d'oxygène et de nutrition quasi exclusive de la rétine externe.²⁹ Une deuxième partie de notre travail était axé autour de l'étude de la choroïde. Nous avons retrouvé une épaisseur moyenne de $201 \pm 74.32 \mu\text{m}$. Cette épaisseur moyenne est plus faible que dans les études précédentes.^{28 126 127 128} Cela peut s'expliquer par le fait que notre étude a été réalisée en population générale et qu'elle n'excluait pas les sujets atteints d'une pathologie oculaire.

L'examen OCT en rendant la choroïde accessible en a fait un sujet d'étude central. Ce tissu, le plus vascularisé de l'organisme, pourrait en effet servir de biomarqueur du risque cardiovasculaire.¹²⁹ Son épaisseur a été étudiée chez les patients atteints de diabète, d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie et chez les sujets tabagiques, avec des résultats divergents. Dans notre travail, nous avons retrouvé une épaisseur choroïdienne plus faible chez les sujets avec des valeurs de glycémie à jeun élevées et chez les sujets tabagiques. Nous avons, par ailleurs, retrouvé une épaisseur choroïdienne plus élevée chez les sujets traités par hypocholestérolémiants. Ces résultats concordent avec des études précédentes et évoquent l'existence de modifications vasculaires au sein de la choroïde chez ces sujets au terrain cardiovasculaire.^{91 130 131 89} Dans le cas des patients diabétiques, l'amincissement de la choroïde pourrait s'expliquer par une perte de la choriocapillaire.¹³²

L'implication de la choriocapillaire est aussi évoquée dans la physiopathologie de la DMLA. C'est la choriocapillaire qui autorise le passage des nutriments et de l'oxygène vers la rétine externe et qui élimine les déchets métaboliques issus des photorécepteurs. L'atteinte de la choriocapillaire est au centre de la « théorie vasculaire de la DMLA » de Friedman.⁷⁷ Nous avons retrouvé une épaisseur choroïdienne plus faible chez les sujets ayant des anomalies pigmentaires au niveau de la macula. En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre l'épaisseur choroïdienne et les drusen ni avec la DMLA tardive. Cela peut être expliqué par un manque de puissance lié au faible nombre de DMLA tardive dans notre échantillon.

De très nombreuses études, aux résultats contradictoires, ont été menées afin d'étudier la relation entre épaisseur choroïdienne et DMLA à l'OCT. Une des principales limites de toutes ces études, comme de la nôtre, est qu'elles utilisent l'épaisseur choroïdienne comme marqueur indirect de l'intégrité choroïdienne, la technologie OCT ne donnant pas un accès direct à la

vascularisation choroïdienne. De plus, nos mesures étaient réalisées manuellement et de façon ponctuelles en sous fovéolaires. Les nouvelles générations d'OCT en swept-source permettent une segmentation automatique ainsi qu'une cartographie « *en-face* » de la choroïde permettant une étude plus approfondie des anomalies structurales dans la DMLA.¹³³

L'étude de la vascularisation choroïdienne était rendue difficile par l'hyperfluorescence tardive à l'angiographie (à la fluorescéine et au vert d'indocyanine) qui masque la vascularisation choroïdienne. L'OCT angiographie (OCTA) est une technologie récente qui permet de visualiser la vascularisation rétinienne et choroïdienne sans injection de produit de contraste.¹³⁴ C'est une technique non invasive et qui peut être répétée de façon simple. De plus l'OCTA permet l'obtention d'images en 3 dimensions. La technique de l'OCTA est basée sur l'exploitation du signal OCT. Son principe est d'utiliser les variations de signal OCT créées par les particules en mouvement comme les érythrocytes. Le signal OCT provenant de structures immobiles (comme la rétine neurosensorielle) ne change pas alors que celui provenant de structures mobiles (comme les érythrocytes) varie au cours du temps. Pour différencier les particules en mouvement des tissus immobiles, des scans sont répétés en un même point. Les changements de signal OCT au cours du temps sont traités à l'aide d'un algorithme mathématique afin d'obtenir un signal d'OCT-angiographie. L'OCTA permet la visualisation des différents plexus vasculaires rétiens mais aussi de la choriocapillaire.

