



**HAL**  
open science

# Structures rétinienne nerveuses et vasculaires : des biomarqueurs des structures cérébrales ?

Sara Cristina Lima Rebouças

► **To cite this version:**

Sara Cristina Lima Rebouças. Structures rétinienne nerveuses et vasculaires : des biomarqueurs des structures cérébrales?. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0437 . tel-04509718

**HAL Id: tel-04509718**

**<https://theses.hal.science/tel-04509718>**

Submitted on 18 Mar 2024

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE  
**DOCTEUR DE**  
**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉ, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE  
SPECIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE - OPTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en Santé Publique animé  
par l'EHESP et dans le cadre du programme *Digital Public Health*

Par Sara Cristina LIMA REBOUÇAS

**Structures rétinienne nerveuses et vasculaires : des  
biomarqueurs des structures cérébrales ?**

Sous la direction de Catherine HELMER  
et codirection de Cécile DELCOURT

Soutenue publiquement le 14/12/2023

**Membres du jury :**

Dr. Stéphanie DEBETTE	PU-PH, Université de Bordeaux	Présidente
Dr. Michel PAQUES	PU-PH, Université Paris Sorbonne	Rapporteur
Dr. Alexis ELBAZ	DR INSERM, Unité 1018, Villejuif	Rapporteur
Dr. Claudine BERR	DR INSERM, Unité 1061, Montpellier	Examinatrice
Dr. Catherine HELMER	DR INSERM, Unité 1219, Bordeaux	Directrice de thèse
Dr. Cécile DELCOURT	DR INSERM, Unité 1219, Bordeaux	Co-directrice de thèse

*A ma mamie, vó Nina.*

## Remerciements

J'aimerais remercier toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien de près ou de l'autre côté de l'Océan Atlantique au cours de cette thèse.

Merci à mon jury de thèse,

A *Mme Stéphanie Debette*, je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse. Je tiens également à remercier *M. Michel Pâques* et *M. Alexis Elbaz* d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse et à *Mme Claudine Berr* d'être examinatrice de cette thèse. A chacun d'entre vous merci d'avoir accepté de juger ce travail et de partager des regards précieux sur ces travaux de thèse. Vos conseils m'aideront dans la poursuite de mes recherches.

A *Catherine*, ma directrice de thèse,

Un immense merci à *Catherine*. Je ne pourrais pas choisir une meilleure directrice de thèse sur le plan scientifique et humain. Merci beaucoup pour tes conseils, ton écoute, ta bienveillance et ta confiance. J'espère rester à la hauteur de l'exigence scientifique que tu as su me transmettre.

A *Cécile*, ma codirectrice de thèse,

*Cécile*, je tiens à t'adresser mes plus sincères remerciements. Merci pour ton accompagnement, ton écoute et ta rigueur scientifique. Chaque échange et encouragement de ta part ont été essentiels pendant ma thèse. Merci aussi pour ta bienveillance, et de m'avoir aussi bien accueillie au sein de l'équipe LEHA, nous sommes chanceux de t'avoir comme directrice d'équipe.

A mon comité de suivi,

Je tiens à remercier les membres de mon comité de suivi, *M. Fabrice Crivello* et *M. Christophe Tzourio*. Merci beaucoup pour votre écoute, vos conseils, et d'avoir partagé votre expertise en neuro-imagerie et neurologie.

Aux doctorants et doctorantes,

Je tiens à remercier spécialement les Michous 2.0. Merci *Laure*, pour tous les moments partagés, ton soutien quotidien. Je suis chanceuse d'avoir trouvé une amie pendant ce parcours de la thèse. *Jeanne B.*, *Bénédicte*, *Soufiane*, *Aline*, *Morgane*, *Petra* et *Marie-Anne*, merci pour tous les échanges, les encouragements et d'avoir égayé mes journées. Merci *Kateline*, *Tiphaine*, *Léonie*, *Manël*, *Lisa*, *Ariane* et *Coralie* (un peu élargi au non-doctorants)



pour tous les bons moments partagés ensemble et pour avoir été à mes côtés lorsque j'en avais le plus besoin.

A l'équipe LEHA,

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers l'équipe LEHA. Merci beaucoup de m'avoir accueilli chaleureusement dès mon stage de master 2 et pour tous les moments de partage scientifiques ou plus conviviaux. Merci à ceux et celles avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer lors des travaux de cette thèse et à l'ensemble des membres de l'équipe. Chacun et chacune d'entre vous à sa manière a contribué à enrichir le parcours de ma thèse.

Merci à *Aicha*, pour ton implication et ta rigueur scientifique lors de notre collaboration pour la revue systématique.

Merci à mes amis,

Que de chemin depuis toujours, depuis le lycée, depuis la licence ou depuis mon arrivée en France... *Carol Rebouças, Marília, Taiene, Everton, Drielen, Rina, Géssica, Yolanda, Carol Rodrigues, Léo*, merci pour vos présences constantes, malgré la distance pour certains. Je vous amènerai toujours avec moi.

Merci à *Damien Rondeau*, pour toutes les corrections et le soutien au long de cette thèse.

Merci à ma famille,

Merci à vous sans qui je ne serais pas qui je suis. A mes parents, *Cristina e Alvaro*, à mon frère, *Alvinho, Vó Nina, tia Leni, Karol et Rafinha*. Merci pour votre amour, vos valeurs, votre soutien sans faille, votre complicité et votre foi en moi. Ça y est, nous arrivons au bout !

Enfin, je voudrais remercier le Programme brésilien « Ciências sem fronteiras » sans lequel je n'en serais pas là aujourd'hui, le Réseau Doctoral en Santé Publique de l'EHESP et le Programme *Digital Public Health* pour m'avoir permis de suivre plusieurs formations, de rencontrer des doctorants de plusieurs disciplines et de découvrir plusieurs regards de la Santé Publique.

## **Résumé : Structures rétiniennes nerveuses et vasculaires : des biomarqueurs des structures cérébrales ?**

La rétine et le système nerveux central sont anatomiquement reliés, en raison de leur origine embryologique commune. Les structures de la rétine pourraient constituer une « fenêtre » pour l'évaluation des structures cérébrales. La rétine est en effet beaucoup plus facilement observable que le cerveau. Au niveau rétinien, deux types de structures peuvent être visualisées : les structures nerveuses, notamment les couches rétiniennes, et la microvasculature rétinienne. Les différentes couches rétiniennes peuvent être évaluées de façon non invasive, rapide et peu coûteuse via la tomographie par cohérence optique (OCT). Les vaisseaux rétiniens quant à eux, sont directement visualisables sur des photos du fond d'œil, et des paramètres du réseau vasculaire rétinien tels que la tortuosité ou la complexité du réseau peuvent être obtenus par des logiciels d'analyse semi-automatique ou grâce à l'utilisation de méthodes d'intelligence artificielle. Récemment, de nouvelles technologies permettant une évaluation plus fine de la microstructure vasculaire rétinienne et de la paroi des vaisseaux rétiniens ont été développées comme l'OCT-angiographie et l'optique adaptative. Nous faisons l'hypothèse que des changements au niveau rétinien (structurels et au niveau vasculaire) pourraient refléter des changements structurels et de microvascularisation au niveau cérébral ; ces atteintes cérébrales peuvent être évaluées grâce à l'imagerie cérébrale ou par les signes cliniques qu'elles entraînent, comme la survenue d'une démence. Dans cette thèse, afin de tester cette hypothèse, nous avons dans un premier temps examiné les associations entre l'épaisseur des couches nerveuses rétiniennes et i) les volumes cérébraux, ii) les épaisseurs corticales, iii) et la microstructure de la substance blanche dans une population de jeunes adultes sans pathologie connue. Ensuite, nous avons analysé les associations entre l'épaisseur des couches nerveuses rétiniennes d'une part et la microvasculature rétinienne d'autre part avec la démence chez des sujets âgés de la population générale. Dans la cohorte i-Share (*Internet-based Students Health and Research Enterprise*), constituée de sujets jeunes, nos résultats suggèrent des associations entre l'épaisseur des couches nerveuses rétiniennes et les structures cérébrales, notamment au niveau des voies visuelles, mais aussi dans des aires d'association entre différentes zones cérébrales ; ces associations ont surtout été retrouvées avec des marqueurs évaluant la microstructure de la substance blanche cérébrale. Dans la cohorte de Trois Cités Bordeaux-Aliénor, constituée de personnes âgées, deux études ont été menées pour évaluer les liens avec la démence. Concernant les couches nerveuses rétiniennes, nous avons décrit les trajectoires évolutives de l'épaisseur de ces couches chez des futurs déments et des témoins appariés, mettant en évidence un déclin plus important de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) chez les futurs déments. Concernant la microvasculature rétinienne, nous avons analysé si des paramètres rétiniens mesurés initialement étaient associés à la survenue d'une démence dans les 10 années suivantes. Nos résultats suggèrent qu'une plus grande tortuosité des vaisseaux et dans un moindre degré une augmentation des calibres des veinules étaient associées à la survenue d'une démence, avec des associations spécifiques pour certaines étiologies de démence. Ainsi, dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que l'imagerie rétinienne pourrait fournir des informations pour l'étude du cerveau, que ce soit au niveau des structures cérébrales ou en lien avec la démence. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre les relations entre ces deux organes, et afin de préciser dans quelle mesure les structures rétiniennes pourraient représenter des biomarqueurs des structures cérébrales et être utiles sur le plan clinique pour le repérage et la prévention du risque de démence.

**Mots clés :** rétine, cerveau, biomarqueur, imagerie rétinienne, imagerie cérébrale, démence

## **Abstract: Neural and vascular retinal structures: biomarkers for the brain structures?**

The retina and the central nervous system are anatomically linked, given their common embryological origin. There are many structural and functional similarities between the retina and brain structures; the retina could be a 'window' for viewing brain structures. The retina is much more easily observable than the brain, thanks to non-invasive, fast and inexpensive imaging. At the retinal level, two types of structures can be visualised: neural retina structures (e.g. retinal layers) and retinal vascular parameters. On the one hand, retinal layers can be evaluated non-invasively, quickly and inexpensively via optical coherence tomography (OCT). Retinal vessels, on the other hand, are directly viewable in ocular fundus photography, and the retinal vascular network features can be obtained using semi- automatic software applications or fully automated methods (e.g. artificial intelligence). Recently, new technologies have been developed that allow more detailed assessment of retinal vascular microstructure and retinal vessel walls such as OCT-angiography and adaptive optics. We hypothesise that retinal structure alterations (retinal layers thickness and retinal vascular parameters) may reflect structural and microvascular changes at the brain level, which can be assessed by brain imaging or by clinical signs such as dementia signs. In this thesis, in order to test this hypothesis, we first examined the associations between retinal nerve layer thickness and i) brain volumes, ii) cortical thicknesses iii) and white matter microstructure in a population of healthy young adults. We then analysed the associations between the retinal nerve layer thickness and retinal microvasculature with dementia in elderly subjects from the general population. In the i-Share (Internet-based Students Health and Research Enterprise) cohort of young subjects, our results suggest associations between retinal layers thickness and brain regions, particularly in regions the visual pathway, but also in association tracts that rely different brain areas; these associations were mainly found with markers assessing brain microstructure. In the Three City-Aliénor cohort of elderly people, two studies were carried out in relation to dementia. With regard to retinal layers thickness, we described the evolutionary trajectories of retinal nerve layers thickness preceding dementia diagnosis in individuals with dementia and matched controls. Our results suggest a faster decline in the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) in future demented subjects. As for retinal microvasculature, we examined the longitudinal relationship between retinal vascular features and dementia incidence over 10 years. Increased vessel tortuosity and, to a lesser extent, increased venular calibers were associated with dementia risk. We also found some specific associations according to dementia etiology. Overall, our results suggest that retinal imaging could provide information for the study of the brain, whether at the structural level or in relation to dementia. However, further studies are needed to better understand the relationship between these two organs, and to clarify the extent to which retinal structures could represent biomarkers of brain structures and be clinically useful for identifying and preventing dementia risk.

**Keywords:** retina, brain, marker, retinal imaging, brain imaging, dementia

### **Unité de recherche :**

INSERM U1219 Bordeaux Population Health  
Equipe LEHA "Lifelong Exposure, Health and Aging".  
Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex, France

## Valorisation scientifique

### *Articles dans le cadre du projet de thèse*

#### Publié

**Lima Rebouças SC**, Crivello F, Tsuchida A, Tzourio C, Schweitzer C, Korobelnik JF, Delcourt C, Helmer C. Association of retinal nerve layers thickness and brain imaging in healthy young subjects from the i-Share-Bordeaux study. *Human Brain Mapping*. 2023 Sep;44(13):4722-4737. doi: 10.1002/hbm.26412

#### Publié

**Rebouças SCL**, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, Foubert-Samier A, Cheung CY, Wong TY, Delcourt C, Helmer C. Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: the 3C-Alienor cohort. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2023;15:e12480. doi: <https://doi.org/10.1002/dad2.12480>

#### En préparation

**Lima Rebouças SC**, Wagner M...Delcourt C, Helmer C. Trajectories of retinal nerve layer thickness in the 8.5 years preceding dementia.

### *Articles dans le domaine du projet de thèse*

#### Publié

van der Heide FCT, Khawaja A, Berendschot TTJM, Littlejohns TJ, Kuźma E, Luben R, Patel PJ, Foster PJ, Maastricht Study Consortium, Bertelsen G, von Hanno T, Johnsen B, Schirmer H, **Rebouças SCL**, Grasset L, Delcourt C, Helmer C, UK Biobank Eye & Vision Consortium, E3 consortium, Stehouwer CDA. Associations of inner retinal layers with risk of incident dementia: An individual participant data analysis of four prospective cohort studies. *Alzheimers Dement*. 2023 Aug 8. Online ahead of print. doi: 10.1002/alz.13167

### *Communications orales*

- **Lima Rebouças SC**, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, Foubert-Samier A, Cheung CY, Wong TY, Delcourt C, Helmer C. Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: the 3C-Alienor cohort. The Eye as a Biomarker for AD PIA. Pre-conference of the Alzheimer's Association International Conference (AAIC). Amsterdam. 15 juillet 2023.
- **Lima Rebouças SC**, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, Foubert-Samier A, Cheung CY, Wong TY, Delcourt C, Helmer C. Association entre paramètres vasculaires rétiniens et démence : étude ancillaire de la cohorte 3C-Aliénor. Journée de l'Ecole doctorale SP2. Bordeaux. 17 mai 2023.
- **Lima Rebouças SC**, Crivello F, Tsuchida A, Tzourio C, Schweitzer C, Korobelnik JF, Delcourt C, Helmer C. Association entre l'épaisseur des couches rétinienne et l'imagerie cérébrale chez les jeunes adultes de la cohorte i-Share Bordeaux. Rencontres Scientifiques organisées par le Réseau doctoral en Santé Publique animé par l'École des Hautes Études en Santé Publique. Online. 8-9 mars 2023.

### **Communications affichées**

- **Lima Rebouças SC**, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, Foubert-Samier A, Cheung CY, Wong TY, Delcourt C, Helmer C. Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: the 3C-Alienor cohort. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC)*. Amsterdam. 15 juillet 2023, Amsterdam
- **Lima Rebouças SC**, Crivello F, Tsuchida A, Tzourio C, Schweitzer C, Korobelnik JF, Delcourt C, Helmer C. Association entre l'épaisseur des couches réiniennes et l'imagerie cérébrale chez les jeunes adultes de la cohorte i-Share Bordeaux. *Rencontres Scientifiques organisées par le Réseau doctoral en Santé Publique animé par l'École des Hautes Études en Santé Publique*. La Plaine Saint Denis. 17- 18 mars 2022.

### **Animation de la recherche**

- Membre du comité d'organisation du séminaire interdisciplinaire « Inégalités sociales de santé face au Covid 19, focus sur la jeunesse » organisé dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP. Online. 11 février 2022. (voir Annexe 6).

### **Bourses scientifiques**

2020-2023 Contrat doctoral ministériel, Ecole Doctorale SP2, Université de Bordeaux

## Table de matières

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>18</b>
1.1 Introduction générale .....	19
1.2 L'œil.....	21
1.2.1 Les couches rétiniennes .....	22
1.2.2 Visualisation des structures nerveuses rétiniennes grâce à l'OCT .....	24
1.2.3 La microvascularisation rétinienne .....	27
1.3 Le cerveau.....	37
1.3.1 La structure cérébrale : notion d'anatomie du cerveau.....	37
1.3.2 Etude des structures cérébrales à partir de l'imagerie cérébrale .....	39
1.4 Démence .....	43
1.5 Les liens entre l'œil et le cerveau.....	46
1.6 Etudes évaluant les liens rétine-cerveau .....	51
1.6.1 Couches rétiniennes mesurées via l'OCT et cerveau.....	51
1.6.2 Microvascularisation rétinienne et cerveau .....	61
1.7 Objectifs de la thèse .....	74
<b>2. METHODES</b> .....	<b>76</b>
2.1 La cohorte i-Share .....	77
2.1.1 Présentation et population d'étude .....	77
2.1.2 Recueil des données .....	79
2.1.2.1 Données ophtalmologiques.....	79
2.1.2.2 Données d'imagerie cérébrale .....	80
2.1.2.3 Autres données.....	84
2.2 La cohorte des 3 Cités et l'étude Aliénor .....	84
2.2.1 Présentation et population d'étude .....	84
2.2.2 Recueil des données .....	86
2.2.2.1 Données ophtalmologiques.....	86
2.2.2.2 Diagnostic de démence.....	88
2.2.2.3 Autres données.....	89
2.3 Analyses statistiques .....	90
2.3.1 Analyses descriptives populationnelles .....	90
2.3.2 Modèles statistiques utilisés.....	90
<b>3. RESULTATS</b> .....	<b>101</b>
3.1 Relation entre l'épaisseur des couches rétiniennes et le cerveau .....	103

3.1.1 Association entre l'épaisseur des couches nerveuses rétiniennes et les volumes cérébraux, l'épaisseur corticale et la microstructure cérébrale dans une population de jeunes adultes sans pathologie connue .....	103
3.1.2 Trajectoire d'évolution de l'épaisseur des couches rétiniennes avant la démence dans 3C-Aliénor .....	125
3.2 Relation entre la microvascularisation rétinienne et le cerveau .....	135
3.2.1 Association entre paramètres vasculaires rétiens et démence : étude ancillaire de la cohorte 3C-Aliénor.....	136
3.3 Travaux en cours.....	156
3.3.1 Association entre la microvascularisation rétinienne et des marqueurs de maladie des petits vaisseaux à l'IRM cérébrale : une revue systématique et méta-analyse.....	156
3.3.2 Association entre facteurs vasculaires et paramètres d'OCT-A dans la cohorte 3C-Aliénor .....	159
<b>4. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION .....</b>	<b>165</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>175</b>

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne évaluées via l'OCT et le cerveau.....	55
Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et le cerveau .....	65
Tableau 3 : Modèles de régression utilisés dans la thèse.....	92
Tableau 4 : Caractéristiques des sujets de notre population issus de la cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.....	128
Tableau 5 : Association entre facteurs de confusion potentiels et paramètres vasculaires rétiens. Cohorte 3C-Aliénor.....	139
Tableau 6 : Association entre paramètres vasculaires rétiens et démence incidente. Cohorte 3C-Aliénor.....	141
Tableau 7 : Caractéristiques des sujets de notre population issus de la cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.....	162
Tableau 8 : Associations entre facteurs vasculaires et paramètres d'OCT-A. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux .....	163



## Table de Figures

Figure 1 : Anatomie de l'œil.....	22
Figure 2 : Les couches rétinienne.....	22
Figure 3 : OCT-SD centré sur la macula et sur le nerf optique permettant d'évaluer l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires-plexiforme interne (GC-IPL), au niveau maculaire, et de la couche des fibres nerveuses, au niveau péri-papillaire (ppRNFL) .....	25
Figure 4 : OCT-SD centré sur la macula et sur le nerf optique. Informations du relevé de l'épaisseur de la RNFL, et du relevé de la GCL hors pathologie .....	26
Figure 5 : OCT-SD centré sur la macula avec la nomenclature des zones et couches rétinienne selon le consensus APOSTEL ( <i>Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements</i> ) .....	27
Figure 6 : Schéma de la vascularisation rétinienne.....	28
Figure 7 : Diamètres des vaisseaux rétinien .....	29
Figure 8 : Illustration suggérant que chacun des trois plexus capillaires au niveau maculaire a sa propre alimentation vasculaire.....	30
Figure 9 : Photographie du fond d'œil avec les différentes régions rétinienne. Macula, fovéa et le nerf optique (Optic Disc).....	31
Figure 10 : Photographie du fond d'œil avec des paramètres de l'architecture du réseau rétinien obtenus avec le logiciel SIVA .....	33
Figure 11 : Visualisation de la microvascularisation rétinienne avec l'angiographie en fluorescence et avec l'OCT-A (6 x 6 mm) hors pathologie .....	35
Figure 12 : Informations des paramètres obtenus grâce à l'OCT-A .....	35
Figure 13 : Paramètres vasculaires d'optique adaptative obtenus avec un ophtalmoscope plein champ (FIO).....	36
Figure 14 : Répartition de la substance blanche et de la substance grise dans le cerveau ....	38
Figure 15 : Schémas simplifiés présentant les lobes cérébraux et des structures sous-corticales .....	39
Figure 16 : Prévalence de la démence toutes causes par groupe d'âge selon le sexe.....	43
Figure 17 : Caractéristiques des formes de démence les plus prévalentes.....	44
Figure 18 : Les potentiels facteurs de risque modifiables dans la prévention de la démence ...	45
Figure 19 : Les voies visuelles primaires.....	47
Figure 20 : Schéma simplifié des similarités anatomiques des barrières hémato-rétinienne et hématoencéphalique.....	48
Figure 21 : Schéma des mécanismes d'autorégulation des microvascularisations rétinienne et cérébrale.....	49
Figure 22 : Modèle utilisant les paramètres quantitatifs rétinien.....	50
Figure 23 : Exemples d'IRM acquises selon le protocole MRi-Share .....	81

Figure 24 : Photographie du fond d'œil présentant la grille utilisée par le logiciel SIVA pour mesurer les paramètres quantitatifs vasculaires réiniens.....	87
Figure 25 : Schéma du recueil des données utilisées dans deux travaux de cette thèse. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.....	89
Figure 26 : Exemple fictif d'échantillonnage en densité d'incidence avec 2 témoins par cas	94
Figure 27 : Diagramme de flux de la population d'étude. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux...	127
Figure 28 : Trajectoires des couches nerveuses réiniennes pour le profil le plus fréquemment observé concernant l'âge, le sexe et le niveau d'études dans notre étude. Cohorte 3C-Aliénor.....	131
Figure 29 : Diagramme de flux pour la revue systématique et méta-analyse.....	158
Figure 30 : Diagramme de flux de la population d'étude. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux	161

## Liste des Annexes

Annexe 1 : <i>Directed Acyclic Graph</i> .....	193
Annexe 2 : Eléments supplémentaires de l'article 1 : Association of retinal nerve layers thickness and brain imaging in healthy young subjects from the i-Share-Bordeaux study ....	194
Annexe 3 : Association entre facteurs d'ajustement sociodémographiques et <i>outcomes</i> , étude i-Share.....	194
Annexe 4 : Eléments supplémentaires de l'article 3 : Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The Three-City-Alienor cohort.....	201
Annexe 5 : Algorithme de recherche de la revue systématique et méta-analyse : Association entre la microvascularisation rétinienne et des marqueurs de maladie des petits vaisseaux à l'IRM cérébrale : une revue systématique et méta-analyse.....	208
Annexe 6 : Activités et formations pendant la thèse .....	211

## Liste des Abréviations

3C : Trois cités

ABACI : *Automated brain anatomy for cohort imaging platform*

AD : Diffusivité axiale

AF : Anisotropie fractionnelle

Aliénor : Antioxydants, lipides essentiels, nutrition et maladies oculaires

AMICO : *Accelerated microstructure imaging via convex optimization*

ATC : *Anatomical therapeutic chemical*

AVR : Ratio artério-veineux

BHR : Barrière hémato-rétinienne

BVRT : *Benton visual retention test*

CDR : *Clinical dementia rating scale*

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CRAE : Equivalent de l'artère centrale de la rétine

CRVE : Equivalent de la veine centrale de la rétine

DAG : *Directed Acyclic Graph*

DFa : Dimension fractale des artéioles

DFv : Dimension fractale des veinules

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

DSM : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*

DTI : Imagerie par tenseur de diffusion

DWI : *Diffusion weighted imaging*

ELEANOR : *Molecular epidemiology of vascular and brain disorders*

FCSRT : *Free and cued selective reminding test*

FDR : *False discovery rate*

FIO : Ophtalmoscope plein champ

FSL : *FMRIB software library*

GCC : Complexe ganglionnaire maculaire

GCL : Couche des cellules ganglionnaires

GIN : Groupe d'imagerie neurofonctionnelle

HR : *Hazards Ratios*

IA : Intelligence artificielle

IOL : *IntraOcular lens*

IPL : Couche plexiforme interne

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique  
i-Share : *Internet-based students health and research enterprise*  
IST : *Isaacs' set test*  
IVAN : *Integrative vessel analysis*  
JHU : *Johns hopkins university*  
LaBRI : Laboratoire Bordelais de Recherche en Informatique  
LCS : Liquide cérébro-spinal  
MA : Maladie d'Alzheimer  
MCI : *Mild cognitive impairment*  
MD : Diffusivité moyenne  
MMSE : *Mini mental state examination*  
mRNFL : Couche des fibres nerveuses au niveau maculaire  
NDI : Index de densité de neurites  
NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*  
NINDS-AIREN : *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*  
NODDI : *Neurite orientation dispersion and density imaging*  
OA : Optique adaptative  
OCT : Tomographie par cohérence optique  
OCT-A : Tomographie par cohérence optique-angiographie  
OCT-SD : Tomographie par cohérence optique-*spectral-domain*  
ODI : Index d'orientation et dispersion des neurites  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
ppRNFL : Couche des fibres nerveuses au niveau péripapillaire  
PRISMA : *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*  
PROSPERO : *International prospective register of systematic reviews*  
PSMD : *Peak width of skeletonized mean diffusivity*  
PVS : Plexus vasculaire superficiel  
PVI : Plexus vasculaire intermédiaire  
PVP : Plexus vasculaire profond  
RD : Diffusivité radiale  
RVCP : Plexus vasculaire péri-papillaire radial  
SHIVA : Prévenir le déclin cognitif et la démence en combattant la pathologie cérébrovasculaire occulte  
SIVA : *Singapore I vessel assessment*

SLO : Ophtalmoscope à balayage laser

TBSS : *Tract-based spatial statistics*

SNC : Système nerveux central

TORTa : Tortuosité des artérioles

TORTv : Tortuosité des veinules

TRT-A : *Trail making test*-partie A

TRT-B : *Trail Making test*-partie B

VAMPIRE : *Vascular assessment and measurement platform for images of the retina*

VBM : *Voxel-based morphometry*

V1-BA17 : Cortex visuel primaire

V2-BA18 : Cortex visuel secondaire

V5 : Cortex visuel associatif

VTI : volume total intracrânien

ZAC : Zone avasculaire centrale

## 1. INTRODUCTION

---

## 1.1 Introduction générale

L'œil, particulièrement la rétine, et le système nerveux central (SNC) sont anatomiquement reliés en raison de leur origine embryologique commune ; ainsi, la rétine et le cerveau partagent de nombreuses similarités anatomiques, physiologiques et fonctionnelles et la rétine pourrait être une « fenêtre » pour visualiser les structures cérébrales (1,2).