Cette technologie pourrait avoir un intérêt majeur dans l'étude de l'implication de la choroïde dans la physiopathologie de la DMLA. Une altération de la vascularisation au niveau de la choriocapillaire a été décrite chez les patients atteints de drusen.¹³⁵ De la même façon, une altération de la vascularisation au niveau de la choriocapillaire a été retrouvée dans la DMLA atrophique. Ces résultats sont toutefois à nuancer car il persiste des nombreux artefacts de signal à l'OCTA.

Il serait très intéressant d'étudier la vascularisation choroïdienne dès les stades précoces de maculopathie liée à l'âge. On pourrait ainsi étudier si les altérations de la vascularisation choroïdienne précèdent ou non les altérations pigmentaires et les drusen.

Le dernier objectif de notre travail était le développement d'une classification OCT des pathologies rétiennes. Cette classification regroupe les principales pathologies maculaires et a été validée par les leaders européens en rétine médicale et en épidémiologie. Elle a pour principal objectif l'uniformisation des futures études épidémiologiques. Elle permettra aussi l'échange de données entre les différentes équipes du consortium E3. Cette classification a

également un intérêt clinique en facilitant le diagnostic par une meilleure définition des pathologies.

Une des premières limites de cette classification est son obsolescence programmée. En effet, elle se base sur l'état actuel de la technologie OCT qui évolue très rapidement. Malgré tout, une classification de base reste nécessaire. Cette classification a pour vocation d'être évolutive. Des changements y seront apportés régulièrement en fonction des avancées technologiques. De plus, elle sera appliquée dans les centres du consortium et évaluée régulièrement.

Une autre question qui se pose est la nécessité d'une telle classification à l'heure de l'intelligence artificielle. Nous pensons que cela reste nécessaire pour plusieurs raisons. En effet, le « deep learning » ou apprentissage en profondeur consiste, de façon très simplifiée, à montrer des milliers d'images à un ordinateur en lui indiquant ce qui est normal et ce qui est pathologique.¹³⁶ La machine apprend donc à diagnostiquer et s'autonomise ensuite avec une phase continue d'auto apprentissage. Il y a donc besoin d'une classification des pathologies pour indiquer à la machine ce qui est pathologique et ce qui ne l'est pas. Le deep learning est sans contexte l'une des principales révolutions des prochaines années. La machine de deep learning de Google DeepMind en est le meilleur exemple.¹³⁷ Le Moorfields Eye Hospital s'est associé à Google pour son développement. Ce projet montre l'intérêt d'associer les équipes médicales aux équipes de spécialistes du deep learning. Le but étant un diagnostic plus précoce et plus rapide notamment chez les sujets atteints de DMLA ou de rétinopathie diabétique. Les méthodes de ce projet sont développées sur l'étude d'examen OCT et de photographies du fond d'œil.

Enfin, bien que l'OCT permette l'obtention de coupes de l'ordre du micron, il est plus que jamais nécessaire de revenir à l'histologie. En effet, de nombreux signes visibles à l'OCT restent inexpliqués histologiquement. Un exemple est le débat autour de la deuxième bande hyper-réfléctive visualisée sur le SD-OCT. Initialement décrite comme la jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs, elle correspondrait en réalité à la zone ellipsoïde des segments internes des photorécepteurs.¹³⁸

En conclusion, notre étude n'a pas retrouvé d'association entre l'adhérence vitréomaculaire et la DMLA. En revanche, elle a permis de mettre en évidence une association entre l'épaisseur choroïdienne et le terrain cardiovasculaire. Nous avons retrouvé une épaisseur choroïdienne plus fine chez les grands tabagiques et ceux ayant une glycémie à jeun supérieure à la normale.

Par ailleurs, l'épaisseur choroïdienne était plus faible chez les sujets présentant des anomalies pigmentaires au sein de notre cohorte, suggérant une implication précoce de la choroïde dans l'étiologie de la DMLA. Enfin notre travail en collaboration avec les membres du consortium E3 a conduit à la mise au point d'une grille de classification des pathologies maculaires à l'OCT.