Au niveau rétinien, différents types de structures peuvent être visualisées : les structures nerveuses, notamment les couches rétinienne et les structures vasculaires. L'examen de référence dans l'évaluation des couches rétinienne est la tomographie par cohérence optique (OCT), qui permet une analyse non-invasive, quantitative et reproductible des différentes couches (3–5). La microvascularisation rétinienne, quant à elle peut être analysée par plusieurs types d'imagerie. Des anomalies cliniques notamment des signes de rétinopathie peuvent être directement visualisables sur des photos du fond d'œil, un examen rapide, non invasif et peu coûteux. A partir de ces mêmes photos, des données quantitatives sur le calibre des vaisseaux rétiniens et l'architecture du réseau rétinien (la tortuosité des vaisseaux, la complexité du réseau vasculaire, les ramifications) peuvent quant à elles être obtenues par des logiciels d'analyse semi-automatique ou grâce à l'utilisation de méthodes d'intelligence artificielle (IA). Plus récemment, de nouvelles technologies d'imagerie rétinienne ont été développées, notamment l'OCT-angiographie (OCT-A) et l'optique adaptative (OA), permettant respectivement des évaluations de la microvascularisation rétinienne (avec notamment une visualisation des capillaires) et de la paroi des vaisseaux rétiniens.

Compte tenu des similitudes entre la rétine et le cerveau, plusieurs travaux de recherche se sont intéressés aux liens entre ces deux organes, au travers de l'analyse de l'épaisseur des différentes couches rétinienne ou de l'analyse de la microvascularisation rétinienne, en relation avec l'imagerie cérébrale ou en utilisant la rétine comme un modèle pour étudier des maladies cérébrovasculaires et neurodégénératives (6–12).



Afin de mieux comprendre les liens potentiels entre les structures rétiniennes et cérébrales, et d'explorer si la rétine pourrait représenter un biomarqueur pour l'évaluation des structures cérébrales, nous avons dans ce travail de thèse analysé les liens entre la rétine et les structures cérébrales : 1/ en nous intéressant aux structures nerveuses et à la microvascularisation de la rétine ; 2/ en travaillant dans différentes populations, de jeunes étudiants et de personnes âgées de la population générale ; 3/ et en utilisant des technologies classiques, mais aussi plus innovantes pour l'évaluation de la rétine.

Dans cette introduction, nous ferons dans une première partie, un rappel d'anatomie de l'œil, particulièrement des structures rétiniennes et une présentation de différents types d'imagerie rétinienne utilisées dans ce travail ; puis dans une deuxième partie, un rappel d'anatomie du cerveau, et une présentation de son étude en imagerie par résonance magnétique (IRM) ; enfin une troisième partie sera dédiée à la littérature concernant l'étude des liens entre la rétine et le cerveau.

## 1.2 L'œil

L'œil est le principal organe impliqué dans la vision (Figure 1) (13,14). Cet organe pair est situé dans les cavités osseuses de l'orbite. La paroi du globe oculaire est composée de trois membranes :

- a. **La sclérotique**, membrane extérieure fibreuse solide, qui avec la cornée (tissu transparent et humide de l'œil) assure le maintien du tonus oculaire et l'insertion des muscles oculomoteurs.
- b. **L'uvée**, membrane intermédiaire très vascularisée et nourricière de certaines couches de la rétine, composée de la choroïde, des corps ciliaires et de l'iris. Les corps ciliaires contribuent notamment à la régulation de la pression oculaire et au mécanisme d'accommodation visuelle. L'iris est un disque fortement pigmenté qui contient la pupille, qui permet de réguler la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil. La choroïde est un tissu vasculaire conjonctif et nerveux, avec des fonctions multiples, notamment nourricières et immunitaires. Elle est également impliquée dans la vascularisation de l'œil.
- c. **La rétine**, membrane qui tapisse l'intérieur du globe oculaire. Elle est chargée de la phototransduction. Il s'agit de multiples mécanismes biochimiques contribuant à la traduction d'un signal lumineux externe en signal nerveux. Il est important de citer quelques régions au niveau de la rétine. **La macula** (Figure 1), située dans la partie centrale de la rétine. Elle contient environ la moitié des cellules ganglionnaires rétiniennes, des neurones de la voie visuelle. Au centre de la macula se situe **la fovéa**, qui assure la vision en haute résolution spatiale et la vision des couleurs, car elle est exclusivement composée des cônes. **La papille**, endroit de l'insertion du nerf optique et qui rassemble les plus gros vaisseaux rétiniens.

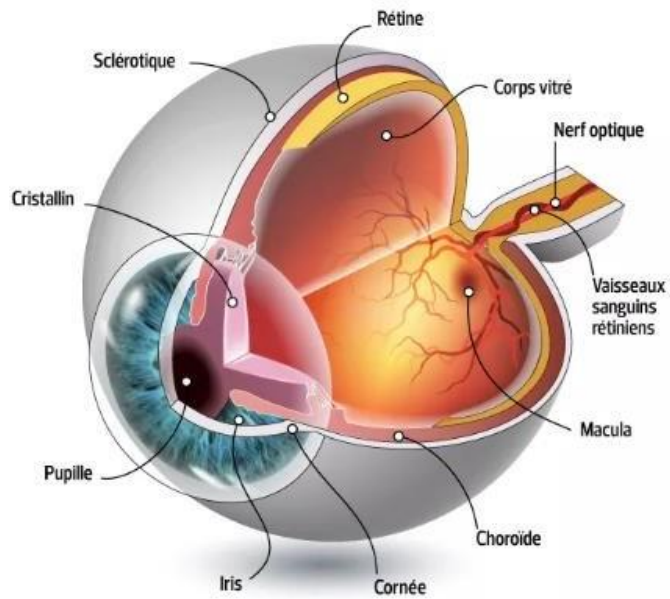


Figure 01 : Anatomie de l'œil (15)

Les différentes structures nerveuses rétiniennes ainsi que les structures vasculaires rétiniennes sont détaillées ci-dessous.

### 1.2.1 Les couches rétiniennes

La rétine est une structure complexe, composée de plusieurs couches, lesquelles sont constituées de différents types de cellules (Figure 2) (16,17).

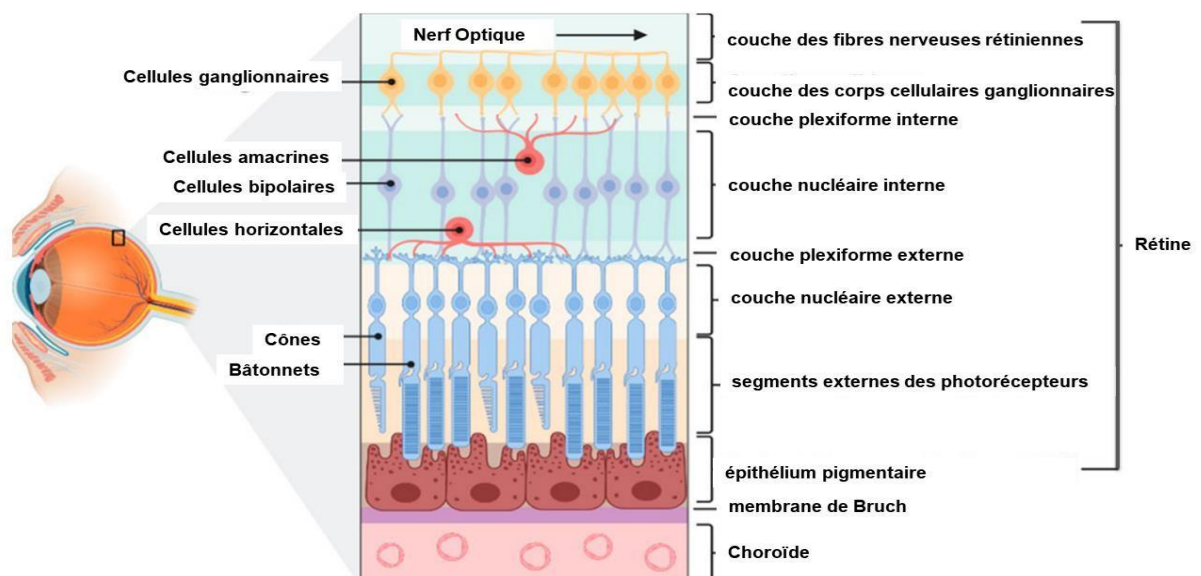


Figure 2 : Les couches rétiniennes (18)

- *l'épithélium pigmentaire*, composé des cellules hexagonales, riches en mélanine. Cette couche remplit de nombreuses fonctions incluant l'absorption de lumière, la phagocytose des photorécepteurs, le transport et le stockage de métabolites et vitamines.
- *la couche des photorécepteurs*, composée des cônes, impliqués dans la perception des couleurs, de la vision haute résolution et de la résolution spatiale, et des bâtonnets, qui sont responsables de la détection des contrastes, de la luminosité et du mouvement.
- *la couche nucléaire externe*, comprenant des extensions des corps cellulaires des photorécepteurs.
- *la couche plexiforme externe* composée des terminaisons nerveuses des cellules bipolaires, des photorécepteurs et une partie des cellules horizontales, lesquelles interagissent aux travers des synapses.
- *la couche nucléaire interne*, composée par : a) les cellules horizontales, qui ont un rôle d'association et de libération de neurotransmetteurs ; b) les cellules bipolaires, les premiers neurones de la voie visuelle, qui transmettent l'influx nerveux (correspondant ainsi à des synapses) entre les cellules ganglionnaires et amacrines, des neurones de la voie visuelle ; c) les noyaux des cellules de Müller. Cependant, ces dernières s'étendent sur la quasi- totalité de l'épaisseur rétinienne. Les cellules de Müller ont un rôle nourricier, de soutien et sont considérées comme analogues aux cellules gliales du système nerveux central.
- *la couche plexiforme interne*, composée des terminaisons nerveuses des cellules bipolaires, ganglionnaires et amacrines, neurones provenant de la couche nucléaire interne.
- *la couche des cellules ganglionnaires*. Les cellules ganglionnaires constituent le dernier maillon de la composante neuronale rétinienne et sont

responsables du recueil des messages électriques relatifs au signal visuel des couches précédentes. Il y a environ 1,2 million de cellules ganglionnaires dans la rétine humaine.

- *la couche des fibres nerveuses*, formée par les axones des cellules ganglionnaires. Ces axones se regroupent en faisceaux et parcourent la partie interne de la rétine afin de former le nerf optique au niveau de la papille, qui sortira de l'œil pour cheminer jusqu'au cerveau. Ces axones sont non myélinisés au niveau de la rétine et deviennent myélinisés, grâce aux oligodendrocytes, à leur sortie de la papille, à travers la lame criblée.

### **1.2.2 Visualisation des structures nerveuses rétinienne grâce à l'OCT**

L'OCT, développé dans les années 90, est une technique d'imagerie non-invasive, rapide (quelques minutes) et performante, avec une résolution de l'ordre de quelques micromètres (4). Actuellement, l'OCT *spectral-domain* (OCT-SD) (existant depuis les années 2000-2010 et ayant une vitesse d'acquisition des images plus grande et une résolution améliorée par rapport aux appareils de 1<sup>ère</sup> génération) est la technologie la plus répandue en ophtalmologie pour l'examen des couches de la rétine. L'examen repose sur le principe de l'utilisation d'un faisceau lumineux infrarouge et la reconstruction de la lumière réfléchi pour étudier les tissus.

L'OCT-SD est très utilisée en clinique et s'avère un outil indispensable dans le diagnostic de nombreuses maladies oculaires. L'examen peut être centré au niveau de la macula ou au niveau péri-papillaire (près de l'origine du nerf optique), afin de visualiser l'épaisseur des couches rétinienne dans ces différentes régions (Figure 3). En clinique, le choix des régions rétinienne observées est guidé par la pathologie ayant motivé l'examen.

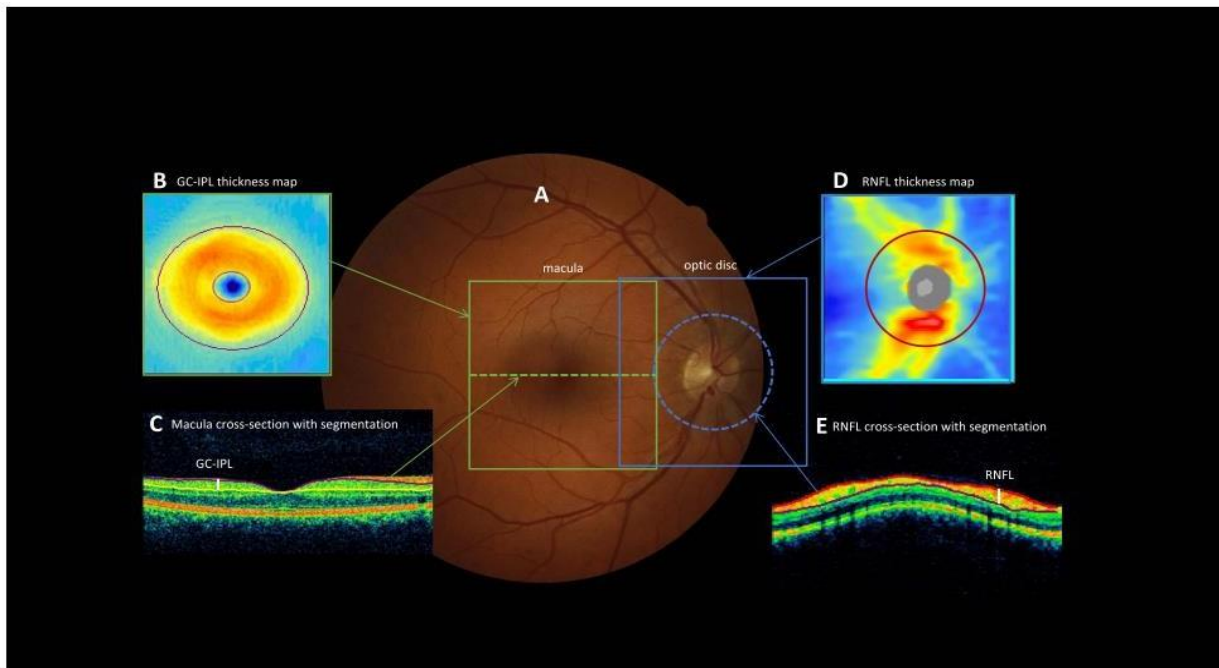


Figure 3 : OCT-SD centré sur la macula (B et C) et sur le nerf optique (D et E) permettant d'évaluer l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires-plexiforme interne (GC-IPL), au niveau maculaire, et de la couche des fibres nerveuses, au niveau péri-papillaire (ppRNFL) (19)

L'OCT-SD permet une analyse structurale quantitative des couches rétinienne avec une vue de la rétine ressemblant aux coupes histologiques. Cette analyse peut s'effectuer à partir de coupes axiales horizontales (OCT *B-scan*) ou dans un plan frontal (OCT *en face*). Le relevé de l'examen fournit plusieurs informations concernant les couches rétinienne, comme : l'épaisseur moyenne de chacune des couches ; la symétrie des deux yeux concernant cette épaisseur ; une visualisation via un graphique de l'épaisseur des couches dans des régions standards accompagnée d'une légende expliquant les niveaux de normalité. Les valeurs individuelles peuvent être comparées à une base de données normative selon l'âge et l'ethnie du sujet et cette base est propre à chaque appareil. La Figure 4 présente une image classique obtenue à partir d'un OCT-SD.

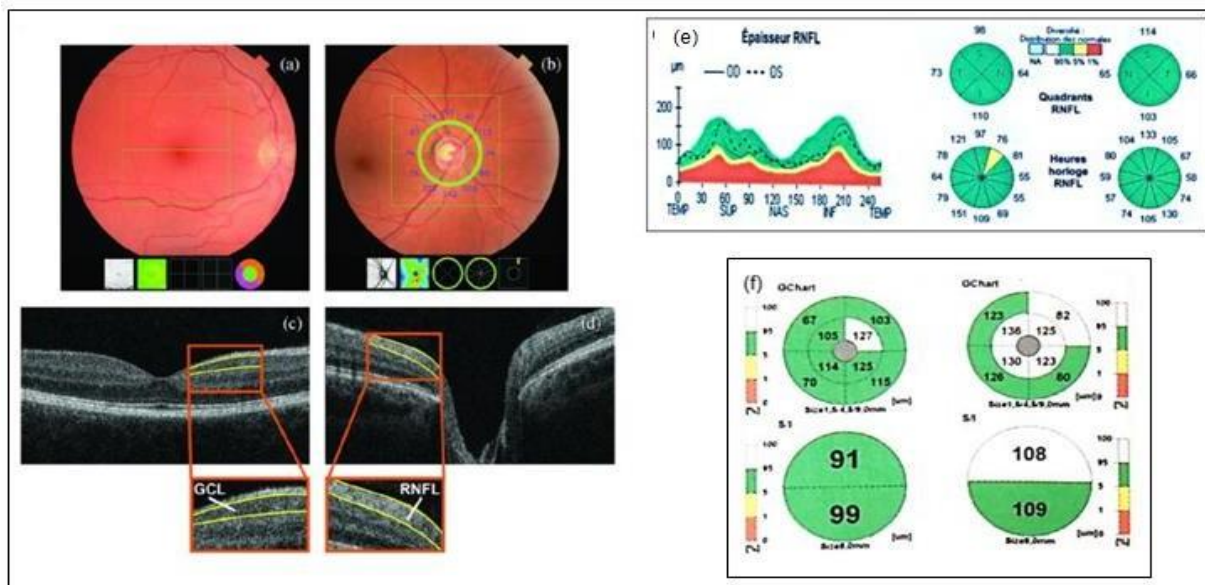


Figure 4 : OCT-SD centré sur la macula (a) et sur le nerf optique (b), couche des cellules ganglionnaires (GCL) maculaires (c) et couche des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires (RNFL) (d) (7). Informations du relevé de l'épaisseur globale et selon les régions de la RNFL (e), et du relevé de la GCL hors pathologie (f) (20)

Comme pour tout examen diagnostique, l'OCT-SD présente des limites (3). Différentes erreurs potentielles existent, notamment : 1. des erreurs dues aux caractéristiques/pathologies liées au patient. Par exemple, la présence d'opacités des milieux, des structures intra-rétiniennes particulières impactant la réflectivité de la lumière, des saccades oculaires et des clignements palpébraux peuvent impacter la segmentation des couches ou la définition de l'image ; 2. des erreurs liées à l'examineur peuvent également survenir, comme des erreurs de centrage. Ainsi, un contrôle des images avec une recherche systématique des erreurs potentielles de l'examen est nécessaire avant de conclure à un résultat anormal ou avant l'analyse de ces données. Un consensus (the OSCAR IB) a été établi afin de vérifier la qualité des images obtenues grâce à l'imagerie par OCT (21).

En raison des similitudes entre la rétine et le cerveau, qui seront plus développées plus tard dans cette thèse, et des avantages de l'imagerie par OCT (non-invasive, rapide et haute résolution), il y a eu un accroissement du nombre d'études s'intéressant à l'application potentielle de ce type d'imagerie en neurologie lors des dernières années. Afin d'augmenter

la comparabilité entre les résultats de ces études, qui utilisent différents appareils OCT, un consensus a également été établi concernant la nomenclature des zones et couches rétinienne segmentées avec l'OCT (22,23) (Figure 5). Les études analysant les liens entre paramètres rétinien et imagerie cérébrale ou démence/cognition ont majoritairement travaillé sur les couches nerveuses rétinienne, à savoir la couche des cellules ganglionnaires (GCL), la couche plexiforme interne (IPL) et la couche des fibres nerveuses, surtout au niveau péri-papillaire (ppRNFL), car il existe également la couche des fibres nerveuses au niveau maculaire (mRNFL).

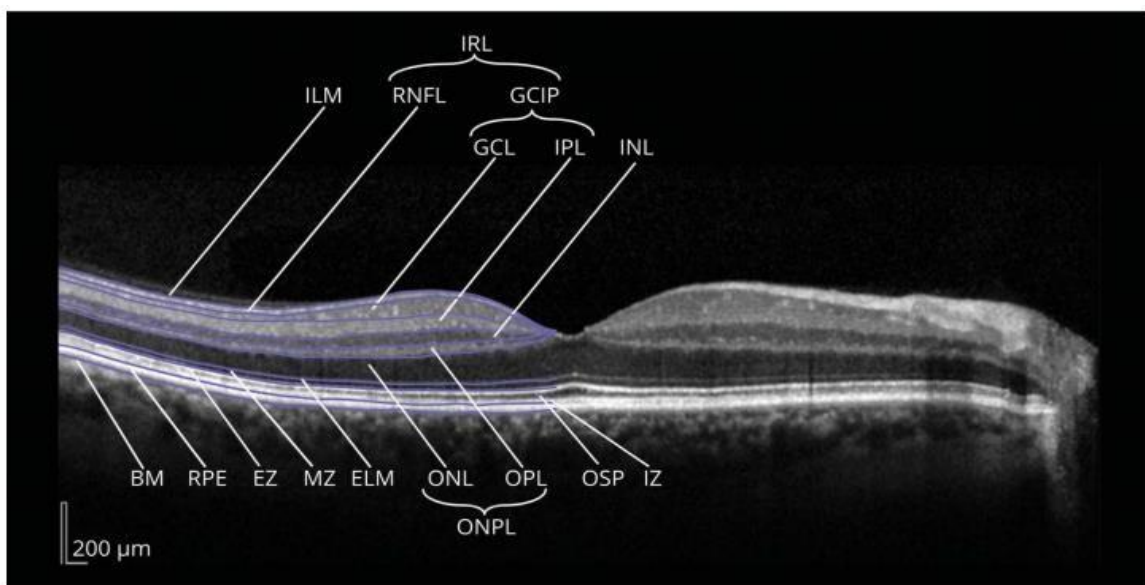


Figure 5 : OCT-SD centré sur la macula avec la nomenclature des zones et couches rétinienne selon le consensus APOSTEL (Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements) (23). Abréviations : BM, membrane de Bruch ; RPE, épithélium pigmentaire ; IZ, zone d'interdigitation ; OSP, segments externes des photorécepteurs ; EZ, zone ellipsoïde ; MZ, zone myoïde ; ELM, membrane limitante externe ; ONPL, composée de la couche nucléaire externe (ONL) et de la couche plexiforme externe (OPL) ; INL, couche nucléaire interne ; GCIP, composée de la couche des corps cellulaires ganglionnaires (GCL) et de la couche plexiforme interne (IPL) ; RNFL, couche des fibres nerveuses rétinienne ; ILM, membrane limitante interne. Les couches internes de la rétine (IRL) sont la RNFL, GCL, et IPL)

### 1.2.3 La microvascularisation rétinienne

La rétine est un tissu oculaire hautement vascularisé avec une double vascularisation assurée par deux systèmes indépendants : le réseau vasculaire rétinien, qui vascularise les couches internes de la rétine ; et le réseau choroïdien, responsable de la vascularisation des couches externes de la rétine. Ici nous allons nous limiter à décrire plus en détail le réseau vasculaire rétinien qui est le seul ayant été étudié lors de cette thèse (24–26).



Compte tenu de son accessibilité par rapport à d'autres microvascularisations, comme les microvascularisations cérébrales ou rénales, la microvascularisation rétinienne a pu bénéficier de nombreuses études permettant une meilleure compréhension des processus vasculaires normaux et pathologiques, y compris les processus métaboliques et physiologiques (27).

Les plus gros vaisseaux rétiniens se situent dans la partie la plus interne de la rétine. Ces vaisseaux sont en contact direct avec les cellules gliales, notamment les astrocytes, qui jouent un rôle de soutien des vaisseaux. L'artère centrale rétinienne, dérivée de l'artère ophtalmique, est la principale artère assurant la vascularisation artérielle rétinienne (28). Quant au système veineux, le sang est drainé directement dans les différentes veines rétiniennes qui se jettent dans la veine centrale de la rétine (Figure 6).

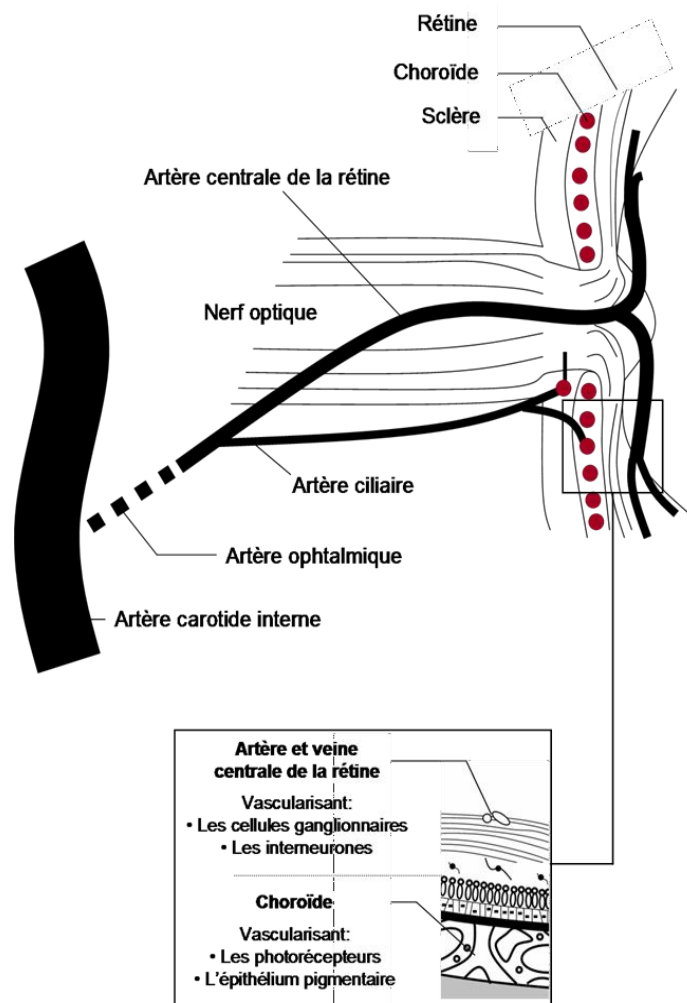


Figure 6 : Schéma de la vascularisation rétinienne (29).

Une fois arrivé dans l'œil, l'artère centrale rétinienne se divise en plusieurs branches. Ces dernières se séparent en artères secondaires, les artérioles, qui sont distribuées ensuite dans les différents quadrants rétiens : temporaux et nasaux, supérieurs et inférieurs. Cependant, la distribution des vaisseaux dans ces quadrants n'est pas uniforme. Par exemple, les vaisseaux dans le quadrant temporal sont plus gros que dans le quadrant nasal. Par conséquent, le flux sanguin est augmenté dans le quadrant temporal. Les artérioles et les veinules iront ensuite former le réseau capillaire rétinien. La Figure 7 montre les diamètres estimés des différents vaisseaux rétiens.