Notre étude n'a pas retrouvé de relation entre la DMLA et la VMA. Une prochaine étude consistera à étudier le taux de DMLA incidente entre les différents suivis ALIENOR et ainsi d'étudier la relation temporelle entre VMA et DMLA. De plus, notre étude a mis en évidence une association entre épaisseur choroïdienne et les anomalies pigmentaires au niveau de la macula. Ces résultats corroborent l'hypothèse d'une implication de la choriocapillaire dans la physiopathologie de la DMLA. La poursuite de l'étude de notre cohorte intégrera un examen avec un appareil de swept-source OCT-angiographie. Cette technologie en permettant à la fois la visualisation de la choriocapillaire et une cartographie de la choroïde de façon prospective pourra nous avancer encore dans l'étude du rôle de la choroïde dans la DMLA. Enfin, nous poursuivons le travail au sein du consortium E3 et une étude est en cours afin de tester la grille sur un grand nombre de sujets de la cohorte de Rotterdam.

REFERENCES

1. Anon. OMS | Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. WHO. Available at: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/> [Accessed October 10, 2017].
2. Khairallah M, Kahloun R, Bourne R, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Cataract Worldwide and in World Regions, 1990 to 2010. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6762–6769.
3. Lee CM, Afshari NA. The global state of cataract blindness: *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:98–103.
4. Stevens GA, White RA, Flaxman SR, et al. Global prevalence of vision impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990-2010. *Ophthalmology* 2013;120:2377–2384.
5. Bourne RRA, Jonas JB, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98:629–638.
6. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013;1:e339-349.
7. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106–e116.
8. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
9. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367–374.
10. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, et al. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology* 2014;121:1572–1578.
11. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611–2619.
12. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325–332.
13. Hoffer KJ. Ultrasound velocities for axial eye length measurement. *J Cataract Refract Surg* 1994;20:554–562.
14. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2002;7:457–463.
15. Zhang J, Nelson JS, Chen Z. Removal of a mirror image and enhancement of the signal-to-noise ratio in Fourier-domain optical coherence tomography using an electro-optic phase modulator. *Opt Lett* 2005;30:147–149.
16. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.
17. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:323–344.

18. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol 1987;225:89–93.
19. Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti B. Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp Eye Res* 1987;44:863–870.
20. Kakehashi A, Kado M, Akiba J, Hirokawa H. Variations of posterior vitreous detachment. *Br J Ophthalmol* 1997;81:527–532.
21. McDonnell PJ, Patel A, Green WR. Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery. Histopathologic study of eyes obtained postmortem. *Ophthalmology* 1985;92:1208–1225.
22. Sebag J. Abnormalities of human vitreous structure in diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol 1993;231:257–260.
23. Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa* 1995;15:29–33.
24. Weber-Krause B, Eckardt C. [Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 1997;94:619–623.
25. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1475–1479.
26. Hikichi T, Trempe CL. Relationship between floaters, light flashes, or both, and complications of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol* 1994;117:593–598.
27. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 1973;15:15–29.
28. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147:811–815.
29. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144–168.
30. Hayreh SS. THE OPHTHALMIC ARTERY: III. BRANCHES. *Br J Ophthalmol* 1962;46:212–247.
31. Schroedl F, Brehmer A, Neuhuber WL, et al. The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1)-positive macrophages. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5222–5229.
32. Flügel-Koch C, May CA, Lütjen-Drecoll E. Presence of a contractile cell network in the human choroid. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 1996;210:296–302.
33. de Hoz R, Ramírez AI, Salazar JJ, et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide intrinsic choroidal neurons in human choroidal whole-mounts. *Histol Histopathol* 2008;23:1249–1258.
34. Saint-Geniez M, Kurihara T, Sekiyama E, et al. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18751–18756.
35. Alm, A. Ocular circulation. In: *Adler's physiology of the eye*. St Louis, Mosby Year Book. Hart WM; 1981:198–227.
36. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2003;121:547–557.

37. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144–168.
38. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58:387–429.
39. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, et al. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology* 2012;119:119–123.
40. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5536–5540.
41. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58:387–429.
42. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa* 2009;29:1469–1473.
43. Chung H, Byeon SH, Freund KB. FOCAL CHOROIDAL EXCAVATION AND ITS ASSOCIATION WITH PACHYCHOROID SPECTRUM DISORDERS: A Review of the Literature and Multimodal Imaging Findings. *Retina Phila Pa* 2017;37:199–221.
44. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol* 1990;109:265–278.
45. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324–341.
46. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857–2864.
47. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2013;120:175–180.
48. Gupta P, Jing T, Marziliano P, et al. Distribution and determinants of choroidal thickness and volume using automated segmentation software in a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:293–301.e3.
49. Tan K-A, Gupta P, Agarwal A, et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. *Surv Ophthalmol* 2016;61:566–581.
50. Wong IY, Wong RL, Zhao P, Lai WW. Choroidal thickness in relation to hypercholesterolemia on enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina Phila Pa* 2013;33:423–428.
51. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet Lond Engl* 2012;379:1728–1738.
52. Weber-Krause B, Eckardt U. [Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 1996;93:660–665.
53. Ondeş F, Yilmaz G, Acar MA, et al. Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:91–93.
54. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, et al. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.