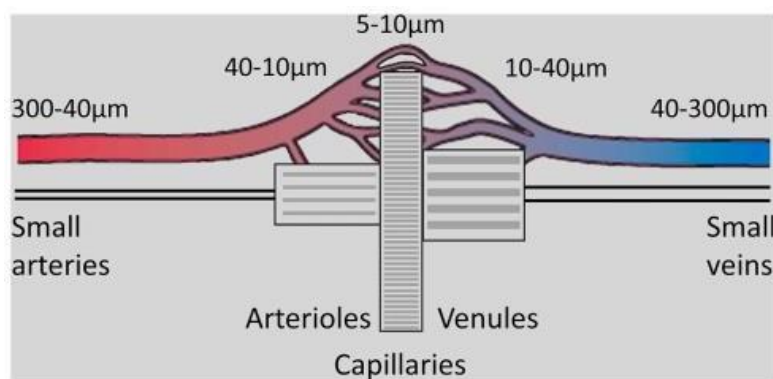
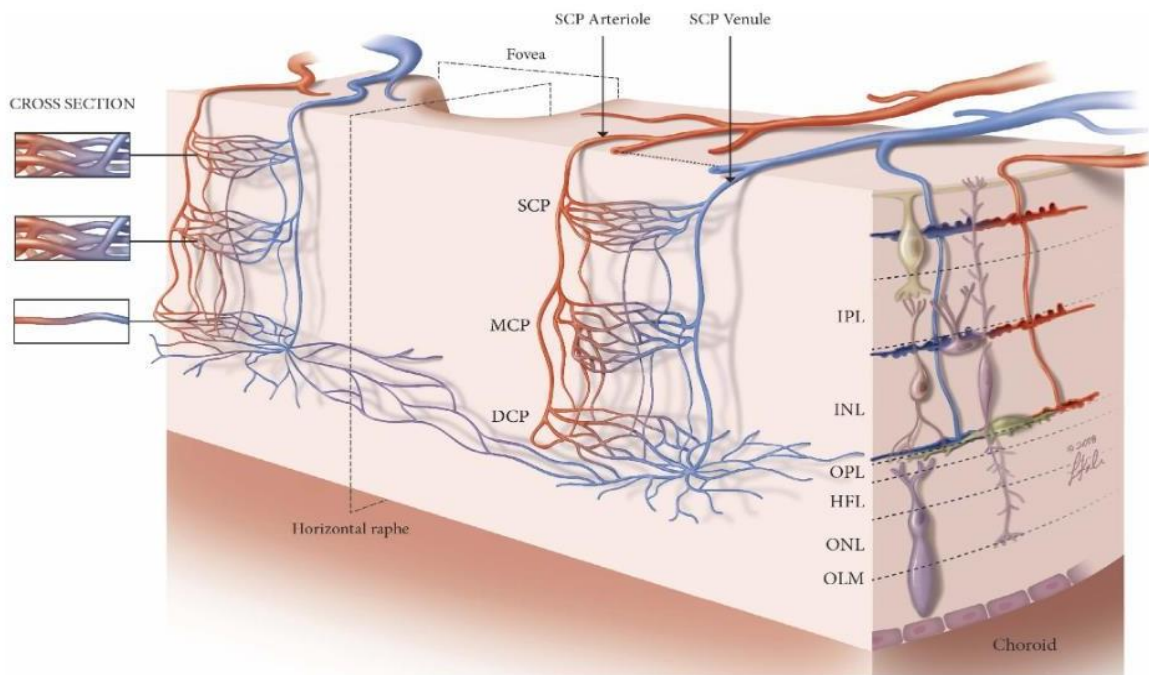


Figure 7 : Diamètres des vaisseaux rétiens (30).

Le développement des nouvelles techniques d'imagerie rétinienne telle que l'OCT-A a rendu possible une meilleure visualisation des plexus vasculaires rétiens (31,32). Le réseau vasculaire rétinien est composé de trois plexus : le plexus vasculaire superficiel (PVS), le plexus vasculaire intermédiaire (PVI) et le plexus vasculaire profond (PVP) (Figure 8). Le PVS intervient notamment dans la vascularisation des couches internes de la rétine, composées des corps cellulaires et des axones et dendrites des cellules ganglionnaires. Il est composé d'un réseau complexe d'artérioles, de veinules et de capillaires interconnectés. Les deux autres plexus se situent au-dessous du PVS. Selon les zones de la rétine, on peut noter certaines spécificités. Au centre de la macula, au niveau de la fovéa (région où l'acuité visuelle est la plus fine), il existe une zone dépourvue de capillaires, il s'agit de la zone avasculaire centrale (ZAC). Un quatrième plexus, situé au-dessus du plexus superficiel se rajoute aux trois derniers au niveau du nerf optique, le plexus vasculaire péri-papillaire radial (RVCP). Il

est composé notamment d'une couche de capillaires rétiniens qui assurent la vascularisation de la couche des fibres nerveuses rétiniennes. Des études récentes cherchent à approfondir les connaissances sur l'organisation de ces plexus et les connexions qui existent entre eux (33). Cela pourrait aider à mieux comprendre l'impact de différentes pathologies sur chacun de ces plexus.



*Figure 8 : Illustration suggérant que chacun des trois plexus capillaires au niveau maculaire a sa propre alimentation vasculaire, ce qui supporte l'hypothèse que chaque plexus contrôle sa propre alimentation en sang oxygéné pour répondre aux besoins métaboliques de chaque unité neurovasculaire rétinienne. Abréviations : SCP, plexus vasculaire superficiel ; MCP, plexus vasculaire intermédiaire ; DCP, plexus vasculaire profond ; IPI, couche plexiforme interne ; INL, couche nucléaire interne ; OPL, couche plexiforme externe ; HFL, couche des fibres de Henle ; ONL, couche nucléaire externe ; OLM, membrane limitante externe (33).*

Une structure vasculaire importante au niveau rétinien est la barrière hémato-rétinienne (BHR), impliquée dans la régulation d'eau, de protéines et d'électrolytes de la rétine. Elle peut également intervenir sur la réponse immunitaire en bloquant l'accès aux anticorps et la pénétration des agents thérapeutiques. La BHR régule les échanges entre les capillaires rétiniens et la rétine neurale. Un dysfonctionnement au niveau de la perméabilité de cette barrière peut conduire à l'accumulation de fluides dans les couches rétiniennes, pouvant amener à des affections telles que l'œdème maculaire.

La paroi des vaisseaux rétiniens est composée de plusieurs couches : 1/ l'intima, couche interne formée des cellules endothéliales ; 2/ la media, composée des cellules musculaires lisses et des péricytes et 3/ l'adventice, couche externe composée de tissu conjonctif, des petits vaisseaux et des nerfs. Quant aux capillaires, ils comportent généralement une couche de cellules endothéliales, qui aident dans le contrôle du tonus vasculaire et du flux sanguin ; et, à la place des cellules musculaires lisses, ils ont une couche de cellules contractiles nommées péricytes, qui les entourent de façon intermittente.

### ***Imagerie des structures vasculaires rétiniennes***

#### *La Rétinophotographie*

Les vaisseaux rétiniens sont accessibles via une photographie du fond d'œil pouvant être réalisée avec ou sans dilatation pupillaire préalable. En 1886, *W. Jackman et J. Webster* ont été parmi les premiers à prendre une photo de la rétine d'un œil humain vivant. Les vaisseaux rétiniens étaient à peine visibles sur cette photo en noir et blanc (34). C'est quarante ans plus tard, en 1926, que *Carl Zeiss* a commercialisé la caméra de fond d'œil, actuellement l'imagerie traditionnelle pour l'évaluation des vaisseaux rétiniens en clinique (35). La photo du fond d'œil peut être centrée au niveau des différentes régions rétiniennes (Figure 9).

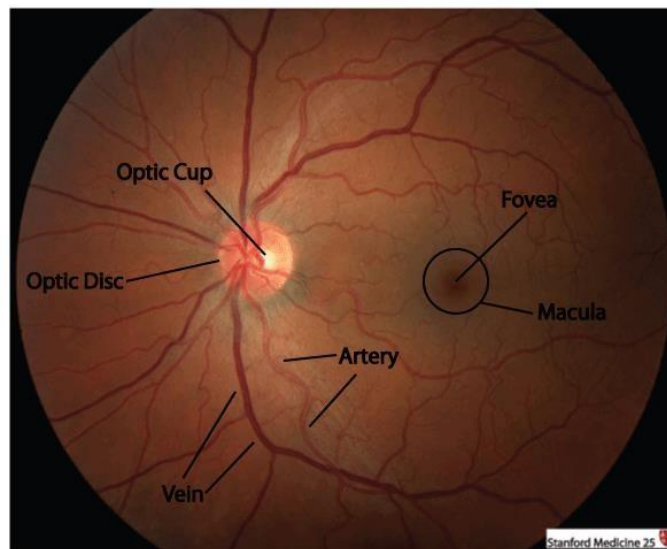


Figure 9 : Photographie du fond d'œil avec les différentes régions rétiniennes. Macula, fovéa et le nerf optique (Optic Disc) (36).

Plusieurs paramètres qualitatifs et quantitatifs peuvent être obtenus grâce à ces photographies du fond d'œil. Les signes de rétinopathie, des paramètres rétiniens qualitatifs, comprennent plusieurs altérations directement observables au niveau des photos rétiniennes, comme les microanévrismes, le rétrécissement artériel, les exsudats, les hémorragies. Ces altérations rétiniennes peuvent survenir dans de multiples pathologies, notamment le diabète et l'hypertension artérielle.

Des paramètres quantitatifs rétiniens peuvent également être obtenus à partir de ces photos. L'obtention de ces paramètres a beaucoup évolué au fil des années. En 1974, *Parr* et coll. ont été parmi les précurseurs du développement d'une méthode de mesure du calibre des vaisseaux rétiniens (37,38). Une extension de cette méthode a ensuite été proposée par *Hubbard* et coll. (39) et puis par *Knudtson* et coll. (40) ; ces derniers ont notamment proposé que le calcul des calibres moyens des vaisseaux soit basé sur les six plus gros vaisseaux rétiniens. Dès lors, des logiciels d'analyse semi-automatique de la vascularisation rétinienne ont été développés et ont pu être utilisés à grande échelle dans plusieurs études de cohorte. Ceci a notamment permis l'analyse de ces paramètres en lien avec l'imagerie cérébrale et la démence, détaillée plus loin dans cette thèse.

Trois logiciels semi-automatiques ont été particulièrement utilisés : *l'Integrative Vessel Analysis* (IVAN), le *Singapore I Vessel Assessment* (SIVA) et le *Vascular Assessment and Measurement Platform for Images of the Retina* (VAMPIRE). Au-delà des calibres rétiniens, ces logiciels permettent une caractérisation de l'architecture du réseau vasculaire rétinien, avec une analyse notamment des paramètres géométriques telles que la tortuosité des vaisseaux, l'angle des ramifications ou encore de la complexité (ou arborescence) de ce réseau (nommée dimension fractale) (Figure 10). Cependant, ces logiciels présentent certaines limites, notamment le fait qu'ils ne soient pas entièrement automatisés, avec un long temps de traitement d'image (10 à 20 minutes par photo selon les logiciels) et qu'ils ne soient pas commercialisés, engendrant un certain coût pour l'analyse des images. C'est pour ces raisons, et aussi parce que les premiers logiciels permettaient d'obtenir uniquement l'analyse

des calibres des vaisseaux, que peu d'études s'intéressant aux liens rétine-cerveau disposent de ces données de réseau.

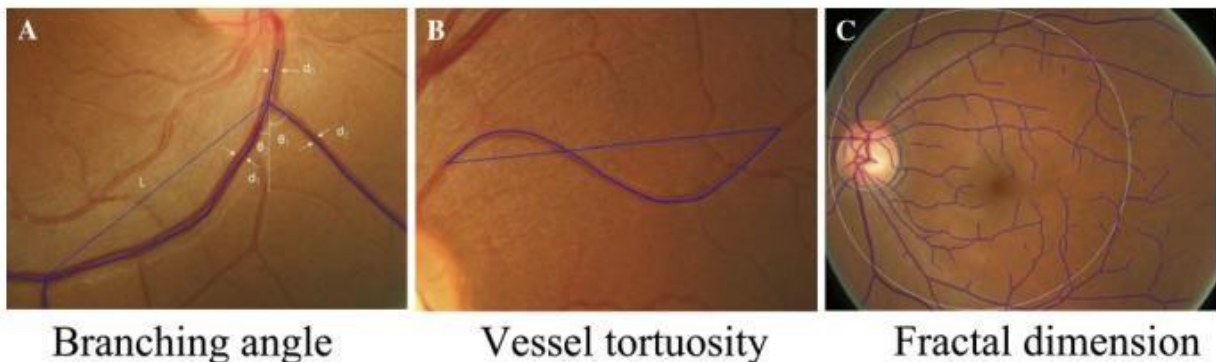


Figure 10 : Photographie du fond d'œil avec des paramètres de l'architecture du réseau rétinien obtenus avec le logiciel SIVA (41)

Plus récemment, des algorithmes en IA tels que SIVA-DLS et QUARTZ (42,43) ont été développés, afin de rendre possible l'analyse des paramètres quantitatifs rétinien de manière totalement automatisée, permettant des études à plus grande échelle. Cependant, jusqu'à présent peu d'études ont analysé le lien entre les calibres des vaisseaux obtenus grâce à l'IA et la démence (44) et à notre connaissance, aucune étude avec l'imagerie cérébrale.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié des paramètres de l'architecture du réseau vasculaire rétinien obtenus avec le logiciel SIVA à l'inclusion dans l'étude Aliénor, le volet ophtalmologique de la cohorte des Trois cités (3C) sur la relation dont l'objectif principal était l'étude de la relation entre facteurs vasculaires et démence.

#### *L'OCT-A, la Tomographie en Cohérence Optique – Angiographie*

A ce jour, l'examen *gold standard* pour l'étude de la vascularisation rétinienne en clinique est l'angiographie en fluorescence. Cet examen consiste à prendre des photographies du fond d'œil après avoir injecté un produit de contraste (la fluorescéine), qui permet de mieux visualiser les vaisseaux de la rétine. Cependant, cet examen présente certains inconvénients : 1/ il est contre-indiqué en cas d'allergie au produit de contraste ; 2/ il permet essentiellement une évaluation des vaisseaux rétinien superficiels et 3/ il ne permet pas une analyse

tridimensionnelle de la vascularisation rétinienne.

Récemment, une nouvelle technologie d'imagerie rétinienne permettant une évaluation beaucoup plus fine de la microstructure vasculaire rétinienne, au niveau des capillaires, a vu le jour : l'OCT-A. Cette imagerie a rendu possible la visualisation à la fois des couches rétiniennes et de leur réseau vasculaire à partir d'une seule acquisition (3). L'une des premières études permettant une évaluation des couches rétiniennes et de la vascularisation rétinienne avec une méthode OCT-A était publiée en 2006.

L'OCT-A est une extension de l'OCT structural. Cet examen repose sur le principe de détection du contraste de mouvement (particulièrement le mouvement des érythrocytes) entre plusieurs coupes axiales horizontales (OCT *B-scan*) successives, afin de modéliser la vascularisation rétinienne (45). Grâce à l'utilisation d'un traqueur, l'appareil d'OCT-A va pouvoir réaliser ces coupes répétées au même endroit et les comparer aux images structurales, afin de détecter les changements de signal. Cette technique étant basée sur la détection de mouvement, c'est le flux sanguin qui est visualisé et seuls les vaisseaux dans lesquels circule le sang pourront être visualisés. L'OCT-A permet d'obtenir une imagerie tridimensionnelle de la vascularisation rétinienne, de façon beaucoup plus détaillée que l'angiographie en fluorescence (Figure 11). Cette imagerie a beaucoup évolué au cours du temps, avec une augmentation de la vitesse d'acquisition des images, le développement des technologies pour réduire les erreurs d'acquisition tel que le « *eye tacking* », et l'élargissement du champ étudié.



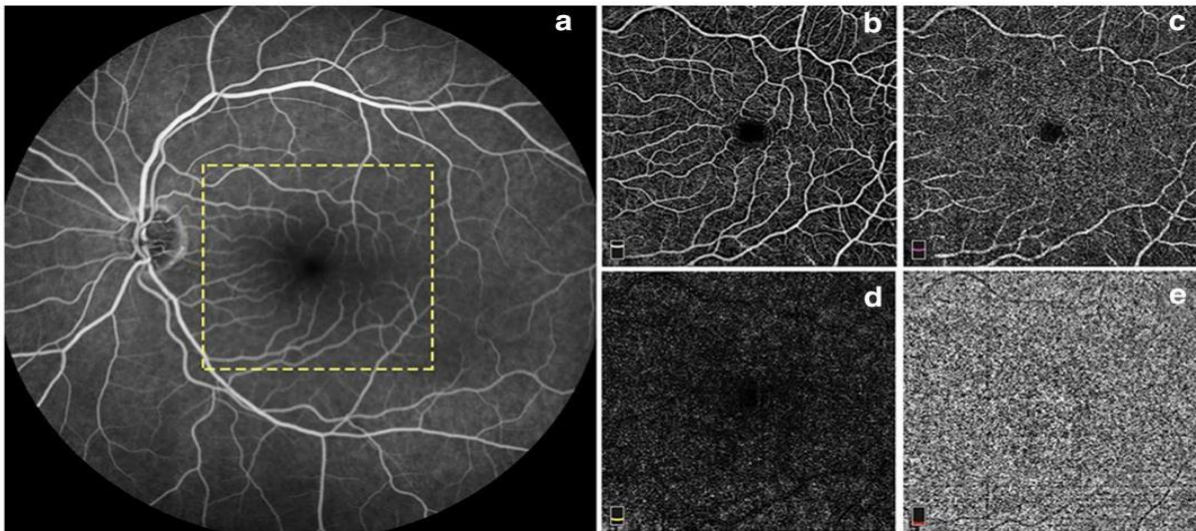


Figure 11 : Visualisation de la microvascularisation rétinienne avec l'angiographie en fluorescence (a) et avec l'OCT-A (6 x 6 mm) (b–e) hors pathologie. Le produit de contraste apparaît en blanc (a). L'OCT-A permet de visualiser le plexus superficiel (b), profond (c), la rétine externe (d), et la choriocapillaire (hors rétine) (e) (46)

Les paramètres les plus étudiés en OCT-A sont ceux permettant d'évaluer la densité microvasculaire de la rétine, la perfusion et l'aire de la ZAC. L'OCT-A fournit une cartographie de la densité microvasculaire sur l'ensemble de la rétine et selon les différents plexus (superficiel, intermédiaire, profond, péripapillaire) ainsi que l'aire de la ZAC comme nous pouvons observer sur la Figure 12 montrant cette cartographie pour le plexus superficiel. Une réduction de la densité des vaisseaux, et une zone avasculaire élargie ont été retrouvées dans certaines pathologies cardiovasculaires et dans la démence (8,47).

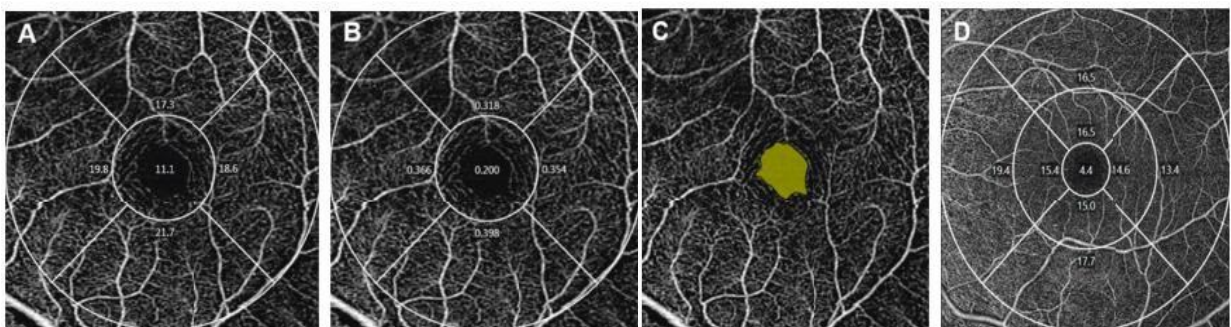


Figure 12 : Informations des paramètres obtenus grâce à l'OCT-A. Valeurs correspondant à la densité vasculaire dans le plexus superficiel selon la grille Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (A,D) ; à la perfusion dans le plexus superficiel (B) et détection de la ZAC (C,D) (48)



### *Optique Adaptative*

L'OA est une technique qui permet de mesurer et de corriger les défauts optiques, grâce à l'utilisation d'un miroir déformable (49,50). Développée dans le domaine de l'astronomie, elle a été récemment appliquée à l'imagerie médicale. Il s'agit d'un examen à très haute résolution qui permet d'évaluer la morphologie des vaisseaux rétiniens en étudiant notamment l'épaisseur de la paroi et le diamètre de leur lumière (Figure 13). En 1997, *Liang* et coll. ont été parmi les premiers à publier une image *in vivo* avec une caméra fond d'œil à optique adaptative (51).

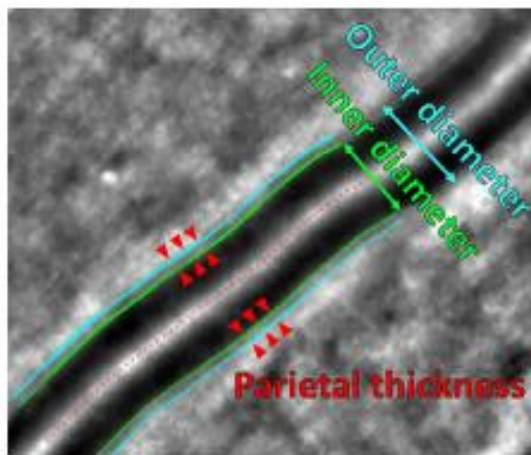


Figure 13 : Paramètres vasculaires d'optique adaptative (diamètres interne et externe du vaisseau et épaisseur pariétale) obtenus avec un ophtalmoscope plein champ (FIO) (50)

Ce type d'imagerie peut être réalisé selon deux modalités : avec un ophtalmoscope plein champ (FIO) ou avec un ophtalmoscope à balayage laser (SLO). Les résultats des études utilisant la technique FIO semblent comparables à ceux des études utilisant le SLO, selon une revue systématique récente s'intéressant à l'étude des paramètres vasculaires rétiniens obtenus avec l'OA. Cependant, en raison du nombre réduit d'études avec le SLO, une méta-analyse comparant les deux modalités n'a pas pu être réalisée (50). L'intérêt de l'utilisation des paramètres rétiniens obtenus avec l'OA a surtout été étudié dans le cadre des pathologies cardiovasculaires (50). A notre connaissance, aucune étude n'a été publiée sur les liens entre ce type d'imagerie et l'imagerie cérébrale ou la démence.

Les résultats des études précédentes évaluant la reproductibilité de l'OA suggèrent que l'examen a une reproductibilité inter- et intra observateur satisfaisante et compatible

avec son utilisation dans des études prospectives (52). A ce jour, ce type d'imagerie est surtout réalisé dans le domaine de la recherche.

L'imagerie en ophtalmologie est en constante évolution, avec le développement de techniques et d'algorithmes de traitement des images, notamment des appareils permettant d'évaluer plusieurs paramètres rétinien à partir d'une seule acquisition, avec l'imagerie multimodale. Par exemple, il existe des appareils permettant de combiner l'OCT et l'OA. L'imagerie multimodale pourrait fournir des informations complémentaires sur la rétine.

### **1.3 Le cerveau**

#### **1.3.1 La structure cérébrale : notion d'anatomie du cerveau**

L'encéphale (constitué du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet), avec la moelle épinière, composent le système SNC. Le cerveau et la moelle épinière sont entourés par trois membranes protectrices, appelées méninges : la dure-mère, la plus externe, en contact avec le crâne ; l'arachnoïde, constituée de tissu conjonctif dépourvu de vaisseaux sanguins ; et la pie-mère, constituée de tissu conjonctif, très vascularisée, qui rentre en contact direct avec le tissu nerveux.

Le SNC est composé principalement de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales, beaucoup plus nombreuses que les neurones. Le neurone est la principale unité fonctionnelle du système nerveux, responsable de la propagation de l'influx nerveux. Chaque neurone est composé : d'un corps cellulaire, contenant le noyau et le cytoplasme, de dendrites qui sont les récepteurs de l'influx nerveux et d'un axone dont la terminaison est ramifiée, conduisant le signal électrique du corps cellulaire jusqu'aux synapses (zones de connexions entre neurones). Quant aux cellules gliales, elles jouent de nombreux rôles dont un rôle de soutien, d'apport de nutriments aux neurones et de nettoyage de débris cellulaires. Elles sont en outre en étroite interaction avec les neurones, étant également impliquées dans la transmission de l'influx nerveux (53,54). Cependant, leurs nombreux rôles et leur implication dans certaines maladies neurodégénératives ne sont encore que partiellement

connus.

Le cerveau est une structure complexe (55,56). Il est protégé par la boîte crânienne et comprend deux hémisphères, le droit et le gauche, qui ne sont pas symétriques anatomiquement ni fonctionnellement. Ces hémisphères sont responsables de l'entrée et du traitement des informations sensorielles primaires (sensations somatiques, vision, goût, odorat, ouïe) et coordonnent l'activité motrice. Ils renferment des cavités internes (ventricules) qui produisent et stockent le liquide cérébro-spinal (LCS)<sup>1</sup>.

Outre le LCS, les hémisphères cérébraux comprennent deux types de substance (Figure 14). La substance blanche, située au centre de l'encéphale et principalement composée des fibres nerveuses myélinisées<sup>2</sup> (57), qui sont responsables des connexions nerveuses entre les différentes structures cérébrales, dans un même hémisphère et inter-hémisphères. Quant à la substance grise, elle est située en périphérie des hémisphères cérébraux. Elle forme le cortex, la couche externe du cerveau ; elle est également présente dans les structures sous-corticales, situées en profondeur. On en trouve notamment dans l'hippocampe qui joue un rôle particulier dans les processus mnésiques. Cette substance grise est constituée d'un très grand nombre de corps cellulaires des neurones et des cellules gliales.

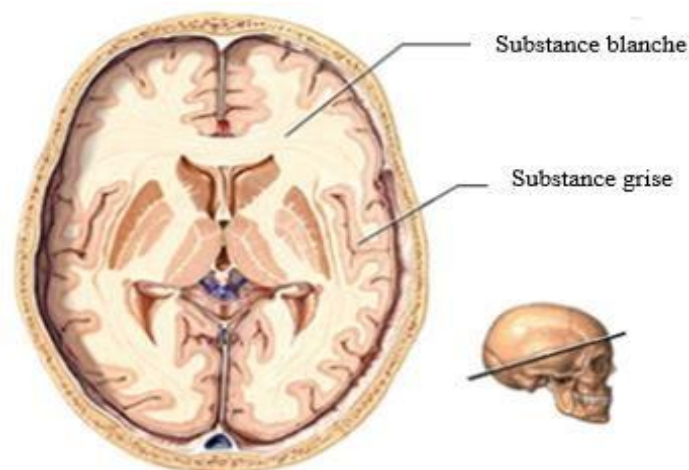


Figure 14 : Répartition de la substance blanche et de la substance grise dans le cerveau (58).

<sup>1</sup> Liquide cérébro-spinal : liquide biologique transparent situé entre la pie-mère et l'arachnoïde qu'approvisionne un support hydrostatique pour le cerveau et contribue à la régulation de l'environnement extracellulaire des cellules nerveuses.

<sup>2</sup> Myéline : couche graisseuse isolante autour de certaines fibres nerveuses du système nerveux central et périphérique.

Le cortex présente une couleur grisâtre, et un aspect « plissé ». Ces plis, ne sont pas uniformes et tracent des sillons (scissure de Sylvius, sillons de Rolando et perpendiculaire) qui divisent chaque hémisphère en différents lobes : frontal (antérieur), temporal (sur les côtés), pariétal (au-dessus) et occipital (postérieur) (Figure 15). Chaque lobe est impliqué dans différentes fonctions cérébrales.

Au-dessous de la couche du cortex, nous retrouvons différentes structures cérébrales, les structures sous-corticales incluant les ganglions de la base, l'hippocampe et l'amygdale. Ces structures sont notamment impliquées dans les activités motrices, les processus d'apprentissage, la mémoire et la régulation des émotions. Les différentes structures cérébrales, définies à partir des critères anatomiques ou fonctionnelles interagissent via la substance blanche, organisée en faisceaux de fibres (ou axones).

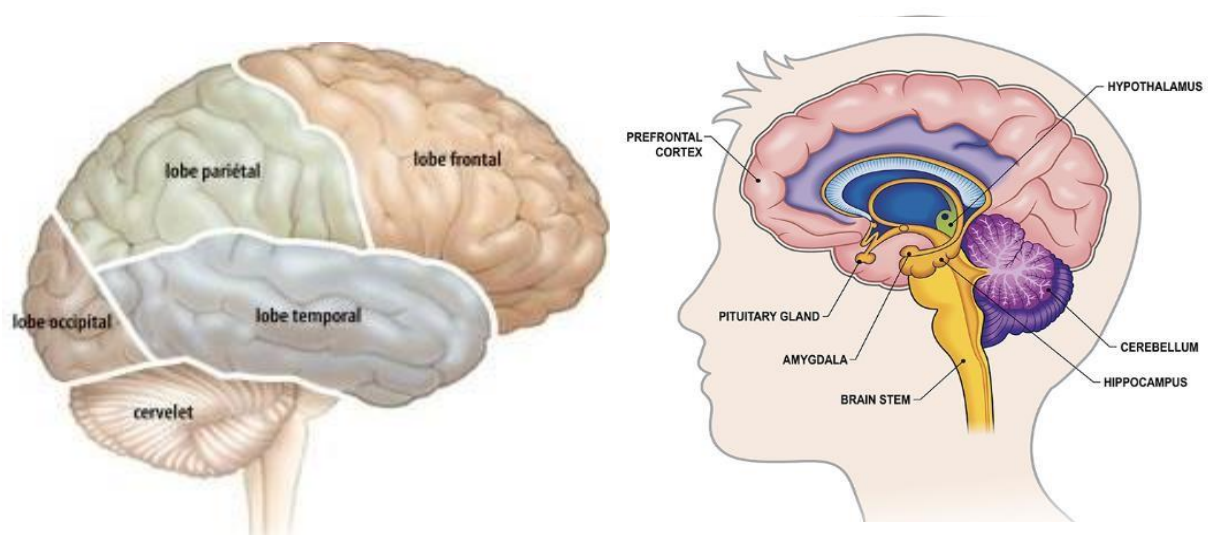


Figure 15 : Schémas simplifiés présentant les lobes cérébraux (59) et des structures sous-corticales (60).

### 1.3.2 Etude des structures cérébrales à partir de l'imagerie cérébrale

#### ***Généralités sur l'imagerie cérébrale***

L'imagerie cérébrale ou la neuro-imagerie désigne un ensemble de techniques d'imagerie médicale permettant d'observer la structure et le fonctionnement du cerveau. Ces techniques sont utilisées à la fois en clinique, pour aider notamment au diagnostic des maladies neurodégénératives et cérébrovasculaires, et en recherche, afin d'améliorer

notamment les connaissances sur les processus physiologiques et physiopathologiques dans le développement ou le vieillissement. Des paramètres structurels, tels que les volumes cérébraux ou les épaisseurs corticales ont été utilisés dans de nombreuses études pour analyser le développement cérébral ou les processus neurodégénératifs. Ils peuvent permettre de quantifier la perte neuronale. L'étude de la microstructure cérébrale, notamment de la substance blanche, s'avère être aussi intéressante, car des changements dans cette microstructure peuvent accompagner ou précéder des changements identifiés au niveau macro-structurel.

Le cerveau humain est caractérisé par une longue période de développement et de maturation ; ces processus de maturation cérébrale ne sont cependant pas complètement connus. Des tendances de modifications structurelles au niveau cérébral ont été retrouvées notamment à l'âge adulte dans des études précédentes (e.g. augmentation du volume de la substance blanche, amincissement cortical, augmentation de l'anisotropie fractionnelle et diminution de la diffusivité moyenne) (61–74). Des changements chez le sujet âgé (généralement à partir de la 6<sup>ème</sup> décennie) ont également été retrouvés dans certaines études, avec des altérations au niveau structurel, de la microstructure cérébrale ou de la connectivité entre les structures (61,62,65,69,70,72,75–78).

### ***Imagerie par résonance magnétique***

L'IRM constitue l'examen de référence pour l'évaluation des structures cérébrales, car il rend possible l'étude détaillée de la morphologie, topographie et l'évaluation fonctionnelle au niveau cérébral. C'est un examen non-invasif, présentant une haute résolution spatiale, et qui rend possible un découpage de l'image dans plusieurs directions de l'espace (79,80).

L'IRM utilise les propriétés des atomes d'hydrogène très présents dans l'organisme et dans le cerveau. Les protons d'hydrogène s'apparentent à des petits aimants, qui s'alignent en présence du champ magnétique intense appliqué lors de l'examen. Suite à l'emploi de ce

champ magnétique, les ondes de radiofréquence permettront de faire pivoter les protons d'hydrogène, qui vont émettre des signaux nécessaires à la construction de l'image.

Selon les séquences IRM utilisées (c'est-à-dire selon les impulsions du champ magnétique utilisées) il est possible d'obtenir des images ayant différents contrastes, permettant ainsi l'estimation des paramètres. La pondération en T1 rend ainsi possible l'estimation des volumes cérébraux, de l'épaisseur corticale et de la surface corticale. Cela permet l'étude des structures cérébrales au niveau global et dans des régions cérébrales. Par ailleurs, une analyse plus fine des structures peut être réalisée, avec des analyses voxel-à-voxel. Le voxel est l'unité de base du volume en imagerie 3D, équivalent du pixel en 2D. D'autres pondérations peuvent être appliquées, comme la pondération en T2, une séquence largement utilisée, qui permet l'identification et la quantification de lésions vasculaires telles que les hypersignaux de la substance blanche, les infarctus, les lacunes, dilatations des espaces périvasculaires et les microsaignements.

L'IRM de diffusion, explore encore un autre mécanisme, qui est l'étude des mouvements microscopiques des protons libres des noyaux d'hydrogène des molécules d'eau dans les tissus biologiques. Ces molécules sont en constant mouvement, nommé le mouvement brownien. Ce mouvement a été décrit de façon théorique par Albert Einstein. Il est caractérisé pour être aléatoire, irrégulier, et plus ou moins intense selon le type de tissu biologique (80). Cette diffusion des molécules d'eau peut être isotrope, dans toutes les directions de l'espace, ou anisotrope, de façon préférentielle dans une direction donnée. L'IRM de diffusion vise à évaluer le degré d'anisotropie des tissus, qui exprime l'organisation au niveau de leur microstructure.

Plusieurs indices ont été construits afin de caractériser la diffusion dans les tissus à partir d'une IRM de diffusion. Les paramètres qui ont été les plus utilisés dans l'étude de la microstructure cérébrale sont ceux obtenus en Imagerie par tenseur de diffusion (DTI), incluant l'anisotropie fractionnelle (AF) et la diffusivité moyenne (MD). Cependant, ce modèle de tenseur de diffusion présente certaines limites, car il fait l'hypothèse que la diffusion des

molécules suit une courbe gaussienne (ou normale), ce qui pourrait ne pas être le cas dans les tissus ayant une composition biologique hétérogène, comme le cerveau (notamment dans des régions de croisement de faisceaux nerveux). Ainsi, des modèles plus complexes ont été développés, comme le modèle *Neurite orientation dispersion and density imaging* (NODDI) et de nouveaux indices ont été proposés, qui seront détaillés plus loin (81).

Récemment, un nouveau paramètre, également basé sur le modèle de diffusion a été développé, le *peak width of skeletonized mean diffusivity* (PSMD) (82). Selon une étude multicentrique utilisant des données de différentes populations allant de 18 à 92 ans, ce marqueur aurait un comportement différent au cours de la vie, par rapport aux autres paramètres de diffusion. Contrairement à la MD, qui présente une courbe en U selon l'âge et à l'AF qui présente une courbe en U inversée selon l'âge, le PSMD semble augmenter de façon régulière dès 18 ans, avec une accélération de cette augmentation à partir de 60 ans. L'interprétation des auteurs est que ce paramètre pourrait représenter un marqueur précoce du vieillissement, augmentant progressivement tout au long de la vie (72).

L'analyse des IRM nécessite un pré-traitement des images pour lequel différents logiciels peuvent être utilisés. Il est ensuite possible soit d'analyser directement les images (via des analyses en *voxel-based morphometry* ou VBM), soit d'analyser des paramètres extraits de ces images (volumes, épaisseurs, paramètres de diffusion, ...) ; c'est ce 2<sup>ème</sup> type d'analyses, à partir des paramètres extraits des images, que nous avons réalisé dans cette thèse. Ces paramètres d'IRM cérébrale, que ce soit au niveau macro ou micro-structurel, peuvent être mesurés dans différentes régions du cerveau et il existe différents atlas anatomiques et découpages possibles, plus ou moins précis. Lors des études scientifiques, le choix des régions d'étude est défini en fonction de la question de recherche posée.

Malgré le fait que l'IRM constitue une technique d'imagerie fondamentale dans l'exploration du SNC, cet examen possède certaines limites, notamment le fait d'être un examen relativement long et qui nécessite d'un appareillage coûteux et encombrant.

## 1.4 Démence

La démence est un syndrome correspondant à un éventail de manifestations cliniques affectant notamment la mémoire et la capacité à réaliser des tâches quotidiennes, ayant un impact considérable sur le niveau de dépendance des individus.

Selon des estimations, le nombre de personnes vivant avec une démence au niveau mondial pourrait passer de 57 millions actuellement à 153 millions d'ici 2050 (83), ce qui entrainerait notamment un impact important sur les systèmes de santé. La prévalence de la démence augmente avec l'âge et les femmes sont plus touchées que les hommes (Figure 16).

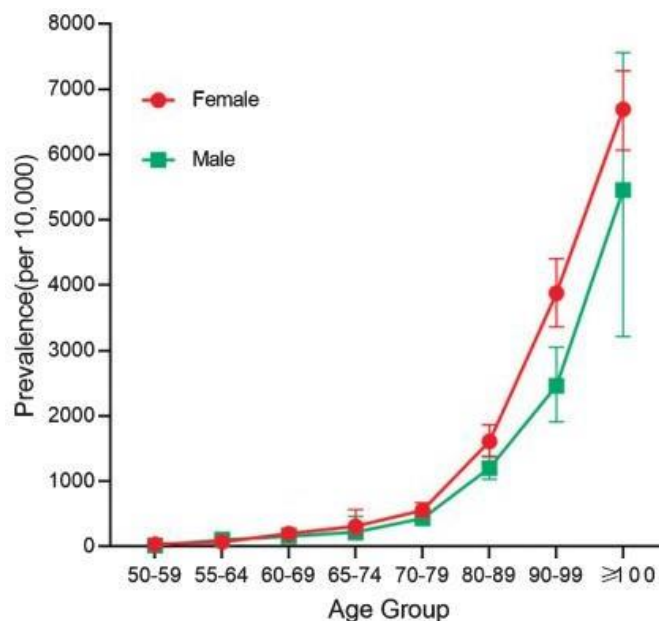


Figure 16 : Prévalence de la démence toutes causes par groupe d'âge selon le sexe (84).

Le coût économique de la démence au niveau mondial était estimé à 1,3 trillions de dollars en 2019, et ce chiffre pourrait atteindre 1,7 trillions d'ici 2050, selon l'un des derniers rapports de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (85).

Le syndrome démentiel est causé par différentes étiologies sous-jacentes (Figure 17). La maladie d'Alzheimer (MA) est l'étiologie la plus fréquente, suivie des démences vasculaires (84,86). Cependant, les frontières entre les différentes formes de démences ne sont pas strictes et les lésions cérébrales responsables d'un syndrome démentiel sont souvent mixtes.



Dementia subtype	Early, characteristic symptoms	Neuropathology	Proportion of dementia cases
<b>Alzheimer's disease (AD) *</b>	Impaired memory, apathy and depression Gradual onset	Cortical amyloid plaques and neurofibrillary tangles	50-75%
<b>Vascular dementia (VaD) *</b>	Similar to AD, but memory less affected, and mood fluctuations more prominent Physical frailty Stepwise onset	Cerebrovascular disease Single infarcts in critical regions, or more diffuse multi-infarct disease	20-30%
<b>Dementia with Lewy Bodies (DLB)</b>	Marked fluctuation in cognitive ability Visual hallucinations Parkinsonism (tremor and rigidity)	Cortical Lewy bodies (alpha-synuclein)	<5%
<b>Frontotemporal dementia (FTD)</b>	Personality changes Mood changes Disinhibition Language difficulties	No single pathology – damage limited to frontal and temporal lobes	5-10%

\* Post mortem studies suggest that many people with dementia have mixed Alzheimer's disease and vascular dementia pathology, and that this 'mixed dementia' is underdiagnosed

Figure 17 : Caractéristiques des formes de démence les plus prévalentes (86).

A ce jour, malgré de très récentes avancées avec de nouveaux traitements qui commencent à émerger, il n'y a pas de traitement curatif pour l'étiologie la plus fréquente de démence, la MA. Cependant, certains médicaments symptomatiques peuvent être prescrits par le clinicien pour tenter de ralentir les symptômes ou aider à la prise en charge des complications, notamment les troubles du comportement (87).

Les syndromes démentiels sont multifactoriels, avec certains facteurs de risque non-modifiables, tels que les facteurs génétiques, l'âge et le sexe, et des facteurs modifiables qui interagissent entre eux. Le rapport de 2020 de la commission du *Lancet* sur la prévention de la démence propose douze facteurs de risque modifiables sur lesquels il est possible d'agir pour éviter ou retarder, en théorie, la survenue de 40% des cas de démence (88). Ces facteurs modifiables sont : le diabète, l'hypertension, les traumatismes crâniens, le tabac, la pollution de l'air, l'obésité, l'activité physique, la dépression, la consommation excessive

d'alcool, les troubles de l'audition, les interactions sociales, et le niveau d'éducation (Figure 18).

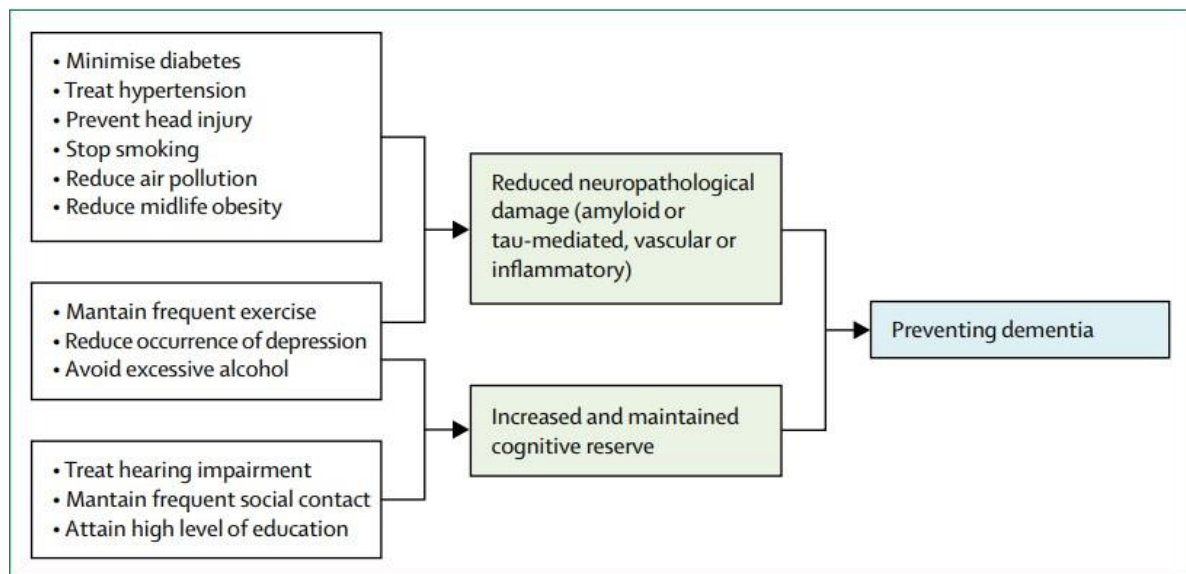


Figure 18 : Les potentiels facteurs de risque modifiables dans la prévention de la démence (88).

Le diagnostic clinique de démence est généralement basé sur les critères diagnostiques définis par le « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » (en anglais « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* », DSM). La version actuelle de ce manuel (DSM-V) a été proposée en 2013 (89). Cette version n'utilise plus le terme "démence" mais le terme "trouble neurocognitif majeur".

Selon les critères du DSM-V le trouble neurocognitif majeur est défini par un déclin dans un ou plusieurs domaines cognitifs (mémoire, fonctions exécutives, langage, ...). Ce déclin cognitif doit être significatif et interférer avec les activités quotidiennes ; il ne doit pas se produire uniquement dans le cadre d'un délirium et ne doit pas être mieux expliqué par un autre trouble mental.

Dans ce travail de thèse nous avons utilisé les critères de démence de la quatrième version du DSM (90), en vigueur au moment de la cohorte 3C. Une des différences entre le DSM-V et le DSM-IV est que dans le DSM-IV la présence de déficits cognitifs multiples, incluant obligatoirement un déficit de la mémoire, était requise pour définir une démence.

A ce jour, une imagerie cérébrale est recommandée de façon systématique en cas de suspicion de démence. Cependant, comme déjà souligné, ce type d'imagerie présente un coût relativement élevé. Ainsi, la recherche de nouveaux marqueurs de la démence est en constant développement, notamment des marqueurs sanguins ou rétinien (91).

Des altérations au niveau rétinien, évaluées à partir de plusieurs types d'imagerie, ont été retrouvées chez des personnes atteintes de démence (6,8–11). La démence étant une maladie se développant au long cours, le caractère non-invasif et le faible coût de l'imagerie rétinienne pourraient permettre une utilisation à grande échelle de ce type d'imagerie pour l'identification de personnes à risque, notamment lors de la phase asymptomatique, dans laquelle il pourrait y avoir une fragilité au niveau microvasculaire cérébral ou des atteintes au niveau de la microstructure cérébrale. L'imagerie rétinienne pourrait ainsi représenter un potentiel outil de prédiction de risque de démence complémentaire aux facteurs de risque classiques.

Dans cette thèse, nous avons examiné les liens entre des paramètres rétinien et la démence en utilisant des données de la cohorte 3C.

### **1.5 Les liens entre l'œil et le cerveau**

Une fois entrée dans l'œil, la lumière est captée par les photorécepteurs, ce qui déclenche une cascade de signaux neuronaux qui atteignent les cellules ganglionnaires et conséquemment leurs axones, qui vont cheminer sur la face interne de la rétine vers la papille pour former le nerf optique. Ces axones s'étendent jusqu'aux structures cérébrales, où les informations sont ensuite relayées via les voies visuelles vers les centres de traitement visuel supérieurs, ce qui nous permettra de percevoir les images (Figure 19).

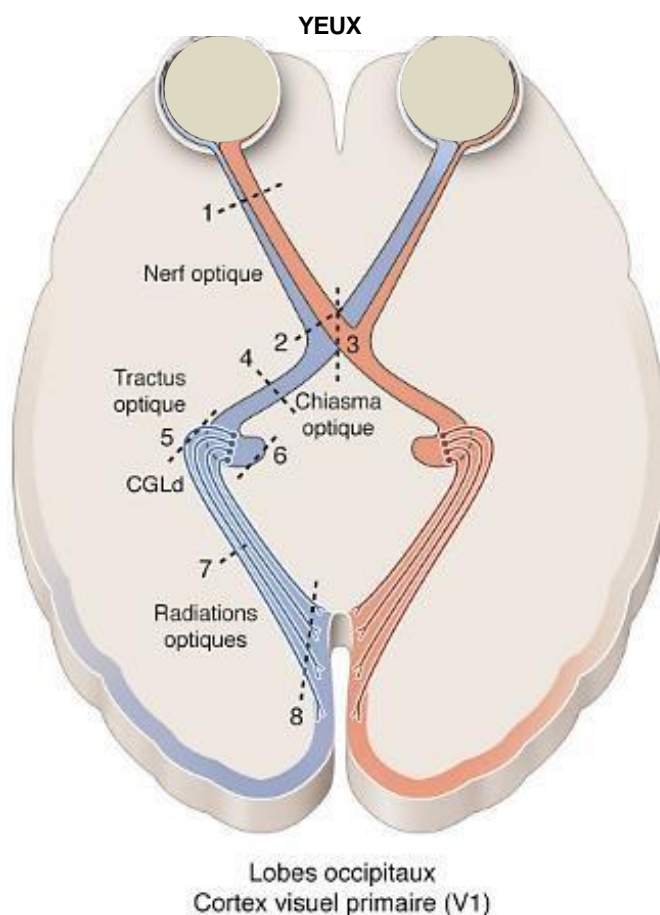


Figure 19 : Les voies visuelles primaires. Figure modifiée de (92).

En raison de l'origine embryologique commune entre la rétine et le cerveau, la rétine présente des similitudes anatomiques, physiologiques et immunitaires avec le cerveau, plus détaillées ci-dessous (1,2). Parmi les principales similarités anatomiques entre la rétine et le cerveau figure la présence des neurones spécialisés, tous deux composés d'un corps cellulaire, d'un axone et de dendrites. Les neurones rétiniens sont généralement excitables et communiquent également au travers des synapses médiées par des neurotransmetteurs (93). Par ailleurs, ils ont aussi une capacité limitée à se régénérer (1,94). Comme au niveau du SNC, toute lésion au niveau du nerf optique peut déclencher des processus de dégénérescence antérograde et rétrograde (1,94).

Au niveau des structures vasculaires, une première similarité est le diamètre des vaisseaux cérébraux et rétiniens, de l'ordre du micromètre (par exemple, le diamètre des capillaires est estimé à environ 6,5  $\mu\text{m}$  pour le cerveau (95) et de 5 à 10  $\mu\text{m}$  pour la rétine

(30) ; cependant, ces estimations peuvent varier selon les études. Une deuxième similitude est la présence de la barrière hémato-rétinienne, également protégée par des cellules neurales, présentant des composants structurels (jonctions serrées) et métaboliques (transport de substances) comparables à la barrière hémato-encéphalique (94,96) (Figure 20).

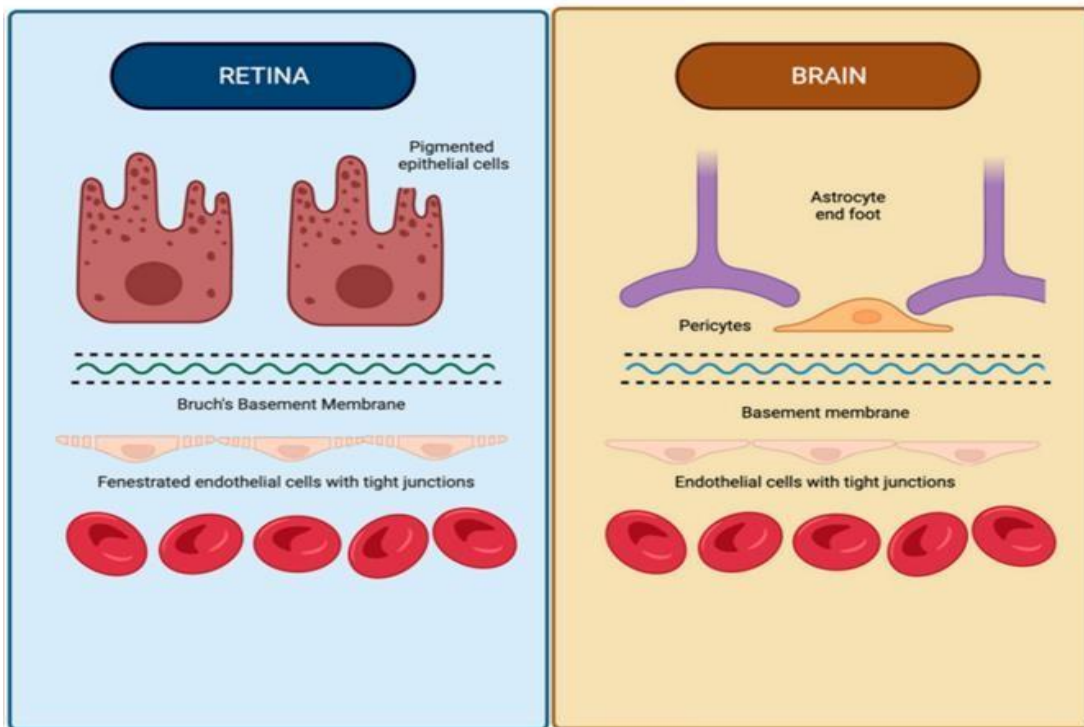


Figure 20 : Schéma simplifié des similarités anatomiques des barrières hémato-rétinienne et hématoencéphalique. Figure modifiée de Abbas et al (97)

Par ailleurs, le cerveau et la rétine sont caractérisés par leur besoin important en oxygène, qui a influencé le développement de leurs microvascularisations (96). Ces deux organes partagent des mécanismes similaires de contrôle de la résistance vasculaire face aux variations de la pression artérielle systémique, notamment les mécanismes d'autorégulation permettant le maintien d'une pression relativement constante. Ces mécanismes d'autorégulation sont propres aux microcirculations rétinienne et cérébrale. Les variations de la perfusion au niveau rétinien (et cérébral) sont liées aux variations de la pression systémique et des pressions locales (intraoculaire et intracrânienne) (Figure 21) (2).

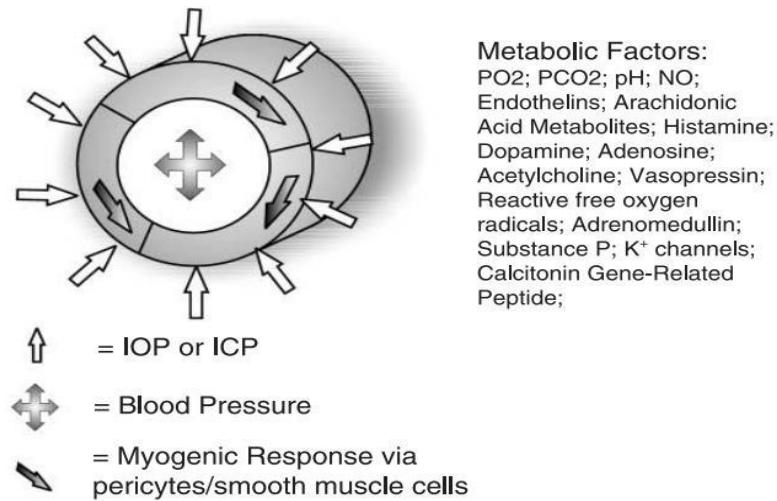


Figure 21 : Schéma des mécanismes d'autorégulation des microvascularisations rétinienne et cérébrale. IOP, pression intraoculaire ; ICP, pression intracrânienne ; NO, oxyde nitrique (2).

Parmi les similitudes immunitaires entre la rétine et le cerveau, nous pouvons mentionner la présence de membranes spécialisées (barrière hémato-rétinienne et barrière hémato-encéphalique) avec des mécanismes de perméabilité qui interviennent lors de la réponse immunitaire (96) ; la présence de nombreuses cytokines locales (1,94) ; l'humeur aqueuse, liquide physiologique ayant des propriétés nutritives et immunologiques, similaires à celles du LCS (1). Par ailleurs, des mécanismes de réponse inflammatoire similaires ont été observés dans le cadre des maladies ophtalmologiques et cérébrales, tels que l'augmentation de la pression intracrânienne et de la pression intraoculaire, constatée chez les patients atteints de méningite et d'uvéite (94).