55. Mojana F, Cheng L, Bartsch D-UG, et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol* 2008;146:218–227.
56. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, et al. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.
57. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411–431.
58. Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:137–152.
59. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2004;122:598–614.
60. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina Phila Pa* 2005;25:111–118.
61. Lee SJ, Lee CS, Koh HJ. Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol* 2009;147:621–626.e1.
62. Schneider EW, Johnson MW. Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2011;5:1151–1165.
63. Hayashi A, Majji AB, Fujioka S, et al. Surgically induced degeneration and regeneration of the choriocapillaris in rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1999;237:668–677.
64. Korte GE, Reppucci V, Henkind P. RPE destruction causes choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1135–1145.
65. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677–682.
66. Delcourt C, Korobelnik J-F, Barberger-Gateau P, et al. Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study. *J Nutr Health Aging* 2010;14:854–861.
67. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316–325.
68. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:373–380.
69. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, et al. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.
70. Mojana F, Kozak I, Oster SF, et al. Observations by spectral-domain optical coherence tomography combined with simultaneous scanning laser ophthalmoscopy: imaging of the vitreous. *Am J Ophthalmol* 2010;149:641–650.
71. Robison CD, Krebs I, Binder S, et al. Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:79–82.e2.
72. Cougnard-Grégoire A, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the Alienor study. *PloS One* 2014;9:e90973.
73. Delcourt C, Cougnard-Grégoire A, Boniol M, et al. Lifetime exposure to ambient

ultraviolet radiation and the risk for cataract extraction and age-related macular degeneration: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7619–7627.

74. Delcourt C, Delyfer M-N, Rougier M-B, et al. ARMS2 A69S polymorphism and the risk for age-related maculopathy: the ALIENOR study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2012;130:1077–1078.

75. Delcourt C, Delyfer M-N, Rougier M-B, et al. Associations of complement factor H and smoking with early age-related macular degeneration: the ALIENOR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5955–5962.

76. Merle B, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, et al. Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6004–6011.

77. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677–682.

78. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:1–29.

79. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.

80. Adhi M, Lau M, Liang MC, et al. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa* 2014;34:306–312.

81. Broadhead GK, Hong T, McCluskey P, et al. Choroidal Thickness and Microperimetry Sensitivity in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2017;58:27–34.

82. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011;118:840–845.

83. Jonas JB, Forster TM, Steinmetz P, et al. Choroidal thickness in age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2014;34:1149–1155.

84. Koizumi H, Yamagishi T, Yamazaki T, et al. Subfoveal choroidal thickness in typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2011;249:1123–1128.

85. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7775–7785.

86. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, et al. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2016;26:152–157.

87. Gök M, Karabas VL, Emre E, et al. Evaluation of choroidal thickness via enhanced depth-imaging optical coherence tomography in patients with systemic hypertension. *Indian J Ophthalmol* 2015;63:239–243.

88. Kim JT, Lee DH, Joe SG, et al. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3378–3384.

89. Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6017–6024.

90. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Charles S. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. *Eye Lond Engl* 2014;28:838–846.

91. Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, et al. Alterations in the choroid in hypercholesterolemic rabbits: reversibility after normalization of cholesterol levels. *Exp Eye Res* 2007;84:412–422.
92. Delcourt C, Korobelnik J-F, Buitendijk GHS, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol* 2016;31:197–210.
93. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
94. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, et al. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;145:509–517.
95. Yi K, Mujat M, Park BH, et al. Spectral domain optical coherence tomography for quantitative evaluation of drusen and associated structural changes in non-neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009;93:176–181.
96. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, et al. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4290–4296.
97. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, et al. The Epidemiology of Vitreoretinal Interface Abnormalities as Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2015;122:787–795.
98. Gupta P, Sidhartha E, Tham YC, et al. Determinants of macular thickness using spectral domain optical coherence tomography in healthy eyes: the Singapore Chinese Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7968–7976.
99. Patel PJ, Foster PJ, Grossi CM, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging in 67 321 Adults: Associations with Macular Thickness in the UK Biobank Study. *Ophthalmology* 2016;123:829–840.
100. Delcourt C, Korobelnik J-F, Buitendijk GHS, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol* 2016;31:197–210.
101. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol* 2015;30:305–315.
102. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology* 2015;122:1489–1497.
103. Delcourt C, Korobelnik J-F, Buitendijk GHS, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol* 2015.
104. Snead DRJ, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye Lond Engl* 2008;22:1310–1317.
105. Stevenson W, Prospero Ponce CM, Agarwal DR, et al. Epiretinal membrane: optical coherence tomography-based diagnosis and classification. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2016;10:527–534.
106. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, et al. Outer retinal tubulation: A novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1596–1602.
107. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina Phila Pa* 2011;31:1609–1619.
108. Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-