Ainsi, en raison de ces similitudes, plusieurs travaux de recherche se sont intéressés aux liens entre les structures rétinienne et cérébrales, avec un modèle d'utilisation de la rétine comme une « fenêtre » pour visualiser les processus au niveau cérébral, à la fois dans le cadre de pathologies ou chez le sujet sain. En effet, la rétine se présente comme une structure d'accessibilité facile, comparée aux structures cérébrales. De plus, l'imagerie rétinienne a un faible coût, par rapport à l'imagerie cérébrale. Un autre avantage dans l'utilisation de la rétine comme un modèle pour étudier les structures cérébrales est l'organisation rétinienne.

Les altérations au niveau rétinien se manifestent généralement par une distorsion dans cette organisation (notamment au niveau des couches) et sont facilement détectables via l'imagerie rétinienne. Par ailleurs, le fait que le nerf optique soit constitué d'un réseau continu d'axones qui ne sont pas interrompus par des interneurones, rend l'analyse de sa structure importante dans les études de régénération. Enfin, l'accessibilité des structures rétinienne pourrait faciliter l'étude des mécanismes physiopathologiques dans le cadre des maladies neurodégénératives et dans le développement pharmacologique concernant ces maladies (1).

Comme déjà mentionné, des altérations au niveau rétinien ont été retrouvées par des études antérieures, en lien avec l'imagerie cérébrale et avec la démence. De nombreux cas de démence sont le résultat à la fois d'altérations sur le plan vasculaire, notamment au niveau microvasculaire cérébral, et des processus neurodégénératifs (88,91). L'hypothèse soulevée par plusieurs études antérieures est que ces altérations au niveau rétinien pourraient être le reflet d'un ensemble de lésions au niveau cérébral, la maladie des petits vaisseaux cérébraux, qui pourrait précéder les manifestations cliniques. En outre, des altérations des paramètres quantitatifs rétinien pourraient précéder les altérations au niveau des paramètres qualitatifs, tels que les signes de rétinopathie (Figure 22).

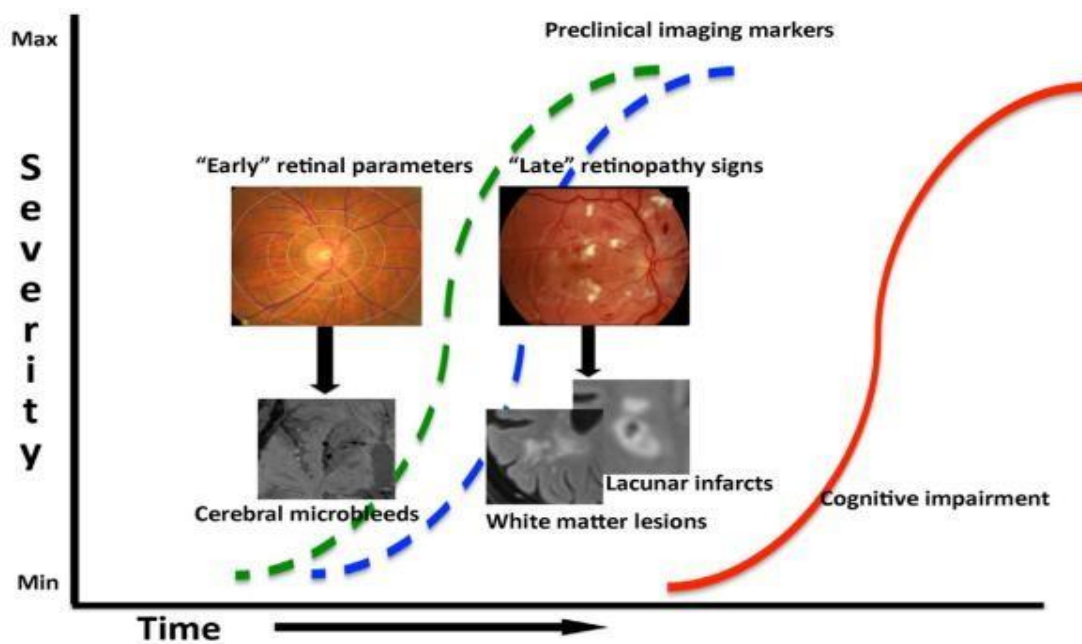


Figure 22 : Modèle utilisant les paramètres quantitatifs rétinien. Photographies du fond d'œil avec des paramètres de l'architecture du réseau rétinien obtenus avec le logiciel SIVA (98)

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux liens potentiels entre différents paramètres rétiens, que ce soit au niveau des couches rétiennes ou des paramètres vasculaires, en lien avec la démence.

## **1.6 Etudes évaluant les liens rétine-cerveau**

### **1.6.1 Couches rétiennes mesurées via l'OCT et cerveau**

Des travaux de recherche se sont intéressés aux liens rétine-cerveau à partir de l'analyse des couches rétiennes via l'OCT et de l'IRM cérébrale ou en lien avec la démence (Tableau 1) ; leur objectif étant de comprendre si ces couches rétiennes pouvaient refléter les processus de neurodégénérescence au niveau cérébral.

#### ***Couches rétiennes et Imagerie cérébrale***

De façon générale, un amincissement des couches rétiennes semblait associé à une réduction des volumes cérébraux et à des altérations au niveau de la microstructure de la substance blanche dans la plupart des travaux antérieurs (Tableau 1). Ces travaux ont principalement étudié les couches nerveuses rétiennes (GCL, ppRNFL et IPL). La plupart d'entre eux ont été réalisés chez des personnes âgées (99–105), ou plus récemment chez des personnes de plus de 30 ans (19,106–108). Très peu d'études ont analysé les liens entre couches rétiennes et imagerie cérébrale chez les jeunes adultes en bonne santé, ce qui pourrait permettre de comprendre si les couches pourraient refléter les structures cérébrales en amont des processus de neurodégénérescence. Les rares études l'ayant fait incluaient un maximum de 20 participants jeunes (de moins de 30 ans) parmi des sujets plus âgés, ce qui empêchait toute analyse spécifique dans cette population (109,110). La plupart de ces études avait un design transversal, avec une analyse longitudinale ayant un petit échantillon (N = 28) et un court suivi (12 mois) (100).

Les volumes cérébraux étaient le paramètre d'IRM structurelle le plus étudié. Chez les participants de l'*Epidemiology of Dementia in Singapore Study* (N = 164), un



amincissement de la ppRNFL et de la GC-IPL était associé à une réduction des volumes cérébraux globaux (blanc et gris) et de substance grise dans le lobe temporal (pour la GC-IPL) et dans le lobe occipital (pour la GC-IPL et ppRNFL) (104). Chez les participants du *Cognitive Training Program* (N = 80), en Chine, une ppRNFL plus épaisse était associée à des volumes cérébraux augmentés dans les lobes temporaux médians et occipitaux (99). Une seconde étude incluant également des participants de ce programme a retrouvé qu'un amincissement de la ppRNFL était associé à un volume réduit dans le *central cingulated cortex* (100). Dans une autre étude, menée aux États-Unis (N = 79), un amincissement de la ppRNFL était également associé à une atrophie dans le lobe temporal médian (105). En outre, dans un échantillon de sujets non déments de la cohorte en population générale française 3C-Bordeaux (N = 104), une ppRNFL plus épaisse était associée à une augmentation du volume hippocampique (101). Finalement, dans un échantillon plus large composée des personnes âgées de la cohorte populationnelle *Rotterdam study* (N = 2 000), un amincissement des couches rétinienne nerveuses était associé à des volumes globaux de substance blanche et grise plus faibles, dans différents lobes cérébraux et dans l'hippocampe, avec des associations plus fortes dans le lobe occipital (103). Des résultats similaires ont été obtenus au sein de cette même population lors d'une seconde analyse, voxel-à-voxel faisant ressortir notamment les régions cérébrales appartenant au cortex visuel (102).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans les études récentes en population générale incluant des personnes de plus de 30 ans. Dans la *Maastricht study* (N = 4 697), des couches internes rétinienne moins épaisses (ppRNFL, GCL et IPL) étaient associées à une réduction des volumes cérébraux globaux et dans des régions impliquées dans la MA (106). Dans un échantillon de 2 131 adultes de l'*UK Biobank*, un amincissement de différentes couches maculaires était associé à des volumes cérébraux plus faibles globalement et dans les lobes occipitaux, frontaux et l'hippocampe (108). Dans l'étude allemande *Rhineland Study* (N = 2 872), des couches rétinienne nerveuses et des couches externes plus épaisses ont été associées à des volumes cérébraux augmentés globalement, dans le lobe occipital et

l'hippocampe (107). Par ailleurs, dans l'étude *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* (N = 863), en Nouvelle-Zélande, un amincissement de la ppRNFL et de la GC-IPL était associé à des volumes sous corticaux réduits, mais également à une surface corticale plus faible et un amincissement cortical (pour la GC-IPL) (19).

Peu de données sont disponibles sur l'étude des liens entre les couches rétinienne et la microstructure cérébrale de la substance blanche. Dans la cohorte 3C-Bordeaux et la *Rhineland Study*, des couches rétinienne plus épaisses étaient associées à une meilleure intégrité de la substance blanche (AF plus élevée dans les deux cohortes et MD plus faible dans la cohorte française). Dans la cohorte 3C-Bordeaux, ces associations ont été retrouvées avec la ppRNFL dans une région du cortex visuel et dans une région fréquemment atteinte dans la MA (101). Dans la *Rhineland Study* ces associations étaient retrouvées pour des couches rétinienne internes globalement, pour l'ensemble du cerveau, et dans une région liée au système visuel (107). Enfin, dans la *Rotterdam study*, un amincissement des couches nerveuses a été associé à une microstructure de la substance blanche altérée (AF plus faible et MD plus élevée) globalement (103) et dans les voies visuelles (102).

### ***Couches rétinienne et démence***

De façon générale les études antérieures retrouvent le plus souvent un amincissement des couches rétinienne en lien avec la démence ou la MA. Dans une première étude incluant des patients provenant de cliniques mémoire/démence et des témoins du *Singapore Epidemiology of Eye Disease program*, un amincissement de la GC-IPL et de la ppRNFL était retrouvé chez les cas de MA (N = 100) par rapport aux témoins (N = 123), lors des analyses ajustées (111). Aucune différence n'a cependant été retrouvée entre l'épaisseur de couches maculaires (maculaire totale, GCL et mRNFL) dans une deuxième étude cas-témoins incluant des patients d'une clinique mémoire en Espagne (112). Dans d'autres études, incluant moins de participants, ou utilisant d'autres techniques OCT que l'OCT-SD, notamment dans une revue systématique, un amincissement des couches rétinienne a également été identifié chez les cas de démence (11,113–115).

En population, dans une étude transversale japonaise, l'*Hisayama Study* (N = 1 078, avec 61 cas de démence), une GC-IPL plus mince était associée à la présence de démence toutes causes et de MA. Aucune association n'a été mise en évidence pour la ppRNFL (116). Cependant, dans une analyse longitudinale de la *Rotterdam study* incluant plus de 3 000 participants, un amincissement de la ppRNFL (mais pas de la GC-IPL) était associé à un risque accru de démence incidente au cours de 4,5 ans de suivi (117). Récemment, une méta-analyse incluant des participants de quatre études prospectives (l'*UK Biobank*, la *Tromsø Study*, la *Maastricht Study* et la cohorte *3C-Aliénor*) à laquelle nous avons collaboré, a examiné les liens entre des couches maculaires (GC-IPL et mRNFL) et la démence (sur une population de 68 868 participants, avec 1 087 cas de démence). Un amincissement de la mRNFL à l'inclusion (mais pas de la GC-IPL) était associé à un risque augmenté de démence toutes causes et de MA (118).

Tableau 1 : Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne évaluées via l'OCT et cerveau

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen $\pm$ ET	Design	Couches rétinienne	Paramètres d'IRM cérébrale	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes incluant des jeunes</b>						
Mejia-Vergara et al. 2021, Etats-Unis (110)	20	55%, 50,5 $\pm$ 14,1 ans	Transversal	- ppRNFL - GC-IPL	Volumes cérébraux - total - régions (pericalcarine, entorhinal, cervelet)	Un épaissement de la ppRNFL associé à une augmentation du volume du pericalcarine
Jorge et al. 2020, Portugal (109)	56	50%, 47,0 $\pm$ 16,9 ans	Transversal	- maculaire totale - mRNFL - GCL - IPL - INL - OPL - ONL - IS/OS - OS - OSP - RPE	Épaisseur corticale (V1-BA17)	Un amincissement maculaire associé à un amincissement cortical de la région V1-BA17
<b>Etudes menées en population générale</b>						
van der Heide et al, 2023, Pays-Bas (106)	4697	52,0%, 59,3 $\pm$ 8,7 ans	Transversal	- ppRNFL - mRNFL - GCL - IPL	Volumes cérébraux - total - SB - SG - régions (hippocampe, thalamus, cingulate, corpus callosum, cerebellum, uncinata fasciculus)	Un amincissement de la ppRNFL, de la GCL et de l'IPL associé à une réduction des volumes : - de substance blanche (global) - dans des régions impliquées dans la MA  Un amincissement de la GCL et de l'IPL associé à une réduction du volume de substance grise

Tableau 1 : Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne évaluées via l'OCT et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Couches rétinienne	Paramètres d'IRM Cérébrale	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale</b>						
Barrett-Young et al. 2023, Nouvelle-Zélande (19)	863	49,9% (ppRNFL) 50,1% (GC-IPL), 45 ans*	Transversal	- ppRNFL - GC-IPL	Volumes cérébraux de SG dans 10 régions sous corticales  <i>Parcel-wise</i> analyses aussi menées dans les régions	Un amincissement de la ppRNFL et de la GC-IPL associé à : - une surface corticale réduite - des volumes sous corticaux réduits dans différentes régions cérébrales  Un amincissement de la GC-IPL associé à : - une épaisseur corticale réduite - un volume des HSB augmenté
Mauschitz et al. 2022, Allemagne (107)	2872	57,4%, 53,8 ± 13,2 ans	Transversal	- ppRNFL - mRNFL - GCL - IPL - INL - OPL - ONL - RPE - BMO-MRW	Volumes cérébraux - SB - SG - lobe occipital (SB et SG) - hippocampe  IRM-DTI - AF (globale, <i>optic radiation</i> )	Un épaissement des couches, surtout de la ppRNFL, et des couches maculaires (mRNFL, GCL et IPL), associé à : - des volumes cérébraux augmentés (global, lobe occipital et hippocampe) - une AF augmentée (globale, <i>optic radiation</i> )
Chua et al. 2021, Royaume-Uni (108)	2131	50,9%, 54,6 ± 7,4 ans	Transversal	- maculaire totale - mRNFL - GC-IPL - GCC (GC-IPL + mRNFL)	Volumes cérébraux - total - SB - SG - lobes frontal, temporal et occipital - Hippocampe	Un amincissement de l'épaisseur des couches associé à des volumes cérébraux réduits : - de l'épaisseur maculaire (totale, GC-IPL, GCC) et les volumes total, de SB, de SG et dans le lobe occipital - du GCC et le volume dans le lobe frontal - du GCC et de l'épaisseur maculaire totale et le volume dans l'hippocampe
Shi et al. 2020, Chine (99)	80	52%, 68 ± 5,3 ans	Transversal	- ppRNFL*  *globale et par quadrants	Volumes cérébraux - lobes temporal médian et occipital	Un épaissement de la ppRNFL globale associé à des volumes cérébraux augmentés (lobes temporal médian et occipital)

Tableau 1 : Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne évaluées via l'OCT et cerveau (SUITE)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Couches rétinienne	Paramètres d'IRM cérébrale	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale</b>						
Shi et al. 2020, Chine (100)	28	50%, 72,2 ± 4,0 ans	Longitudinal (12 mois)	- ppRNFL* *globale et par quadrants	Volumes cérébraux - SB, SG, HSB - régions (middle posterior cingulate cortex, anterior cingulate cortex, central cingulate cortex, total cingulate cortex)	Un amincissement de la ppRNFL globale associé à un volume réduit dans le <i>central cingulate cortex</i>
Méndez-Gómez et al. 2018, France (101)	104	56,7%, 80,8 ± 3,9 ans	Transversal	- ppRNFL	Volumes cérébraux - SB - SG - parenchyme - hippocampe  IRM-DTI - AF - AD - RD - MD	Un épaissement de la ppRNFL associé à un volume cérébral augmenté : - du <i>posterior thalamic radiation</i> - du <i>cingulum</i>
Mutlu et al. 2018, Pays-Bas (102)	2235	55%, 67,3 ± 9,7 ans	Transversal	- ppRNFL - GCL	IRM-DTI - AF - MD  Analyse voxel-à-voxel	Un amincissement de la ppRNFL et GCL associé à : - une densité de SG réduite (cortex visuel) - à des altérations de la microstructure de la SB dans le cortex visuel (AF réduite et MD augmentée)

Tableau 1 : Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne évaluées via l'OCT et cerveau (SUITE)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen $\pm$ ET	Design	Couches rétinienne	Paramètres d'IRM cérébrale	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale</b>						
Mutlu et al. 2017, Pays-Bas (103)	2124	56%, 67,0 $\pm$ 9,8 Ans	Transversal	- ppRNFL - GCL - IPL	Volumes cérébraux - total - SB - SG - hippocampe - lobes temporale, pariétale, occipital et frontal  IRM-DTI - AF - MD  Lésions focales - microsaignements - infarctus	Un amincissement de toutes les couches et des volumes cérébraux réduits dans différents lobes et dans l'hippocampe. Plus fortes associations dans le lobe occipital  Un amincissement de la ppRNFL et de la GCL associé à des altérations de la microstructure de la SB (AF réduite et MD augmentée)  Aucune association avec les lésions focales
Ong et al. 2015, Chine (104)	164	57,3%, 69,0 $\pm$ 6,5 Ans	Transversal	- ppRNFL - GC IPL	Volumes cérébraux - lobes frontal, pariétal, temporal, occipital et central	Un amincissement des couches associé à une réduction des volumes cérébraux de SG : - globaux et dans le lobe temporal (GC-IPL) - dans le lobe occipital (ppRNFL et GC-IPL)  Aucune association avec les volumes de SB
<b>Etudes menées en population clinique</b>						
Casaleto et al. 2017, Etats Unis (105)	79	54,5%, 76,0 $\pm$ 5,5 Ans	Transversal	- ppRNFL	Volumes cérébraux - lobe temporal médian	Un amincissement de la ppRNFL associé à un volume réduit dans le lobe temporal médian

Tableau 1 : Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne évaluées via l'OCT et cerveau (SUITE)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Couches rétinienne	Paramètres d'IRM cérébrale	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne et démence</b>						
<b>Etudes menées en population générale</b>						
van der Heide et al, 2023, Pays-Bas (118)	68868 (1087 cas)	47,0%, 58,1 ± 8,8 ans	Méta-analyse suivi médian : 11,3 ans	- GC-IPL - mRNFL	-	Un amincissement de la mRNFL à l'inclusion associé à un risque de démence : - toutes causes (HR : 1,10 ; IC95% : 1,02 to 1,17) - MA (HR : 1,11 ; IC95% : 1,001 to 1,23)
Ueda et al, 2022, Japan (116)	1078 (61 cas)	58,5%, 74,0 ± 6,5 ans	Transversal	- ppRNFL - GC-IPL	-	Aucune association retrouvée avec la GC-IPL Un amincissement de la GC-IPL et la présence de démence : - toutes causes (OR : 1,62 ; IC95% : 1,30 ; 2,01) - MA (OR : 1,54 ; IC95% : 1,22 ; 1,94)
Mutlu et al, 2018, Pays-Bas (117)	3289 (ppRNFL)  2998 (GC-IPL)	57,0%, 68,9 ± 9,9 ans (ppRNFL)  59,9%, 68,2 ± 9,9 ans (GC-IPL)	Longitudinal suivi moyen : 4,5 ans	- ppRNFL - GC-IPL	-	Aucune association avec la ppRNFL Un amincissement de la ppRNFL associé à un risque de démence : - toutes causes (HR : 1,44 ; IC95% : 1,19 ; 1,75) - MA (HR : 1,43 ; IC95% : 1,15 ; 1,78)  Aucune association retrouvée avec la GC-IPL
<b>Etudes menées en population clinique</b>						
Sanchez et al, 2020, Espagne (112)	516 MCI/MA probable 414  témoins	67,8% 73,1 ± 10,2 ans	Transversal	- maculaire (totale) - GCL - mRNFL	-	Pas de différence entre l'épaisseur des couches entre les personnes atteintes de la MA et témoins, dans les analyses ajustées



Tableau 1 : Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne évaluées via l'OCT et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Couches rétinienne	Paramètres d'IRM Cérébrale	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre couches rétinienne et démence</b>						
<b>Etudes menées en population clinique</b>						
Cheung et al. 2015, Singapour (111)	141 MA/MCI 123 témoins	57,0%, 73,5 ± 6,2 (MA)  56,0%, 65,7 ± 3,8 (témoins)	Transversal	- ppRNFL - GC-IPL	-	Un amincissement chez les cas de MA par rapport aux témoins, dans les analyses ajustées :  - de la GC-IPL globale et par quadrant (différences allant de -3,42 µm jusqu'à -4,99 µm, p < 0,05)  - de la ppRNFL (quadrant supérieur) : -6,04 µm, p = 0,04
Thomson et al, 2015 (11)	523 MA 606 témoins (17 études)	Non reporté	Méta-analyse	- ppRNFL	-	- Un amincissement de la ppRNFL était observé chez les cas de MA (différence moyenne pondérée = 12,44, IC95% : 216.64 ; 28.25, p < 0,0001)

Abréviations : AD, diffusivité axiale ; AF, anisotropie fractionnelle ; BMO-MRW, *Bruch's membrane opening–minimum rim width* ; DTI, imagerie par tenseur de diffusion ; ET, écart-type ; GCC, complexe ganglionnaire maculaire ; GC-IPL, couche des cellules ganglionnaires-plexiforme interne ; GCL, couche des cellules ganglionnaires ; HR, *hazard ratio* ; HSB, hypersignaux de la substance blanche ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; INL, couche nucléaire interne ; IPL, couche plexiforme interne ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; IS/OS, *inner segment/outer segment junction* ; MA, maladie d'Alzheimer ; MCI, *mild cognitive impairment* ; MD, diffusivité moyenne ; mRNFL, couche des fibres nerveuses au niveau maculaire ; ONL, couche nucléaire externe ; OPL, couche plexiforme externe ; OR, *odds ratio* ; OS, *outer segment junction* ; OSP, segments externes des photorécepteurs ; ppRNFL, couche des fibres nerveuses au niveau péripapillaire ; RD, diffusivité radiale ; RPE, couche épithélium pigmentaire ; SB, substance blanche ; SG, substance grise ; V1-BA17, cortex visuel primaire.

### **1.6.2 Microvascularisation rétinienne et cerveau**

Des altérations vasculaires rétiniennes évaluées par une photographie du fond d'œil ont été associées à des altérations à l'IRM cérébrale ou en lien avec la démence (Tableau 2).

#### ***Microvascularisation rétinienne et IRM cérébrale***

La plupart des études antérieures en population générale étaient transversales. Les signes de rétinopathie et les calibres des vaisseaux étaient les paramètres les plus étudiés, avec peu d'analyses des paramètres géométriques rétiniens tels que la tortuosité des vaisseaux ou la complexité du réseau vasculaire (dimension fractale).

A ce jour, très peu d'études ont évalué les liens entre des paramètres rétiniens utilisant des technologies d'imagerie rétinienne récentes comme l'OCT-A, et à notre connaissance aucune n'a utilisé l'OA. Dans les quelques études antérieures, une réduction de la densité microvasculaire et/ou de la perfusion était associée à des altérations au niveau de la microstructure cérébrale (e.g. MD plus élevée et AF plus faible) et à des altérations cérébrales caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux cérébraux (e.g. une augmentation des hypersignaux de la substance blanche, des espaces périvasculaires, des lacunes et des microsaignements) (119–124). Cependant, ces études étaient transversales, la plupart avaient un petit échantillon (moins de 100 personnes), et aucune n'a été réalisée en population générale, ces études incluant plutôt des sujets ayant des altérations à l'IRM cérébrale.

En ce qui concerne les études évaluant les paramètres vasculaires à l'aide du fond d'œil, quelques études ont mis en évidence des associations avec l'atrophie cérébrale. Dans la cohorte *Atherosclerosis Risk in Communities study*, menée aux Etats-Unis, la présence des signes de rétinopathie était associée à l'atrophie cérébrale dans une analyse transversale (N = 1 684) (125) et ultérieurement dans une analyse longitudinale (N = 810) (126). Dans la *Rotterdam Study* (N = 1 065), une augmentation du calibre des veinules était associée (borderline) à une réduction du volume de substance blanche (127).

D'autres études ont évalué des liens entre les paramètres vasculaires rétiniens au fond d'œil et des lésions vasculaires cérébrales. Dans la *Cardiovascular Health Study*, à partir d'analyses transversales et longitudinales de 1 717 personnes âgées de plus de 65 ans, une association a été retrouvée entre la présence d'un croisement artérioveineux et d'une réduction du ratio artério-veineux (AVR) au niveau rétinien et la présence d'infarctus et d'hypersignaux de la substance blanche (128).

Plusieurs travaux de recherche se sont basés sur les données de la cohorte américaine *Atherosclerosis Risk in Communities study*. La présence des différents signes de rétinopathie a été constamment associée à des altérations à l'IRM cérébrale (hypersignaux de la substance blanche, lacunes et infarctus) dans cette cohorte, à la fois lors des analyses transversales et longitudinales (125,126,129–132). Cependant, en ce qui concerne les calibres rétiniens, aucune association significative n'a été retrouvée dans une étude longitudinale de cette cohorte (N = 830) (129) et une réduction de l'AVR était associée à la présence d'infarctus cérébraux de façon transversale, mais uniquement chez les personnes atteintes d'hypertension (N = 1 684) (131). La présence des signes de rétinopathie était également associée aux microsaignements cérébraux dans la cohorte *Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study* lors des analyses transversales et longitudinales (133,134).

Des analyses réalisées au sein de la *Rotterdam study* ont trouvé des associations significatives avec les calibres rétiniens (127,135–137). Dans une étude transversale (N = 2 436), une réduction du calibre des artérioles et une augmentation du calibre des veinules étaient associées à une microstructure de la substance blanche altérée (AF réduite et MD augmentée), et à une augmentation des hypersignaux de la substance blanche (pour le calibre des artérioles) (136). Dans une autre analyse transversale dans la *Rotterdam study*, une réduction du calibre des artérioles était également associée à une augmentation des espaces périvasculaires (N = 704) (135). Par ailleurs, une augmentation du calibre des veinules était associée à la progression des hypersignaux de la substance blanche et aux lacunes incidentes dans cette même cohorte (N = 490) (137).

Quelques études transversales ont examiné des paramètres géométriques rétiens, au-delà de l'analyse des calibres. Dans la cohorte *Lothian Birth Cohort 1936*, au Royaume-Uni, une réduction du calibre des artérioles, mais également une réduction de la dimension fractale des artérioles et des veinules était associée à l'augmentation des espaces périvasculaires (N = 381) (138). Des analyses postérieures dans cette cohorte (N = 603) ont également mis en évidence une association entre une réduction de la dimension fractale des artérioles et une augmentation des hypersignaux de la substance blanche (139). La dimension fractale des artérioles était également associée à des altérations à l'IRM dans l'étude *Epidemiology of Dementia in Singapore Study*. Une réduction de ce paramètre, ainsi qu'une augmentation du calibre des veinules, et une augmentation de la tortuosité des artérioles étaient associées aux microsaignements cérébraux ; ces associations étaient indépendantes des facteurs de risque cardiovasculaires (98).

Enfin, dans l'étude multiethnique *Southall and Brent REvisited* (N = 1 185), une réduction du calibre des artérioles et une augmentation de la tortuosité des veinules étaient associées à plus d'hypersignaux de la substance blanche (140).

### ***Microvascularisation rétinienne et démence***

Plusieurs travaux se sont intéressés à la relation entre la microvascularisation rétinienne, évaluées à partir de plusieurs examens et la démence. Des altérations rétiennes ont été identifiées comme ayant un potentiel lien avec la démence. Comme pour l'imagerie cérébrale, peu d'études ont évalué des structures vasculaires rétiennes avec l'OCT-A, avec des petits effectifs (8) et à notre connaissance aucune étude n'a utilisé l'OA en lien avec la démence.

Les signes de rétinopathie et les calibres des vaisseaux rétiens ont été les paramètres les plus fréquemment étudiés. La présence de signes de rétinopathie était associée à la démence dans quelques études employant des analyses transversales (141–143) et longitudinales (144), avec une association significative identifiée uniquement lors de l'analyse transversale dans la *Rotterdam study* (143).

Les relations avec les paramètres vasculaires quantitatifs rétiniens sont moins claires. Une réduction du calibre des artérioles était associée à la démence dans des études transversales (145) et longitudinales (44,144). Dans une étude longitudinale de la *Rotterdam study*, une augmentation du calibre des veinules était associée à un risque plus élevé de démence (toutes causes et vasculaire) (146). Néanmoins, dans certaines analyses transversales, une réduction du calibre des veinules était associée à la MA (145,147). Quelques études n'ont pas mis en évidence des associations entre les calibres des vaisseaux et la démence (142,148).

Peu d'études, et employant des analyses transversales, ont examiné la relation entre les caractéristiques quantitatives du réseau vasculaire rétinien tels que la tortuosité des vaisseaux et la dimension fractale et la démence. Une réduction de la complexité/arborescence du réseau vasculaire rétinien (dimension fractale) était associée à la MA (145,147,148). Les résultats pour la tortuosité sont moins concluants, avec à la fois une réduction (145,148) et une augmentation (147) étant associées à la MA dans quelques travaux précédents.

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale : microvascularisation rétinienne et volumes cérébraux/atrophie cérébrale</b>						
Ikram et al. 2013, Pays-Bas (127)	1065	51,0%, 67,5 ans	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules	Volumes cérébraux - total - SB - SG	Une augmentation du calibre des veinules était associée (borderline) à une réduction du volume de SB ( $\beta$ : 0,07 ; IC95% : -0,14 ; 0,00)
Kawasaki et al. 2010, Etats-Unis (126)	810	Non reporté	Longitudinal suivi médian : 10,5 ans	- rétinopathie (global) - microanévrismes - hémorragies - exsudats - croisement AV - rétrécissements artériel focal	- scores d'atrophie dans le sulci et ventricules	Rétinopathie (global) et augmentation de l'atrophie des ventricules (OR : 2,03 ; IC95% : 1,02 ; 4,42)
Wong et al. 2003, Etats-Unis (125)	1684	51-72 ans* *reporté selon scores d'atrophie	Transversal	- rétinopathie (global) - microanévrismes - hémorragies - exsudat - croisement AV - rétrécissements artériel focal et généralisé	- scores d'atrophie dans le sulci et ventricules	Rétinopathie (global) et atrophie : - sulci (OR : 1,9 ; IC95% : 1,2 ; 3,0) - ventricules (OR : 1,5 ; IC95% : 1,0 ; 2,3)
<b>Etudes menées en population générale : microvascularisation rétinienne et lésions focales ou altérations de la microstructure de la substance blanche</b>						
Ballerini et al. 2020, Royaume-Uni (138)	381	48,8%, 72,4 ± 0,7 ans	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules - AVR  Géométriques : - DFa - DFv	- EPV	Réduction du calibre des artérioles (œil gauche) et augmentation des EPVs ( $\beta$ : -0,17 ; $p < 0,001$ ). Aucune association avec le calibre des veinules  Réduction de la DFa (œil gauche) et de la DFv (œil gauche) et augmentation des EPVs (DFa $\beta$ : -0,14 ; DFv $\beta$ : -0,14 ; $p < 0,01$ )

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen (ET)	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale : microvascularisation rétinienne et lésions focales ou altérations de la microstructure de la substance blanche</b>						
McGrory et al. 2019, Royaume-Uni (139)	603	50,0%, 72.5 ± 0.7 ans	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules - AVR	- lacunes - HSB	Réduction de la DFa et : - HSB (% volume cérébral) ( $\beta$ : -0,20 ; p<0,001) - Fazekas (periventriculaires) ( $\beta$ : -0,16 ; p<0,001)
				7 géométriques dont : - DFa - DFv - TORTa - TORTv		*analyses supplémentaires chez des sujets ayant eu un accident vasculaire cérébral ischémique récent
Qiu et al. 2018, Islande (134)	2502	58,6%, 74,6 ± 4,7 ans	Longitudinal suivi moyen : 5,2 ans	- rétinopathie (global) - croisement AV - rétrécissement artériel	- microsaignements	Personnes ayant $\geq 2$ signes de rétinopathie/aucun et microsaignements : - globaux (OR : 1,76 ; IC95%: 1,16 ; 2,69) - profonds (OR : 3,00 ; IC95%: 1,73 ; 5,20)
Hughes et al. 2016, Royaume- Uni (140)	1185	23,0%, 68,8 ± 6,1 ans	Transversal	- rétinopathie (global)  Calibres : - des artérioles - des veinules - AVR  9 géométriques dont : - TORTa - TORTv	HSB	Augmentation du score de rétinopathie et HSB (OR : 4,35 ; IC95% : 1,98 ; 9,56)  Réduction du calibre des artérioles et HSB (OR : 0,98 ; IC95% : 0,97 ; 0,99)  Augmentation de la tortuosité des veinules et HSB (OR : 1,20 ; IC 95% : 1,09 ; 1,32)  * associations avec paramètres moins étudiés (bifurcations et écart d'optimalité)

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale : microvascularisation rétinienne et lésions focales ou altérations de la microstructure de la substance blanche</b>						
Mutlu et al. 2016, Pays-Bas (136)	2436	56,0%, 56,5 ± 6,2 ans	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules	IRM-DTI : - AF - AD - RD - MD  Lésions : - lacunes - HSB - microsaignements	Réduction du calibre des artérioles et : - AF réduite (β : -0,06 ; IC95% : -0,11 ; -0,02) - MD augmentée (β : 0,048 ; IC95% : 0,007 ; 0,088) - HSB augmentés (β : 0,10 ; IC95% : 0,06 ; 0,15)  Augmentation du calibre des veinules et : - AF réduite (β : -0,05 ; IC95% : -0,10 ; -0,01) - MD augmentée (β : 0,047 ; IC95% : 0,008 ; 0,085)
Mutlu et al. 2016, Pays-Bas (135)	704	52,0%, 66,0 ± 5,1 ans	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules	- EPV	Réduction du calibre des artérioles et augmentation des EPV dans le centrum semiovale (RR : 1,07 ; IC95% : 1,01 ; 1,14) et hippocampe (RR : 1,13 ; IC95% : 1,04 ; 1,22)  Augmentation du calibre des veinules et augmentation des EPV dans le centrum semiovale (RR : 1,08 ; IC95% : (1,01 ; 1,16) et hippocampe (RR : 1,09 ; IC95% : (1,00 ; 1,18)
Hanff et al. 2014, Etats-Unis (129)	830	60,1% 60,9 ± 3,9 ans (rétinopathie)  61,5 ± 4,4 ans (sans rétinopathie)	Longitudinal*	- rétinopathie (global), - croisement AV - rétrécissement artériel  Calibres : - des artérioles - des veinules - AVR	- HSB - score (HSB + lacunes)	Rétinopathie (global) et HSB (OR : 3,47 ; IC95% : 1,00 ; 5,93)  Rétinopathie (global) et lacunes incidentes (OR : 2,31 ; IC95% : 1,10 ; 4,86)  Rétinopathie (global) et altérations à l'IRM (score) (OR : 3,18 ; IC95% : 1,71 ; 5,89)  Aucune association avec les calibres



Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale : microvascularisation rétinienne et lésions focales ou altérations de la microstructure de la substance blanche</b>						
Hilal et al. 2014, Singapour (98)	261	53,5%, 70,0 ± 0,04 ans	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules  Géométriques : - TORTa - TORTv - DFa - DFv	- lacunes - HSB - microsaignements	Augmentation du calibre des veinules et présence de microsaignements multiples (OR : 2,23 ; IC95% : 1,09 ; 4,56)  Réduction de la DFa et présence de microsaignements multiples (OR : 1,79 ; IC95% : 1,17 ; 2,73) et au nombre de microsaignements (RR : 1,37 ; IC95% : 1,06 ; 1,78)  Augmentation de la TORTa et nombre de microsaignements (RR : 1,29 ; IC95% : 1,03 ; 1,61)  Calibre de veinules uniquement associé aux HSB dans modèles ajustés sur l'âge et le sexe  Aucune association avec les lacunes
Cheung et al. 2010, Etats-Unis (130)	810	59,9%, 61,6 ± 4,2 ans	Longitudinal  suivi médian : 10,5 ans	- rétinopathie (global) - microanévrismes - hémorragies - exsudat - croisement AV - rétrécissement artériel	- lacunes - HSB - infarctus	Rétinopathie (global) et infarctus (OR : 2,82 ; IC95% : 1,42 ; 5,60)  Rétinopathie (global) et lacunes (OR : 3,19 ; IC95% : 1,56 ; 6,50)  Pas d'association avec rétinopathie (global) et HSB  *ont également présenté des analyses selon le signe de rétinopathie

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvasculature rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale : microvascularisation rétinienne et lésions focales ou altérations de la microstructure de la substance blanche</b>						
Qiu et al. 2008, Islande (134)	4218	57,5%, 76,0 ± 5,4 ans : (sans microsaignement)  77,3 ± 5,2 ans (1 microsaignement)  78,1 ± 5,3 ans : ≥ 2 microsaignements	Transversal	- croisement AV - rétrécissement artériel - micro anévrismes/ hémorragies	- microsaignements	Présence de croisement AV et microsaignements (OR : 1,29 ; IC95% : 1,06, 1,57)  Présence de microanévrismes/hémorragies et microsaignements (OR : 1,48 ; IC95% : 1,18 ; 1,86)
Longstreth et al. 2006, Etats-Unis (128)	1717	60,3, 78,3 ± 4,3 ans	Transversal et longitudinal*  *(2 <sup>ème</sup> IRM 10 ans après 1 <sup>ère</sup> IRM)	- rétinopathie (global) - croisement AV - rétrécissement artériel  Calibres : AVR	- HSB - infarctus	Présence de croisement AV et infarctus incident (OR : 1,84, IC95% : 1,15, 2,94)  Réduction de l'AVR et : - infarctus incident (OR : 1,26 ; IC95% : 1,09, 1,46). - HSB augmentés ( $\beta$ : 0,09; p = 0,011) (seulement dans l'analyse transversale)
Cooper et al. 2006, Etats-Unis (131)	1684	59,8%, 62,2 ± 4,5 ans	Transversal	- microanévrismes - hémorragies - exsudat - croisement AV - rétrécissement artériel  Calibres : - AVR	- infarctus	Plusieurs signes de rétinopathie et infarctus (OR allant de 1,90 pour le croisement AV jusqu'à 3,17 pour les microanévrismes)

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et IRM cérébrale</b>						
<b>Etudes menées en population générale : microvascularisation rétinienne et lésions focales ou altérations de la microstructure de la substance blanche</b>						
Ikram et al. 2006, Pays-Bas (137)	490	49,0%, 68,4 ± 7,8 Ans	Transversal Et Longitudinal	Calibres : - des artérioles - des veinules - AVR	- lacunes - HSB	Augmentation du calibre des veinules et : - progression des HSB périventriculaires (OR : 1,71 ; IC95% : 1,11 ; 2,61) - progression des HSB souscorticaux (OR : 1,72 ; IC95% : 1,09 ; 2,71) - lacunes incidentes (OR : 1,59 ; IC95% : 1,06 ; 2,39)
Wong et al. 2002, Etats-Unis (132)	1684	60,0%, 64,4 ± 0,3 (avec HSB) 61,9 ± 0,1 (sans HSB)	Longitudinal Suivi médian : 4,7 ans	- rétinopathie (global) - microanévrismes - hémorragies - exsudats - croisement AV - rétrécissements artériel focal et généralisé	- HSB	Personnes ayant ≥2 signes de rétinopathie versus aucun et HSB (OR : 2,50 IC95% : 1,50 ; 4,00)
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et démence</b>						
<b>Etudes menées en population générale</b>						
Deal et al, 2019, Etats-Unis (144)	12482 (1259 cas incidentes)	56,0%, 60,5 ± 5,7 Ans	Longitudinal suivi moyen : 15,6 ans	- rétinopathie (global) - microanévrismes - hémorragies - exsudats - croisement AV - rétrécissements artériel focal	-	Rétinopathie modéré/sévère et le risque de démence (HR : 1,86 ; IC95% : 1,36 ; 2,55)  Réduction du calibre des artérioles et le risque de démence (HR : 1,23 ; IC95% : 1,07 ; 1,41)  *ont également présenté des analyses selon le signe de rétinopathie
				Calibres : - des artérioles		

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et démence</b>						
<b>Etudes menées en population générale</b>						
Schrijvers et al, 2012, Pays-Bas (143)	6273 (195 cas)  735 cas incidentes (583 MA et 80 DV)	59,3%,  81,6 ± 7,5 ans (cas)  68,3 ± 8,4 ans (à risque)	Transversal et Longitudinal suivi moyen : 11,4 ans	- rétinopathie (globale)  présence d'au moins 1 signe (hémorragies, microanévrismes, exsudats cotonneux traitement laser pour rétinopathie	-	Rétinopathie et : - démence prévalente (OR : 1,92 ; IC95% : 1,24 ; 2,98) - MA (OR : 1,89 ; IC95% : 1,15 ; 3,10)  Aucune association significative dans l'analyse longitudinale
de Jong et al, 2011, Pays-Bas (146)	5553 (655 cas incidentes, 519 MA et 73 DV)	58,6%, 67,7 ± 8,0 ans	Longitudinal suivi moyen : 11,6 ans	Calibres : - des artérioles - des veinules	-	Une augmentation du calibre des veinules et un risque accru de démence - toutes causes (HR : 1,11 ; IC95% : 1,00 to 1,22) - DV (HR : 1,44 ; IC95% : 1,10 to 1,89)  Pas d'association avec le calibre des artérioles dans ces modèles ajustés
Qiu et al, 2010, Islande (141)	3906	58,0%, 76,0 ± 5,2 ans	Transversal	- rétinopathie (globale)	-	Rétinopathie et DV (OR : 1,95 ; IC95% : 1,04 ; 3,62)  Aucune association avec démence toutes causes ou la MA
Baker et al, 2007, Etats-Unis (142)	2211	59,3%, 78,0 ± 4,0 ans	Transversal	- rétinopathie (globale) - croisement AV - rétrécissement artériel focal  Calibres : - des artérioles	-	Rétinopathie et présence de démence, uniquement chez les hypertendus (OR : 2,10 ; IC95% : 1,04 ; 4,24)

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen  ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et démence</b>						
<b>Etudes menées en population clinique</b>						
Cheung et al, 2022, Singapour (44)	491 (44 cas incidents)	45,2, 73,8 ± 7,5 ans  (MCI)  70,7 ± 8,1 ans (non MCI)	Longitudinal suivi moyen : 3,7 ans	Calibres : - des artérioles - des veinules	-	Une réduction du calibre des artérioles était associé à un risque accru de démence (HR : 1,62 ; IC95% : 1,08 ; 2,45)  Aucune association avec le calibre des veinules
Williams et al, 2015, Non reporté (148)	213 MA 294 témoins	64,0%, 79,6 ± 7,8 ans (MA)  60,0%, 76,3 ± 6,6 Ans (témoins)	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules  Géométriques : - TORTa - TORTv - DFa - DFv - bifurcations	-	Une réduction de la DFv et la présence de démence (OR : 0,77 ; IC95% : 0,62 ; 0,97)  Une augmentation de la TORTa et la présence de démence (OR : 0,78 ; IC95% : 0,63 ; 0,97)
Cheung et al, 2014, Singapour (147)	136 MA 290 témoins	49,1%, 74,8 ± 5,7 ans (MA)  73,9 ± 4,6 ans (témoins)	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules  Géométriques : - TORTa - TORTv - DFa - DFv - bifurcations	-	Une réduction du calibre des veinules et la MA (OR : 2,01 ; IC95% CI : 1,27 ; 3,19)  Une réduction de la dimension fractale et la MA : - DFa (OR : 1,35 ; IC95% : 1,08 ; 1,68), - DFv (OR : 1,47 ; IC95% : 1,17 ; 1,84)  Une augmentation de la tortuosité et la MA - TORTa (OR : 1,84 ; IC95% 1,40 ; 2,31) - TORTv (OR : 1,94 ; IC95% : 1,48 ; 2,53)

Tableau 2 : Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et cerveau (*SUITE*)

1er auteur. Année, Pays	N	% femmes, âge moyen ± ET	Design	Paramètres rétine	Paramètres IRM	Associations
<b><i>Etudes évaluant les liens entre microvascularisation rétinienne et démence</i></b>						
<b><i>Etudes menées en population clinique</i></b>						
Frost et al, 2013, Australie (145)	25 MA 123 témoins	54,7%, 72,4 ± 7,5 ans (MA)  71,6 ± 5,6 ans (témoins)	Transversal	Calibres : - des artérioles - des veinules  8 géométriques dont : - TORTa - TORTv - DFa - DFv	-	Plusieurs changements concernant les paramètres vasculaires rétiniens étaient identifiés chez les personnes atteintes de MA dont : - une réduction des calibres - une réduction de la dimension fractale - une réduction de la TORTv

Abréviations : AD, diffusivité axiale ; AF, anisotropie fractionnelle ; AV, artério-veineux ; AVR, ratio artério-veineux ; DFa, dimension fractale des artérioles ; DFv, dimension fractale des veinules ; DV, démence vasculaire ; DTI, imagerie par tenseur de diffusion ; EPV, espace périvasculaire ; ET, écart-type ; HSB, hypersignaux de la substance blanche ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; MA, maladie d'Alzheimer ; MCI, *mild cognitive impairment* ; MD, diffusivité moyenne ; OR, odds ratio ; RD, diffusivité radiale ; SB, substance blanche ; SG, substance grise ; TORTa, tortuosité des artérioles ; TORTv, tortuosité des veinules.

## 1.7 Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse était d'examiner les relations entre la rétine et le cerveau. Au niveau rétinien, deux catégories de marqueurs ont été étudiés : 1) les couches rétiniennes, et 2) les paramètres vasculaires rétiniens. L'étude du cerveau a été abordée par l'étude des structures cérébrales via l'IRM cérébrale, d'une part, et la survenue de la démence, d'autre part.

Les études présentées dans cette thèse ont été menées dans deux populations différentes :

- chez des personnes jeunes, sans pathologie connue, issues de la cohorte d'étudiants i-Share (*Internet-based Students Health and Research Enterprise*). En effet, à ce jour, les liens rétine-cerveau ont été étudiés majoritairement auprès de personnes présentant des pathologies spécifiques ou des personnes âgées et très rarement chez les sujets jeunes ;
- chez des personnes âgées de 65 ans suivies depuis 1999-2000 dans la cohorte 3C et son volet ophtalmologique Aliénor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires). La cohorte 3C-Aliénor dispose d'un long suivi des participants, ce qui nous a permis d'avoir une approche longitudinale pour évaluer les liens avec la démence.

Dans ces populations, deux travaux de recherche ont été menés sur les associations entre l'épaisseur des couches rétiniennes, mesurée via l'OCT, et le cerveau.

- Une première étude a porté sur l'analyse des liens entre les couches rétiniennes nerveuses et l'imagerie cérébrale dans la population de jeunes adultes de la cohorte i-Share (article 1).
- Une deuxième étude a porté sur l'analyse des trajectoires évolutives des couches rétiniennes au cours du temps en amont du diagnostic de démence dans la cohorte 3C-Aliénor (article 2 en préparation).

En ce qui concerne l'analyse de la relation entre les paramètres vasculaires rétiniens et le cerveau, un travail a été mené et finalisé et deux autres ont été initiés pendant la thèse, mais sont encore en cours.

- Dans un premier travail, nous avons pu examiner les liens entre ces paramètres vasculaires, notamment des paramètres du réseau rétinien, et la survenue d'une démence dans la cohorte 3C-Aliénor (article 3), au cours d'un suivi de plus de 10 ans.
- Enfin, nous avons débuté deux travaux qui seront présentés dans la partie 3.3 :
  - en collaboration avec l'équipe ELEANOR (*Molecular epidemiology of vascular and brain disorders*) de notre centre de recherche, une revue systématique et méta-analyse sur la relation entre les paramètres vasculaires rétiniens et des marqueurs IRM de la maladie des petits vaisseaux cérébraux.
  - des analyses de paramètres rétiniens d'OCT-A obtenus dans un sous-échantillon de la cohorte Aliénor ; à ce jour en effet, peu d'études de cohorte disposent de données rétinienne obtenues grâce à l'OCT-A.



## 2. METHODES

---

## **2.1 La cohorte i-Share**

### **2.1.1 Présentation et population d'étude**

La cohorte i-Share ([www.i-share.fr](http://www.i-share.fr), PI : Pr. Christophe Tzourio), débutée en 2013, est la première grande cohorte sur la santé des étudiants en France. Elle était portée principalement par les universités de Bordeaux et de Versailles Saint-Quentin. Il s'agit d'une cohorte multicentrique, prospective et dynamique, avec l'inclusion de plus de 400 universités et instituts supérieurs en France, et de plus de 20 000 étudiants, la majorité provenant des universités de Bordeaux, Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, et Nice-Sophia-Antipolis. L'objectif général d'iShare était d'examiner plusieurs aspects concernant la santé des étudiants en France, notamment la santé mentale, les comportements à risque, les addictions, et la migraine (149,150). L'étude a deux volets de recherche, en Santé Publique et Recherche Biomédicale. Le premier volet cherche à évaluer la fréquence et les conséquences de diverses affections de santé, les stratégies de santé et les interventions en Santé Publique ; et le deuxième se focalise plus sur la physiopathologie et la psychopathologie de différentes maladies, avec des collaborations pluridisciplinaires. Les étudiants ont été informés des objectifs de l'étude à partir de plusieurs moyens : des dépliants, des stands d'information lors de l'inscription dans l'enseignement supérieur, des conférences, et par les réseaux sociaux. Les critères d'éligibilité d'i-Share étaient : être âgé d'au moins 18 ans, être inscrit officiellement dans une université ou institution d'études supérieures en France, être capable de lire et de comprendre le français. Après un pré- enregistrement sur le site et la validation du consentement éclairé, les étudiants étaient invités à remplir un auto-questionnaire d'inclusion en ligne composé des questions notamment sur la scolarité, l'enfance, les conditions de vie actuelle, les habitudes de vie et les antécédents médicaux. Ensuite, ces participants étaient invités par mail à remplir annuellement des questionnaires de suivi. Plusieurs études ancillaires ont été mises en place à partir de cette cohorte. A Bordeaux uniquement (pour des raisons logistiques), les étudiants ont également été invités, par mail ou par téléphone, à réaliser un bilan de santé gratuit, nommé Check-Up. Lors de ce bilan, des mesures

anthropométriques, la tension artérielle, ainsi que des mesures ophtalmologiques ont été recueillies, notamment l'épaisseur des couches rétinienne, mesurée à l'aide d'un OCT-SD. Avant le rendez-vous, les étudiants recevaient des informations sur l'examen notamment sur ce qui devait être mesuré ; une partie des résultats était communiquée aux étudiants à la fin du bilan.

Deux études ancillaires ont été effectuées à Bordeaux, Bio-Share et MRi-Share, la première avec l'objectif de développer une biobanque et la deuxième d'avoir une banque d'imagerie cérébrale sur une partie de la cohorte (N = 2 000). Nous allons décrire plus en détails MRi-Share, pour laquelle nous avons utilisé des données dans nos travaux de recherche.

### ***MRi-Share***

L'étude MRi-Share avait pour objectifs : 1/ de décrire l'architecture cérébrale chez le sujet jeune, à partir d'une analyse anatomique et fonctionnelle des structures cérébrales ; 2/ d'étudier la potentielle présence précoce de biomarqueurs de maladies liées au vieillissement chez le sujet jeune ; 3/ de créer une plateforme de données IRM au service de la recherche biomédicale internationale. Des campagnes d'information ont été mises en place sur le site de l'étude pour inviter les étudiants participant à i-Share, et issus d'un établissement d'enseignement bordelais à réaliser une imagerie cérébrale par IRM multimodale et à effectuer des tests des fonctions cognitives, jusqu'à l'inclusion de 2 000 étudiants (73,74,151).

Pour participer à MRi-Share, les étudiants devaient être inclus dans i-Share, avoir complété le questionnaire d'inclusion, et répondre aux critères d'éligibilité spécifiques à MRi-Share, à savoir : être étudiant à Bordeaux, être âgé de moins de 35 ans et avoir signé le consentement éclairé de participation à MRi-Share. Les critères d'exclusion étaient : présence de claustrophobie, port d'un pacemaker ou tout autre matériel électronique ou métallique, ou toute autre contre-indication à la réalisation d'une IRM cérébrale. Chaque participant à cette étude ancillaire a bénéficié d'une indemnisation de 40 euros. L'étude a été approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et par le Comité d'éthique

local (CPP2015-A00850-49).

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux sujets issus de la cohorte française i-Share ayant bénéficié à la fois du bilan de santé Check-Up et inclus dans MRI-Share, pour lesquels les informations concernant les volumes cérébraux, les épaisseurs corticales ou les paramètres de diffusion d'imagerie cérébrale par IRM étaient disponibles et qui avaient une disponibilité des données rétinienne en OCT.

## **2.1.2 Recueil de données**

### **2.1.2.1 Données ophtalmologiques**

Lors de l'examen ophtalmologique, réalisé pendant le bilan de santé Check-Up, entre 2015 et 2019, une orthoptiste expérimentée réalisait, dans le Département d'Ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, la mesure de l'acuité visuelle, et d'autres biométries optiques telles que la tension intraoculaire, la longueur axiale (distance entre l'avant et l'arrière de l'œil ; mesuré avec IntraOcular lens (IOL) Master 500, Zeiss meditec, Dublin, USA), la kératométrie (la puissance moyenne de la cornée) et le diamètre cornéen. Les antécédents oculaires personnels et familiaux étaient également recueillis. Par ailleurs, les participants bénéficiaient d'un examen OCT-SD (Zeiss Cirrus photo 600, version 1.5.3.23749, Zeiss meditec, Dublin, USA) des deux yeux, sans dilatation préalable, avec pour chaque œil un examen centré sur le nerf optique et un autre centré sur la macula. Les épaisseurs des couches rétinienne utilisées dans ce travail ont été recueillies au cours de cet examen. Nous avons analysé l'épaisseur des couches suivantes : la ppRNFL, la GC-IPL et le complexe ganglionnaire maculaire (GCC) (incluant les épaisseurs de la GC-IPL et de la mRNFL).