- Related Macular Degeneration with Monthly versus Treat-and-Extend Ranibizumab: Findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology* 2017;124:215–223.
109. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD008803.
 110. Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008081.
 111. Springelkamp H, Lee K, Wolfs RCW, et al. Population-based evaluation of retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell layer, and inner plexiform layer as a diagnostic tool for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:8428–8438.
 112. Rougier M-B, Korobelnik J-F, Malet F, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measured with SD-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the Alienor study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2015;93:539–545.
 113. Zhu B-D, Li S-M, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: the Anyang Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8104–8111.
 114. Khawaja AP, Chan MPY, Garway-Heath DF, et al. Associations with retinal nerve fiber layer measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5028–5034.
 115. Gupta P, Jing T, Marziliano P, et al. Distribution and determinants of choroidal thickness and volume using automated segmentation software in a population-based study. *Am J Ophthalmol* 2015;159:293–301.e3.
 116. Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128–1134.
 117. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205–210.
 118. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106–116.
 119. Karri SPK, Chakraborty D, Chatterjee J. Transfer learning based classification of optical coherence tomography images with diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration. *Biomed Opt Express* 2017;8:579–592.
 120. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, et al. Machine Learning of the Progression of Intermediate Age-Related Macular Degeneration Based on OCT Imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:BI0141-BI0150.
 121. Khalid S, Akram MU, Hassan T, et al. Fully Automated Robust System to Detect Retinal Edema, Central Serous Chorioretinopathy, and Age Related Macular Degeneration from Optical Coherence Tomography Images. *BioMed Res Int* 2017;2017:7148245.
 122. Wintergerst MWM, Schultz T, Birtel J, et al. Algorithms for the Automated Analysis of Age-Related Macular Degeneration Biomarkers on Optical Coherence Tomography: A Systematic Review. *Transl Vis Sci Technol* 2017;6:10.
 123. Chiu SJ, Izatt JA, O'Connell RV, et al. Validated automatic segmentation of AMD pathology including drusen and geographic atrophy in SD-OCT images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:53–61.

124. Chen X, Niemeijer M, Zhang L, et al. Three-dimensional segmentation of fluid-associated abnormalities in retinal OCT: probability constrained graph-search-graph-cut. *IEEE Trans Med Imaging* 2012;31:1521–1531.
125. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521:436–444.
126. Abbey AM, Kuriyan AE, Modi YS, et al. Optical coherence tomography measurements of choroidal thickness in healthy eyes: correlation with age and axial length. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:18–24.
127. Ding X, Li J, Zeng J, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9555–9560.
128. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2173–2176.
129. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144–168.
130. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, et al. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina Phila Pa* 2012;32:1781–1790.
131. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, et al. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa* 2012;32:563–568.
132. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology* 1985;92:512–522.
133. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retina Vitre* 2016;2:25.
134. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2017.
135. Lane M, Moulton EM, Novais EA, et al. Visualizing the Choriocapillaris Under Drusen: Comparing 1050-nm Swept-Source Versus 840-nm Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:OCT585–OCT590.
136. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA* 2016;316:2402–2410.
137. De Fauw J, Keane P, Tomasev N, et al. Automated analysis of retinal imaging using machine learning techniques for computer vision. *F1000Research* 2017;5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082593/> [Accessed November 4, 2017].
138. SPAIDE RF, CURCIO CA. ANATOMICAL CORRELATES TO THE BANDS SEEN IN THE OUTER RETINA BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina Phila Pa* 2011;31:1609–1619.