Etant donné que ces données OCT n'avaient jamais été analysées auparavant, nous avons réalisé un contrôle qualité de ces données, en collaboration avec un ophtalmologue et

une orthoptiste expérimentés. Nous avons adopté une procédure pour le contrôle qualité inspirée de celle utilisée lors de l'étude 3C-Aliénor. Dans un premier temps, une évaluation de la distribution des paramètres à partir de l'analyse des histogrammes et des graphiques en nuage de points a été réalisée (en essayant de prendre en compte le fait de travailler dans une population jeune sans pathologie connue). Ensuite, des bornes inférieures pour l'épaisseur moyenne des couches rétiniennes ont été établies, afin de repérer des données aberrantes. Puis, une comparaison des valeurs moyennes et par quadrant ou par secteur a été réalisée à l'aide des graphiques. Nous avons vérifié les images des sujets ayant des données aberrantes. Parmi un total de 1 227 sujets avec des données OCT disponibles, 10 ont été exclus à cause des données aberrantes pour les deux yeux pour l'OCT centré sur le nerf optique, et 11 pour l'OCT centré sur la macula. Pour les sujets ayant des données aberrantes pour un seul œil, les données de cet œil ont également été exclues, mais le sujet a été conservé dans de nos analyses.

### **2.1.2.2 Données d'imagerie cérébrale**

#### *Acquisition des images*

Les IRM cérébrales des participants de l'étude MRi-Share ont été acquises par le Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle (GIN), de l'université de Bordeaux. Le protocole d'acquisition était similaire à celui de l'*UK Biobank* (152). Tous les participants ont été évalués avec le même appareil IRM (Siemens 3 Tesla Prisma, 64-channels head coil, gradients: 80 mT/m–200 T/m/s) entre novembre 2015 et novembre 2017. Une standardisation de la position des sujets dans l'appareil a été adoptée. L'examen IRM durait environ 45 minutes et comprenait l'acquisition de plusieurs types d'images (Figure 23), obtenues à partir de cinq séquences (3D T1, 3D FLAIR, multishell multiband 2D *Diffusion weighted imaging* (DWI) 100 directions, 2D SWI, multiband 2D BOLD au repos).

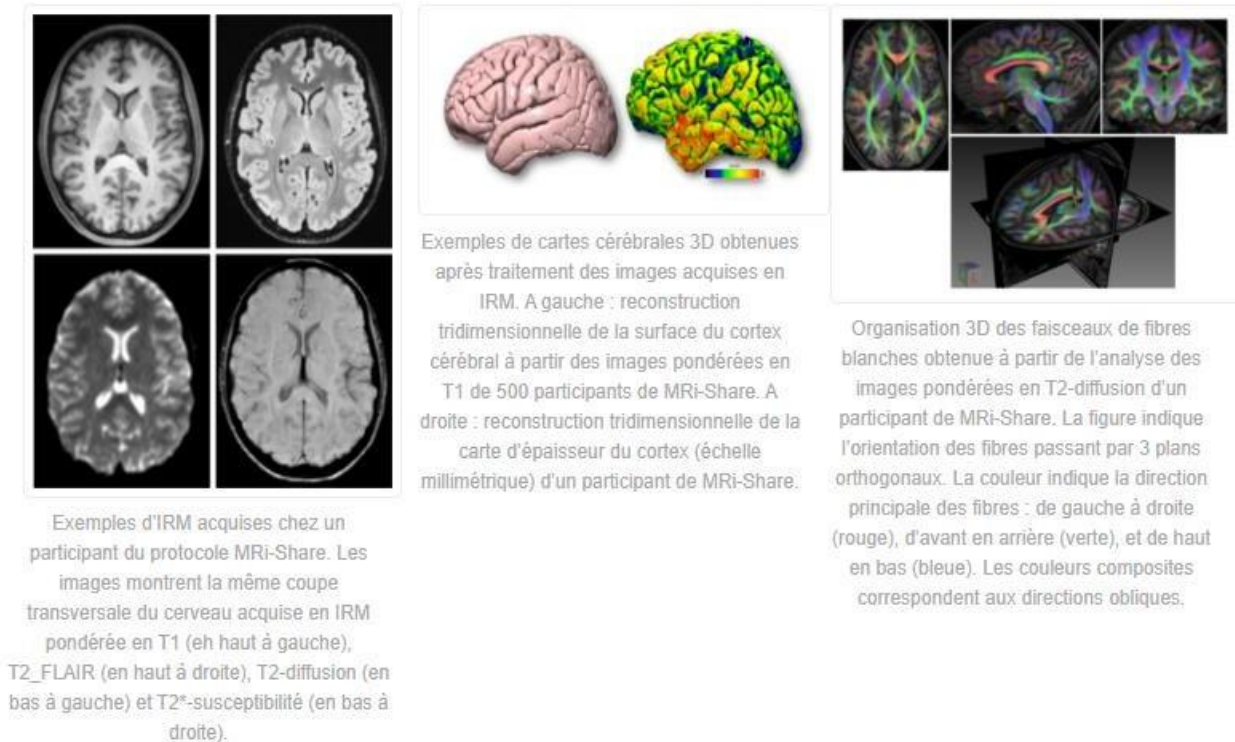


Figure 23 : Exemples d'IRM acquises selon le protocole MRi-Share (153).

Un contrôle qualité des images a été réalisé immédiatement après les acquisitions à partir d'une évaluation visuelle et d'indicateurs quantitatifs ; ce contrôle a été précédemment détaillé (73). A l'occasion du contrôle des données, des anomalies ont été détectées fortuitement pour certains étudiants ; en cas de gravité, l'étudiant était pris en charge par un spécialiste. Les données inexploitable ont été exclues de la base de données.

#### *Traitement des images et définition des marqueurs d'intérêt*

L'analyse des données d'IRM requiert un prétraitement des images acquises, qui peut être réalisé en utilisant notamment des procédures implémentées dans des logiciels informatiques permettant l'estimation des paramètres à analyser.

### *Données morphométriques*

Dans MRi-Share, suite à l'acquisition des images, les données ont été transférées sur un système informatique *Automated Brain Anatomy for Cohort Imaging platform* (ABACI, IDDN.FR.001.410013.000.S.P.2016.000.31235), implémenté par le GIN pour le traitement automatique des images et permettant d'obtenir des données, notamment les données morphométriques utilisées dans cette thèse.

Les pondérations en T1 et FLAIR ont permis une distinction entre matière grise, substance blanche et LCS et par conséquent le calcul des volumes cérébraux et épaisseurs corticales. Ces paramètres ont pu être quantifiés à l'aide de ces séquences et du logiciel *Freesurfer* version 6, sur l'ensemble du cerveau et dans les différentes régions cérébrales. Les volumes de substance grise et les épaisseurs corticales dans les régions ont été estimés à partir de la segmentation définie par l'atlas *Desikan-Killiany* (34 régions) (154) et de la classification *Brodmann* pour certaines aires en lien avec le cortex visuel (cortex visuel primaire (V1-BA17), cortex visuel secondaire (V2-BA18) et cortex visuel associatif (V5) (155).

### *Microstructure de la substance blanche*

Le prétraitement des données de diffusion pour l'étude de la microstructure de la substance blanche a été réalisé à l'aide des outils du *FMRIB software library* (FSL), du *dipy* package in Python (0.12.0, <https://dipy.org>) (156), et de l'*Accelerated microstructure imaging via convex optimization* (AMICO) tool (157) (pour les paramètres du modèle NODDI).

La séquence *multiple-shell* DWI a permis l'étude de la microstructure cérébrale, à partir des paramètres du modèle d'IRM de diffusion. Les paramètres analysés sont les suivants : l'AF, la MD, des paramètres issus du modèle tenseur de diffusion, des marqueurs bien établis dans l'étude de la microstructure cérébrale ; et des paramètres plus récents : le PSMD, l'index de densité de neurites (NDI) et d'orientation et dispersion des neurites (ODI). Ces paramètres ont été « squelettisés » à l'aide du script modifié du PSMD (v0.95, first release, <http://www.psm-d-marker.com>: (82), basé sur la procédure *Tract-Based Spatial Statistics*

(TBSS) du logiciel FSL.

- *Le coefficient d'anisotropie fractionnelle*, varie de 0 à 1 ; il est égal à 0 lorsque la diffusion est isotrope (dans toutes les directions de l'espace), et plus il se rapproche de 1, plus la diffusion est anisotrope. L'AF donne ainsi une information sur le degré d'anisotropie des molécules d'eau ; une meilleure intégrité de la microstructure cérébrale correspond à une AF proche de 1.
- *La diffusivité moyenne*, estime la vitesse de déplacement des molécules d'eau dans un voxel donné (exprimée en secondes/mm<sup>2</sup>). Une augmentation de la MD reflète une absence de barrière à la diffusion des molécules d'eau, correspondant donc à une moins bonne intégrité de la microstructure cérébrale. Ainsi, l'AF et le MD varient en sens inverse : une AF proche de 1 et une MD faible correspondent à une meilleure intégrité de la microstructure cérébrale.
- *Le peak width of skeletonized mean diffusivity*, est estimé à partir de la squelettisation de la substance blanche et de l'analyse d'histogrammes de diffusion. Il est calculé comme étant la différence entre le 95<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> centile des valeurs de la MD squelettisées. Le PSMD pourrait être un nouveau marqueur de la maladie des petits vaisseaux cérébraux (82) et un potentiel marqueur du vieillissement cérébral (72).
- *Les paramètres du modèle NODDI*, qui pourraient permettre de mieux caractériser la microstructure cérébrale à partir de l'analyse de trois compartiments physiologiques décrits dans le modèle NODDI, à savoir :
  - **Intracellulaire** : espace délimité par les membranes des axones et dendrites. Ce compartiment est qualifié comme ayant une diffusion restreinte et non gaussienne (*Watson*) ;



- **Extracellulaire** : espace autour des axones et dendrites, occupé par plusieurs types de cellules gliales, ayant une diffusion gaussienne ;
- **Liquide cérébro-spinal** : espace occupé par le LCS, caractérisé par une diffusion isotrope et gaussienne.

Dans notre travail nous avons analysé le NDI et ODI. Le NDI est une fraction qui prend en compte l'espace délimité par les membranes des neurites et l'ODI est un coefficient qui prend en compte l'orientation et la dispersion des neurites ; il varie de 0 à 1.

En ce qui concerne l'analyse dans les régions cérébrales, les paramètres de diffusion (à l'exclusion du PSMD, disponible uniquement globalement) ont été obtenus à partir de la définition de 27 régions de l'atlas de *Johns Hopkins University* (JHU) (158).

### **2.1.2.3 Autres données**

Le recueil de données sociodémographiques telles que l'âge, le sexe et la consommation de tabac a été réalisé lors de l'inclusion dans i-Share, via les questionnaires auto-administrés sur le site internet de l'étude. Pour les étudiants participants au bilan de santé Check-Up, des informations sur la santé globale, complémentaires à celles déclarées lors du questionnaire d'inclusion ont été également recueillies comme par exemple les mesures anthropométriques (poids et taille) et de la tension artérielle. Les pressions artérielles systoliques et diastoliques ont été mesurées deux fois avec un tensiomètre digital.

## **2.2 La cohorte des 3 Cités et l'étude Aliénor**

### **2.2.1 Présentation et population d'étude**

#### ***L'étude des 3 Cités***

L'étude 3C est une cohorte prospective populationnelle, ayant pour objectif d'étudier les facteurs de risque vasculaires associés à la démence (159). L'étude a été menée dans 3 villes en France, Bordeaux, Dijon et Montpellier. Les sujets habitant l'une de ces villes, âgés de 65 ans ou plus et non institutionnalisés ont été sélectionnés par tirage au sort sur les

listes électorales (N = 34 922), puis contactés par courrier. Le taux de participation à l'étude était de 37%. En 1999-2000, 9 294 personnes ont été incluses dans la cohorte, dont 2 104 à Bordeaux, 2 259 à Montpellier et 4 931 à Dijon (160). Ces personnes ont été suivies tous les 2 ou 3 ans. Ce suivi a été arrêté à différents temps pour chaque centre. A Bordeaux, les participants ont été suivis à 2, 4, 7 10, 12, 14 et 17 ans, et un dernier suivi est en cours.

A l'inclusion et au cours du suivi, les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, statut familial, niveau d'études, revenus), les antécédents médicaux, les médicaments utilisés, les consommations (alimentaires, d'alcool, de tabac) et les habitudes de vie (activités quotidiennes, sommeil) ont été recueillis à l'aide de questionnaires standardisés, communs aux trois centres. Une prise de sang a également été réalisée. A l'inclusion et à chaque suivi, une évaluation cognitive a été réalisée par des psychologues, généralement à domicile, à l'aide de tests neuropsychologiques validés évaluant différents domaines cognitifs incluant la mémoire, l'attention, le langage et les capacités visuospatiales. Parmi les tests utilisés lors de l'évaluation neuropsychologique nous retrouvons le *Mini Mental State Examination* (MMSE) (161) ; le *Benton Visual Retention Test* (BVRT), qui est un test de rétention visuelle (162) ; l'*Isaacs' Set Test* (IST) (163) ; le *Trail Making Test* (parties A et B, TMT-A et TMT-B) (164,165) et le *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) (166,167). Les événements incidents comme la démence, les maladies cardiovasculaires et le décès ont été systématiquement recherchés ; le diagnostic de démence, sur lequel plusieurs de nos travaux sont basés est détaillé dans la suite. Un sous-échantillon de la cohorte a bénéficié d'une IRM cérébrale. Plusieurs études ancillaires ont été réalisées à partir de la cohorte 3C. Dans le cadre de ces études, un recueil des données supplémentaires, spécifiques à chaque centre pouvait avoir lieu.

### ***L'étude Aliénor***

Au suivi à 7 ans de la cohorte (2006-2008), un suivi ophtalmologique a été mis en place chez les participants bordelais de 3C (161). Près de 1 000 participants (N = 963) ont pu

bénéficier d'un examen ophtalmologique à l'inclusion d'Aliénor. Les participants étaient ensuite suivis tous les deux ou trois ans et ont ainsi bénéficié de plusieurs examens ophtalmologiques, effectués parallèlement aux suivis cognitifs réalisés dans la cohorte 3C. Un recueil des antécédents oculaires et des mesures ophtalmologiques telles que l'acuité visuelle, la réfraction, la tension intraoculaire ont été effectués à chaque suivi dans le Département d'Ophtalmologie du CHU de Bordeaux. Par ailleurs, à l'inclusion et à chaque suivi, les participants ont bénéficié d'une photographie du fond d'œil. A partir du deuxième suivi ophtalmologique (correspondant au suivi à 10 ans de 3C), une mesure de l'épaisseur des différentes couches de la rétine a été réalisée par OCT. Un sous-échantillon de la cohorte a également bénéficié d'un examen par *Swept source* OCT-A, au cinquième suivi Aliénor (PLEX Elite 9000 en 200 kHz, Carl Zeiss Meditec).

Les protocoles des études ont été approuvés par le Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à une Recherche Biomédicale du Kremlin-Bicêtre et Sud-Méditerranée III, pour l'étude 3C et par le Comité d'Ethique de Bordeaux (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) pour Aliénor. Les études ont été menées selon les principes éthiques de la déclaration d'Helsinki. Tous les participants ont signé un consentement libre et éclairé.

Nous décrivons plus précisément les données 3C utilisées dans cette thèse dans les paragraphes suivants.

## **2.2.2 Recueil de données**

### **2.2.2.1 Données ophtalmologiques**

#### *Paramètres vasculaires réiniens*

L'analyse de la microvascularisation rétinienne à partir des paramètres réiniens quantitatifs, obtenus grâce au logiciel SIVA (version 4,0), est disponible à l'inclusion dans Aliénor. Pour des raisons de coût d'analyse des images seules les données Aliénor à l'inclusion et pas au cours du suivi sont disponibles. Deux photographies couleur de 45° du

fond d'œil, l'une centrée sur la macula et l'autre centrée sur le nerf optique, ont été réalisées (camera TRC NW6S ; Topcon, Inc., Tokyo, Japon), sans dilatation préalable. Nous avons analysé uniquement les données des photographies centrées sur le nerf optique, avec sept paramètres vasculaires rétiens d'intérêt : 1) Les calibres des veinules et des artéioles, étudiés à partir du CRAE (équivalent de l'artère centrale de la rétine), du CRVE (équivalent de la veine centrale de la rétine) et de l'AVR. 2) La tortuosité des artéioles (TORTa) et des veinules (TORTv). 3) La dimension fractale des artéioles (DFa) et veinules (DFv).

Les algorithmes du logiciel SIVA détectent de façon automatisée le nerf optique et classifient les artéioles et les veinules. Néanmoins, SIVA est un logiciel semi-automatique : ainsi, la détection automatique se fait sous contrôle visuel, avec possibilité de correction. La grille utilisée pour mesurer les paramètres rétiens est inspirée de celle de la cohorte *Atherosclerosis Risk in Communities study*. Les calibres ont été estimés selon la formule de *Knudston-Parr-Hubbard*, dans la zone B (Figure 24). L'AVR est le ratio des paramètres CRAE et CRVE. La tortuosité reflète la forme globale du vaisseau. Il s'agit d'un ratio estimé à partir de la différence entre la longueur totale du segment vasculaire et une droite au niveau du segment vasculaire, divisé par cette droite. Ainsi, une augmentation de la valeur de ce paramètre indique une plus grande tortuosité des vaisseaux. La dimension fractale représente la complexité (ou l'arborescence) du réseau. Une augmentation de la valeur de la dimension fractale indique une meilleure intégrité du réseau vasculaire. Les mesures de tortuosité vasculaire et de dimension fractale ont été estimées dans la zone C.

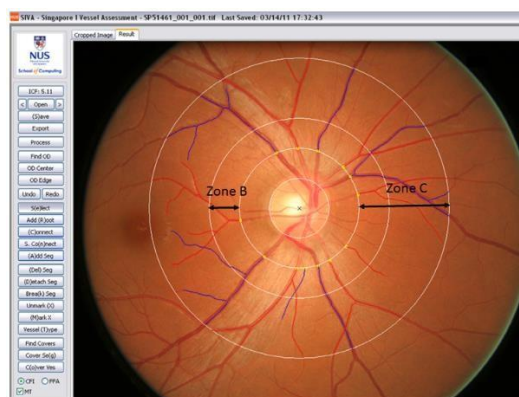


Figure 24 : Photographie du fond d'œil présentant la grille utilisée par le logiciel SIVA pour mesurer les paramètres quantitatifs vasculaires rétiens (les artéioles sont identifiées en rouge et les veinules en bleu) (168).

### *Couches rétiniennes*

A partir de 2009, l'OCT utilisant la technologie *Spectral Domain* (Spectralis, software version 5.4.7.0, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) a pu être intégré à l'examen ophtalmologique Aliénor. Toutes les mesures ont été réalisées avec le même appareil. La ppRNFL était mesurée à l'aide d'un scan circulaire de 3,5 mm, centré sur le nerf optique (169). Un contrôle qualité de toutes les images a été réalisé par un professionnel de santé expérimenté pour la ppRNFL et en collaboration avec une orthoptiste et une ophtalmologue, nous avons réalisé la vérification des données pour la GCL, car les données pour cette couche n'ont été que récemment disponibles dans Aliénor. Dans cette thèse, nous avons analysé l'épaisseur des couches nerveuses suivantes : la ppRNFL et la GCL, de 2009 à 2018.

#### **2.2.2.2 Diagnostic de démence**

Le diagnostic de démence dans la cohorte a été réalisé à l'inclusion et à chaque suivi, selon une procédure en trois étapes :

1. Identification des cas suspects à partir de l'évaluation des performances aux tests cognitifs, par des psychologues expérimentés ;
2. Tous les cas suspects de démence étaient ensuite revus par un neurologue. Ce dernier prenait en compte les performances cognitives, les activités de la vie quotidienne, la sévérité des troubles cognitifs évaluée par l'échelle CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*) et éventuellement les images cérébrales en cas d'IRM, afin de confirmer ou non le diagnostic de démence, selon les critères du DSM-IV (170), en vigueur au moment de l'étude ;
3. Enfin, le diagnostic était validé par un comité de neurologues indépendants, afin d'établir un consensus sur le diagnostic de démence et de préciser son étiologie, selon les critères du NINCDS-ADRDA (*National Institute of*

*Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) pour la maladie d'Alzheimer probable/possible, et du NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*), pour la démence vasculaire (171).

Les populations incluses dans nos travaux de thèse sont constituées des sujets issus de la cohorte 3C-Aliénor à Bordeaux, ayant des données vasculaires rétinienne disponibles à l'inclusion d'Aliénor et des données concernant la démence d'une part (article 3) ; et de ceux ayant des données disponibles au cours du suivi pour la ppRNFL ou la GCL et des données concernant la démence d'autre part (article 2 en préparation) (Figure 25).

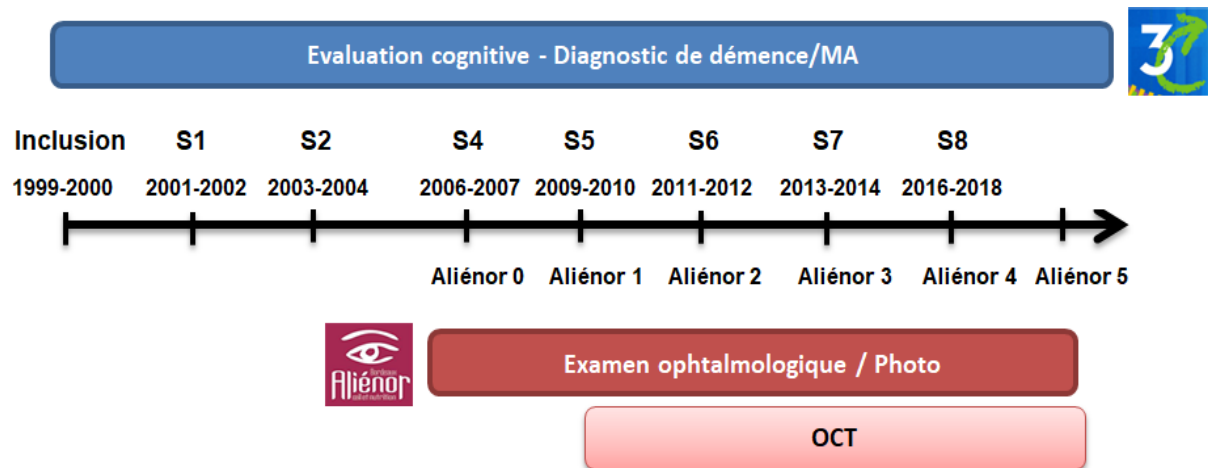


Figure 25 : Schéma du recueil des données utilisées dans deux travaux de cette thèse. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.

### 2.2.2.3 Autres données

Le recueil de données sociodémographiques telles que l'âge, le sexe, le niveau d'études, les habitudes de vie et les données génétiques comme le statut de l'allèle Apoε4 a été réalisé lors de l'inclusion dans la cohorte 3C. Les mesures anthropométriques (poids et taille) étaient recueillies à l'inclusion et au cours du suivi, ainsi que les facteurs de risque et pathologies vasculaires, les antécédents médicaux et la consommation de médicaments.

Les données concernant les médicaments ont été codées selon la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), de l'OMS.

## **2.3 Analyses statistiques**

### **2.3.1 Analyses descriptives populationnelles**

Une analyse descriptive de chaque variable, avec le calcul des paramètres de position et de dispersion pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives, a été réalisée dans chaque étude.

### **2.3.2 Modèles statistiques utilisés**

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux associations entre des paramètres rétinien et des marqueurs d'IRM cérébral ou la démence, en prenant en considération les potentiels facteurs de confusion. Les facteurs de confusion sont des facteurs/variables influençant à la fois les événements/*outcomes* (Y) et les expositions (E) et qui ne se situent pas sur le chemin causal de la relation entre Y et E, donc ne sont pas une conséquence de l'exposition. Ainsi, l'ajustement sur ces facteurs permet de contrôler le biais de confusion, qui survient lorsqu'un tiers facteur entraîne une distorsion de l'estimation de E sur Y. Lors de certaines analyses, nous avons examiné si certains facteurs pouvaient modifier la relation entre Y et E, nommés les modificateurs d'effet. On parle de modification de l'effet si la force de l'association entre E et Y diffère d'un sous-groupe à l'autre de la population étudiée. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel R (R Core Team), exploité par l'interface graphique RStudio.

Le choix du type de modèle pour étudier cette relation entre E et Y varie selon la nature de la variable dépendante (Y). Les variables explicatives ou variables indépendantes (X), peuvent être quantitatives ou qualitatives. Nous avons appliqué différents modèles statistiques ajustés sur les facteurs de confusion, les covariables des modèles (Xc), dans des approches transversales ou longitudinales (Tableau 3).

- Pour les variables dépendantes quantitatives continues (paramètres d'IRM cérébrale) dans l'étude transversale utilisant des données issues de la cohorte i-Share, nous avons utilisé des modèles de régression linéaire multiple.
- Pour les variables dépendantes quantitatives continues recueillies de façon répétées pour un même participant (couches rétinienne) dans la cohorte 3C-Aliénor, une extension du modèle linéaire mixte a été utilisée, les modèles à processus latent. Les modèles mixtes cherchent à estimer l'association longitudinale entre E et Y (quantitatif continu répété), ajusté sur des facteurs de confusion/covariables. Ces modèles sont constitués des effets fixes, qui sont identiques pour tous les sujets, et des effets aléatoires, qui permettent de prendre en compte la variabilité individuelle, donc l'écart d'un individu par rapport à la tendance de la population étudiée.
- Pour l'étude longitudinale de la relation entre des paramètres vasculaires rétinien et le délai jusqu'à l'apparition de la démence (variable dépendante), nous avons utilisé le modèle de Cox à risques proportionnels.



Tableau 3 : Modèles de régression utilisés dans la thèse.

	<b>Modèle linéaire</b>	<b>Modèle de Cox</b>	<b>Modèle à processus latent*</b>
<b>Objectif</b>	Estimer l'association transversale entre chaque couche rétinienne (E) et chaque paramètre d'IRM cérébrale, variable quantitative continue (Y), avec un ajustement sur Xc	Estimer l'association entre chaque paramètre vasculaire rétinien (E) et le délai jusqu'à la survenue de démence (Y), avec un ajustement sur Xc	Estimer la trajectoire de chaque couche rétinienne (Y) chez les déments et des témoins (appariés), en ajustant sur les Xc, en effet simple et en interaction avec le temps
<b>Méthode d'estimation des paramètres du modèle</b>	Méthode des moindres carrés	Méthode du maximum de vraisemblance partielle	Méthode du maximum de vraisemblance
<b>Test des paramètres</b>	Test de Student : tester l'association d'une variable explicative avec Y  Test de F global ou partiel : tester l'association d'un sous-ensemble de variables explicatives avec Y	Test de Wald : tester l'association d'une variable explicative avec Y  Test du rapport de vraisemblance : tester l'association d'un sous-ensemble de variables explicatives avec Y	Test de Wald
<b>Hypothèses du modèle à vérifier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indépendance des observations</li> <li>▪ Linéarité (si X continue) : pour une augmentation d'une unité de X, Y varie en moyenne de <math>\beta</math> unités, quelle que soit la valeur initiale de X</li> <li>▪ Normalité de l'<i>outcome</i></li> <li>▪ Homoscédasticité (égalité des variances)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proportionnalité des risques : les risques instantanés sont constants au cours du temps</li> <li>▪ Log-linéarité (si X continue) : l'augmentation d'une unité de X a le même effet sur le risque d'évènement, quelle que soit la valeur de X</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normalité des effets aléatoires</li> <li>▪ Indépendance, normalité et homoscédasticité de l'erreur aléatoire</li> <li>▪ Indépendance entre les effets aléatoires et les erreurs</li> </ul>

\* Modèle composé : 1/ d'un modèle structurel (modèle mixte), qui décrit le processus latent sous-jacent au marqueur en fonction du temps et des covariables ; 2/ d'une équation d'observations, qui relie les variables observées et le processus latent aux temps d'observations (observations longitudinales du marqueur d'intérêt).

## Associations entre couches rétinienne et paramètres d'IRM cérébrale dans i-Share

Des modèles de régression linéaires multiples ont été appliqués afin d'étudier les associations entre les couches rétinienne (ppRNFL, GC-IPL et GCC) et les paramètres d'IRM cérébrale (volumes cérébraux, épaisseurs corticales, AF, MD, PSMD, NDI et ODI) dans cette cohorte. Tout d'abord, les volumes cérébraux, les épaisseurs corticales et les paramètres de diffusion de la substance blanche ont été analysés globalement, sur l'ensemble du cerveau. Ensuite, nous avons exploré l'association entre chaque couche rétinienne et l'imagerie cérébrale (volumes cérébraux, épaisseurs corticales et paramètres de diffusion de la substance blanche) dans différentes régions cérébrales, sans sélection *a priori* des régions. La moyenne des valeurs des deux hémisphères a été calculée pour chaque paramètre IRM utilisé dans les modèles.

L'épaisseur des couches rétinienne d'intérêt a été étudiée pour l'œil droit (en raison d'un plus grand nombre de données disponibles pour cet œil, mesuré en premier dans le protocole). Dans le cas où les données n'étaient pas disponibles pour cet œil, nous avons utilisé les données de l'œil gauche. A notre connaissance, il n'existe pas *a priori* de différence d'épaisseur d'un œil à l'autre hors pathologie. La corrélation entre les deux yeux sur nos données était de 0,89 pour la ppRNFL et 0,96 pour la GC-IPL. Le choix d'utiliser un seul œil plutôt que la moyenne des 2 yeux a été fait afin de pouvoir prendre en compte la longueur axiale de l'œil considéré dans les analyses. Les épaisseurs des couches rétinienne ont été transformées en variable centrée-réduite, afin de permettre une meilleure comparaison entre les couches.

Le coefficient  $\beta$  est donc à la variation dans le paramètre IRM analysé pour un écart-type de l'épaisseur de la couche rétinienne étudiée. Pour les paramètres d'IRM structurelles (volumes cérébraux et épaisseurs corticales) ; un coefficient  $\beta$  positif correspond ainsi à une augmentation à la fois de l'épaisseur de la couche rétinienne étudiée du paramètre IRM considéré. Les interprétations biologiques de la variabilité (augmentation ou réduction) des mesures d'IRM de diffusion chez les sujets jeunes et en bonne santé ne sont pas simples,

surtout en ce qui concerne les paramètres de diffusion récents. Une AF faible, une MD élevée, un PSMD élevé et un NDI faible ont été identifiés chez le sujet âgé ou dans le cadre des pathologies, comme étant associés à une perte de l'intégrité de la microstructure de la substance blanche. Ainsi, pour ces paramètres de diffusion, une meilleure intégrité de la microstructure de la substance blanche sera représentée par un coefficient  $\beta$  positif pour l'AF et le NDI et un coefficient  $\beta$  négatif pour la MD, le PSMD et l'ODI.

Les hypothèses de normalité et d'homoscédasticité des résidus des modèles ont été vérifiées par méthodes graphiques (nuages de points et histogrammes). La vérification de l'hypothèse de linéarité des variables explicatives quantitatives incluses dans les modèles a été réalisée par l'utilisation des polynômes fractionnaires. Dans le cas où l'hypothèse de linéarité n'était pas respectée, une transformation des variables était réalisée à partir d'une analyse graphique (*termpLOTS*).

Lors des analyses dans les régions cérébrales, afin de tenir compte de la multiplicité des tests statistiques, nous avons utilisé la méthode statistique de correction *False Discovery Rate* (FDR), introduite par *Benjamini & Hochberg* en 1995 (172). Ce type de correction permet de contrôler l'erreur de Type-I, c'est-à-dire de limiter la conclusion de faux positifs. Nous avons appliqué la correction FDR séparément pour chaque couche. Suite à la correction, les résultats significatifs étaient considérés comme ceux ayant une p-valeur ajustée inférieure au seuil de significativité 0,05.

### *Facteurs d'ajustement*

Les covariables incluses dans les modèles, le sexe, l'âge, la longueur axiale, la pression artérielle pulsée, l'IMC, la consommation de tabac et le volume total intracrânien (VTI) ont été choisies à l'aide d'une revue bibliographique et d'un graphique orienté acyclique (*Directed Acyclic Graph*, DAG) (Annexe 1), en tenant compte de la disponibilité des données. Le sexe et l'âge sont très souvent utilisés comme variables d'ajustement dans les études épidémiologiques, notamment celles s'intéressant à l'analyse des liens entre les paramètres

rétiniens et l'imagerie cérébrale. L'épaisseur rétinienne tend à être plus élevée chez les femmes que chez les hommes et il y a un amincissement des couches avec l'âge dans les études antérieures chez le sujet âgé (173). La longueur axiale est la distance de la surface cornéenne à la rétine. Elle influence l'épaisseur des couches rétiniennes. Une longueur axiale plus importante, comme par exemple celle des yeux myopes, est associée à une diminution de l'épaisseur des fibres optiques rétiniennes (173,174). L'IMC et la consommation de tabac sont souvent utilisés comme variables d'ajustement dans l'étude du lien entre les paramètres rétiniens et l'IRM cérébrale, car ces variables sont associées à la fois à l'épaisseur des couches rétiniennes et aux paramètres d'imagerie cérébrale. Pour la pression artérielle, certaines études ont utilisé la variable « hypertension artérielle » comme variable d'ajustement. Cependant, comme nous n'avons pas accès à cette variable nous avons ajusté sur la pression artérielle pulsée, un facteur de risque vasculaire avéré. Le modèle ajusté sur cette variable avait un meilleur critère d'*Akaike* que celui ajusté sur les pressions systoliques et diastoliques. Le VTI est souvent utilisé comme variable d'ajustement dans les études utilisant des paramètres d'IRM cérébrale, car cela permet de prendre en compte les différences de ce volume qui peuvent exister d'un individu à l'autre.

### **Trajectoire d'évolution de l'épaisseur des couches rétiniennes avant la démence dans 3C-Aliénor**

L'objectif de ce travail était de décrire l'évolution de la ppRNFL et de la GCL en amont du diagnostic de démence, afin de mieux comprendre si l'évolution de ces couches différait entre les personnes qui allaient développer une démence et des témoins qui ne développaient pas de démence au même temps de suivi dans la cohorte. Cette étude a un design particulier, il s'agit d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte. Ce type d'étude se situe entre l'étude cas-témoins classique et l'étude de cohorte prospective. Notre population a été sélectionnée dans la cohorte 3C, pouvant ainsi bénéficier du recueil de données réalisé de façon prospective (soit avant la survenue de l'évènement démence).

## Echantillonnage

Nous avons utilisé la méthode d'échantillonnage en densité d'incidence pour le tirage au sort des témoins. Pour chaque cas, nous avons tiré au sort quatre témoins de façon aléatoire et sans remise parmi les non-cas (sujets à risque de développer l'évènement **au moment du diagnostic des cas**). Les sujets sont considérés à risque s'ils n'ont pas développé une démence ou n'ont pas arrêté le suivi (non-participation ou décès).

Un exemple fictif de l'échantillonnage de 2 témoins par cas est présenté dans la Figure 26. Dans cet exemple, le **sujet 5** a été diagnostiqué dément au suivi T1 et le **sujet 1** au suivi T4. Pour le sujet 5, tous les autres sujets sont vus et à risque au moment de son diagnostic et les sujets 1 et 3 ont été tirés au sort comme témoins pour ce sujet. Pour le sujet 1, seuls les sujets 2, 3 et 6 sont vus et à risque au moment de son diagnostic et les sujets 3 et 6 ont été tirés au sort comme témoins pour ce sujet. Il est important de préciser que dans ce type d'échantillonnage les témoins peuvent devenir cas à un suivi ultérieur et qu'un même sujet peut être témoin de plusieurs cas à des suivis différents.

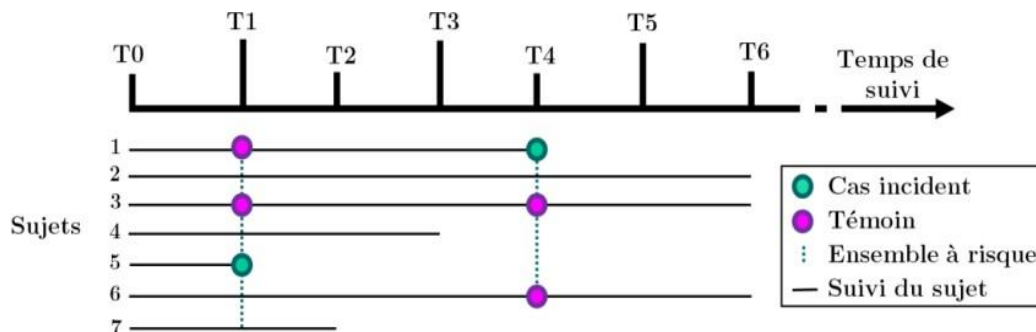


Figure 26 : Exemple fictif d'échantillonnage en densité d'incidence avec 2 témoins par cas (175).

Dans notre étude, le diagnostic des cas correspond à la date de visite où le diagnostic a été posé dans la cohorte. Lors de l'échantillonnage nous avons essayé de contrôler les biais de confusion en réalisant un appariement individuel des témoins sur des facteurs de confusion potentiels. Ces facteurs d'appariement étaient l'âge (écart de plus ou moins 3 ans) et le sexe. En analyse de sensibilité, nous avons également inclus le niveau d'études comme facteur d'appariement, ce facteur n'ayant pas été inclus en analyse principale, car il n'était pas

possible de trouver suffisamment de témoins pour chaque cas en prenant en compte ce facteur.

### *Modèles utilisés*

Des modèles à processus latent ont été appliqués afin d'examiner la trajectoire des couches rétiniennes chez les cas de démence et les témoins en temps rétrospectif depuis le temps index (défini comme étant la date de diagnostic des cas), soit dans les 8,5 années au maximum précédant le diagnostic de démence.

Le modèle linéaire mixte à processus latent utilisé comprenait ainsi le statut cas- témoin (variable « Statut ») et des covariables. Dans l'analyse principale nous avons ainsi considéré l'âge, le sexe et le niveau d'études. L'ajustement sur les covariables a été réalisé avec un effet simple et en interaction avec la fonction du temps T (en années), qui était linéaire. Les effets fixes du modèle sont :  $\beta_0$  l'intercept fixe ;  $\beta_1$  l'effet du temps ;  $\beta_2$  l'effet de la démence au temps 0 (temps du matching) ;  $\beta_3$  l'effet de l'âge ;  $\beta_4$  l'effet du sexe ;  $\beta_5$  l'effet du niveau d'études ;  $\beta_6$  l'effet de la démence sur la trajectoire évolutive de la couche rétinienne étudiée ;  $\beta_7$ ,  $\beta_8$  et  $\beta_9$  les effets respectifs de l'âge, du sexe et du niveau d'études sur l'évolution de la couche rétinienne étudiée. Les effets aléatoires sont représentés par les paramètres  $b_{0ij}$ , qui était l'intercept aléatoire et  $b_{1ij}$ , correspondant à la pente aléatoire du sujet. Ce modèle s'écrit pour le sujet  $i$  à la mesure répétée  $j$  :

$$\begin{aligned} \lambda (Couche_{ij}) = & \beta_0 + T\beta_1 + Statuti\beta_2 + Age_{ij}\beta_3 + Sexe_i\beta_4 + Etude_i\beta_5 \\ & + StatutiT\beta_6 + AgeiT\beta_7 + SexeiT\beta_8 + EtudeiT\beta_9 + b_{0i} + b_{1ij}T_{ij} + \varepsilon_{ij} \\ & \text{avec } b_{0i}, b_{1i} \text{ et } \varepsilon_{ij} \sim N(0,1) \end{aligned}$$

Comme pour tout modèle mixte, les sujets ayant au moins une mesure des couches rétiniennes disponible au cours du suivi ont contribué aux analyses. La vérification de l'hypothèse de linéarité des variables explicatives quantitatives incluses dans les modèles a été réalisée par l'utilisation des polynômes fractionnaires.

### *Analyses de sensibilité*

Plusieurs analyses de sensibilité ont été menées. Premièrement, nous avons refait le tirage au sort des témoins en incluant le niveau d'études comme facteur d'appariement en plus de l'âge et du sexe, ce facteur n'ayant pas été inclus en analyse principale. Deuxièmement, nous avons ajusté nos modèles sur des facteurs de confusion potentiels supplémentaires choisis à l'aide d'une revue bibliographique. Ces facteurs ont été considérés au moment de la première mesure de l'OCT en prenant en compte un effet simple. Nous avons ainsi réalisé un ajustement supplémentaire sur des facteurs de risque vasculaires, à savoir : l'hypertension, le diabète, l'indice de masse corporelle (IMC), la consommation de tabac (ancien fumeur et fumeur actuel versus non-fumeur), les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) et le statut de l'allèle Apoε4. Le diabète était défini comme étant la présence d'une glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L ou d'une glycémie non à jeun  $\geq 11$  mmol/L, et/ou l'utilisation d'un traitement antidiabétique. L'hypertension artérielle était définie comme une tension artérielle  $\geq 140/90$  mmHg et/ou l'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur. L'IMC a été calculé à partir de la formule poids/taille<sup>2</sup>. Dans une troisième analyse de sensibilité, nous avons réalisé un ajustement supplémentaire sur la longueur axiale, en plus de l'âge, du sexe et du niveau d'études. La longueur axiale est une mesure qui peut influencer l'épaisseur des couches rétinienne. Cette mesure n'étant disponible que pour une partie de la cohorte 3C-Aliénor nous avons choisi de ne pas la prendre en compte dans l'analyse principale.

### **Associations entre les paramètres du réseau vasculaire rétinien et la démence incidente**

Les associations entre les paramètres vasculaires rétinien (les calibres des vaisseaux, la tortuosité des vaisseaux et la dimension fractale) et la survenue d'une démence ont été analysées par des modèles de Cox à risque proportionnels. Ceux-ci ont été appliqués afin d'estimer le risque de démence incidente globale ou selon les formes les plus

fréquentes (MA probable/possible et démence vasculaire/mixte). Les participants ont été censurés soit à la dernière visite de suivi, pour ceux qui n'ont pas développé de démence, soit au milieu de l'intervalle entre la dernière visite avant le diagnostic et la visite de diagnostic, pour ceux qui ont développé une démence. Les paramètres vasculaires réiniens ont été transformés en variables centrées-réduites ; par conséquent, les *Hazards Ratios* (HR) sont rapportés pour une augmentation d'un écart-type du paramètre considéré, à l'exception du CRAE, qui est rapportée pour une réduction d'un écart-type.

L'hypothèse de linéarité des variables explicatives quantitatives incluses dans les modèles a été vérifiée par l'utilisation des fonctions *splines* pénalisées à quatre nœuds, et l'hypothèse de la proportionnalité des risques par les tests des résidus de *Schoenfeld*. Lorsque la linéarité n'était pas respectée, la variable continue a été divisée en tertiles. Lorsque l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas respectée, les HR ont été présentés pour différentes temps de suivi.

Des analyses supplémentaires ont été réalisées pour rechercher des interactions entre les paramètres réiniens d'une part, et le diabète et l'hypertension d'autre part, sur le risque de survenue de démence. Le diabète et l'hypertension, sont des facteurs de risque vasculaires de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Néanmoins, les mécanismes physiopathologiques liés à ces deux facteurs sont en partie différents et les altérations réiniennes observées en cas de diabète et d'hypertension diffèrent. Par exemple, le diabète a été associé à une augmentation du calibre des artérioles (176–179), et l'hypertension a été associée à un rétrécissement des artérioles (180). Ainsi, nous avons testé si les associations entre les paramètres vasculaires réiniens et la démence étaient modifiées par la présence de diabète ou d'hypertension. Des analyses stratifiées selon la présence ou pas de ces maladies ont été présentées en cas d'interaction significative (p- valeurs de l'interaction < 0,05).



Enfin, une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant les participants atteints de maladies oculaires sévères qui pourraient rendre difficile la mesure des paramètres rétiens (dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et membranes épirétiennes).

### *Facteurs d'ajustement*

Les covariables incluses dans les modèles ont été choisies à l'aide d'une revue bibliographique. Le modèle 1 était ajusté sur les facteurs sociodémographiques : le sexe, l'âge à l'inclusion dans Aliénor et le niveau d'études (études primaires ou secondaires court versus secondaire long/supérieures). En plus de ces facteurs, le modèle 2 était ajusté sur des facteurs de risque vasculaires, à savoir : la pression artérielle pulsée, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'IMC, la consommation de tabac (ancien fumeur et fumeur actuel versus non-fumeur), les antécédents de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral et le statut de l'allèle Apoε4. La pression artérielle pulsée a été calculée à partir de la différence entre les deux pressions moyennes, systoliques et diastoliques. L'hypercholestérolémie était définie comme étant la présence d'un taux de cholestérol  $\geq 6,2$  mmol/L à la prise de sang à l'inclusion et/ou l'utilisation d'un traitement anti-lipidique. La définition pour le diabète était la même que dans l'autre étude réalisé dans 3C-Aliénor. La pression artérielle pulsée plutôt que l'hypertension artérielle a été choisie comme variable d'ajustement, car les modèles incluant cette variable avaient un meilleur critère d'Akaike.

### 3. RESULTATS

---

Les travaux de cette thèse sont organisés en deux parties.

Une première partie (section 3.1), porte sur la relation entre l'épaisseur des couches rétiniennes, mesurées via l'OCT et les structures cérébrales. Deux travaux y sont présentés :

- le premier étudie les associations entre l'épaisseur des couches rétiniennes et l'évaluation des structures cérébrales via l'IRM cérébrale dans une cohorte de sujets jeunes, l'étude i-Share (travail ayant donné lieu à une publication) ;
- le deuxième, réalisé à partir de la cohorte 3C-Aliénor, évalue les trajectoires d'épaisseur des couches rétiniennes dans la phase pré-déméntielle (article en cours de préparation).

Une seconde partie (section 3.2), porte sur les paramètres vasculaires rétiniens comme marqueur de la pathologie cérébrale. Cette seconde partie est divisée en deux :

- dans un premier travail nous avons analysé les associations entre ces paramètres vasculaires rétiniens et la survenue d'une démence dans la cohorte 3C-Aliénor (travail ayant donné lieu à une publication) ;
- nous présentons ensuite différents travaux en cours : 1/ un travail de méta-analyse sur les associations entre paramètres vasculaires rétiniens et imagerie cérébrale ; 2/ et des résultats préliminaires et notre expérience sur des travaux basés sur une technique récente d'imagerie vasculaire rétinienne, l'OCT-A.

### **3.1 Relation entre l'épaisseur des couches réiniennes et le cerveau**

#### **3.1.1 Association entre l'épaisseur des couches nerveuses réiniennes et les volumes cérébraux, l'épaisseur corticale et la microstructure cérébrale dans une population de jeunes adultes sans pathologie connue**

**Lima Rebouças SC**, Crivello F, Tsuchida A, Tzourio C, Schweitzer C, Korobelnik JF, Delcourt C, Helmer C. Association of retinal nerve layers thickness and brain imaging in healthy young subjects from the i-Share-Bordeaux study. *Hum Brain Mapp.* 2023 Sep;44(13):4722-4737. doi : 10.1002/hbm.26412

##### *Résumé*

Les résultats de la plupart des études incluant des sujets de plus de 30 ans, suggèrent un lien entre un amincissement des couches réiniennes et une réduction des volumes cérébraux. Peu d'études se sont penchées sur l'analyse de la microstructure cérébrale, la plupart des analyses portant plutôt sur des marqueurs de la macrostructure cérébrale, surtout les volumes cérébraux. Quelques études ont inclus des sujets jeunes, de moins de 30 ans, mais ces sujets ne représentaient qu'une petite part de la population étudiée couvrant une étendue d'âge plus importante. Ces études ont mis en évidence des associations entre : i) un amincissement réinien au niveau maculaire et un amincissement cortical d'une région du cortex visuel (109) ; et ii) un épaissement de la ppRNFL et un volume augmenté dans une région du cortex visuel (110). Néanmoins, ces études ne permettaient pas d'évaluer les potentielles spécificités de la relation entre les couches réiniennes et les structures cérébrales chez le sujet jeune, en raison du faible nombre (moins de 20 sujets) de sujets de moins de 30 ans. Dans notre travail, nous avons analysé l'association entre l'épaisseur des couches nerveuses réiniennes et les structures cérébrales, évaluées via l'IRM dans une population exclusivement composée de jeunes, grâce aux données de la cohorte i-Share. Notre hypothèse était que l'épaisseur des couches nerveuses au niveau de la rétine pourrait refléter

les fibres nerveuses au niveau cérébral, en raison des similarités et d'une origine embryologique commune entre la rétine et le cerveau. Une meilleure compréhension des liens entre les structures rétinienne et les structures cérébrales chez le sujet jeune permettrait de préciser si les associations retrouvées dans les études incluant des sujets plus âgés, existent aussi, structurellement, chez le sujet jeune.

Cette étude a porté sur un échantillon de plus de 850 jeunes sans pathologie connue. Nous avons examiné l'épaisseur de trois couches nerveuses rétinienne, mesurés par l'OCT-SD : 1) la GC-IPL au niveau maculaire, composée principalement des corps cellulaires des cellules ganglionnaires ; 2) la ppRNFL, constituée des axones de ces neurones et 3) le GCC (composé de la GC-IPL et de la mRNFL). En ce qui concerne les paramètres d'imagerie cérébrale, nous nous sommes intéressés aux volumes cérébraux (matière blanche et grise), aux épaisseurs corticales, et à certains marqueurs obtenus en imagerie de diffusion permettant l'évaluation de la microstructure de la substance blanche : des marqueurs bien établis du modèle tenseur de diffusion (AF, MD), et des marqueurs récents (PSMD, NDI et ODI).

Quelques études antérieures ont analysé la relation entre les couches rétinienne et des régions cérébrales spécifiques, notamment des régions en lien avec le système visuel ou des processus neurodégénératifs liés à la démence. Dans notre étude, nous avons également exploré l'association entre chaque couche rétinienne et l'imagerie cérébrale dans différentes régions cérébrales. Cependant, nous n'avons pas réalisé une sélection *a priori* de ces régions. Les mesures régionales des volumes et de l'épaisseur corticale étaient basées sur les 34 régions déterminées par l'atlas *Desikan-Killiany* (154) et les mesures de diffusion ont été obtenues à partir des 27 régions définies dans l'atlas de JHU (158).

Brièvement, les principaux résultats étaient les suivants :


- Quelques associations significatives ont été retrouvées dans nos analyses globales, sur l'ensemble du cerveau entre une épaisseur augmentée de certaines couches rétinienne et des paramètres indiquant une meilleure

intégrité de la microstructure de la substance blanche (AF, PSMD et ODI).

- Nous n'avons pas observé d'associations significatives entre les couches rétinienne et les volumes cérébraux globaux ou l'épaisseur corticale globale.
- Suite à l'application d'une correction pour tests multiples, des couches rétinienne plus épaisses étaient associées à :
  - une augmentation des volumes cérébraux dans des régions liées au système visuel (*pericalcarine* et *lingual*) définies avec l'atlas *Desikan* ;
  - une augmentation des volumes cérébraux dans la région du cortex visuel primaire (V1-BA17) et un amincissement cortical dans la région du cortex visuel secondaire (V2-BA18) définies selon la classification de *Brodmann* ;
  - une meilleure intégrité de la microstructure de la substance blanche (particulièrement une augmentation de l'AF) dans une région du cortex visuel *posterior thalamic radiation* et dans des régions contenant des faisceaux associatifs, qui relient différentes zones du cerveau telles que le *sagittal stratum*, le *fornix* et le *fornix cres or stria terminalis* ; ces résultats concernant la microstructure de la substance blanche étaient renforcés par le fait que pour plusieurs de ces régions une réduction de la MD et de l'ODI était également retrouvées.

Ainsi, nos résultats suggèrent que les couches rétinienne pourraient refléter les structures cérébrales même chez les sujets jeunes. Ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres travaux.

# Association of retinal nerve layers thickness and brain imaging in healthy young subjects from the i-Share-Bordeaux study

Sara Cristina Lima Rebouças<sup>1</sup>  | Fabrice Crivello<sup>2</sup>  | Ami Tsuchida<sup>2</sup>  |  
 Christophe Tzourio<sup>3</sup>  | Cédric Schweitzer<sup>4</sup>  | Jean-François Korobelnik<sup>4</sup>  |  
 Cécile Delcourt<sup>1</sup>  | Catherine Helmer<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>University of Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, Bordeaux, France

<sup>2</sup>University of Bordeaux, CNRS, CEA, IMN, GIN, Bordeaux, France

<sup>3</sup>Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

<sup>4</sup>Department of Ophthalmology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

## Correspondence

Catherine Helmer, Université de Bordeaux, ISPED, 146 rue Léo Saignat, CS61292, F-33076, Bordeaux Cedex, France.  
 Email: [catherine.helmer@u-bordeaux.fr](mailto:catherine.helmer@u-bordeaux.fr)

## Funding information

Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine, Grant/Award Number: N°4370420; Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine, Grant/Award Number: N°6066R-8; Santé Publique France, Grant/Award Number: N°19DPPP023-0; Institut National Du Cancer, Grant/Award Number: N°INCa\_11502

## Abstract

Given the anatomical and functional similarities between the retina and the brain, the retina could be a “window” for viewing brain structures. We investigated the association between retinal nerve fiber layers (peripapillary retinal nerve fiber layer, ppRNFL; macular ganglion cell-inner plexiform layer, GC-IPL; and macular ganglion cell complex, GCC), and brain magnetic resonance imaging (MRI) parameters in young health adults. We included 857 students (mean age: 23.3 years, 71.3% women) from the i-Share study. We used multivariate linear models to study the cross-sectional association of each retinal nerve layer thickness assessed by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) with structural (volumes and cortical thickness), and microstructural brain markers, assessed on MRI globally and regionally. Microstructural MRI parameters included diffusion tensor imaging (DTI) and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI). On global brain analysis, thicker ppRNFL, GC-IPL and GCC were all significantly associated with patterns of diffusion metrics consistent with higher WM microstructural integrity. In regional analyses, after multiple testing corrections, our results suggested significant associations of some retinal nerve layers with brain regional gray matter occipital volumes and with diffusion MRI parameters in a region involved in the visual pathway and in regions containing associative tracts. No associations were found with global volumes or with global or regional cortical thicknesses. Results of this study suggest that some retinal nerve layers may reflect brain structures. Further studies are needed to confirm these results in young subjects.

## KEYWORDS

brain, brain imaging, magnetic resonance imaging, optical coherence tomography, retinal layers, young

## 1 | INTRODUCTION

The eye and the central nervous system (CNS) are anatomically connected because of their common embryological origin. The retina is

known to be an extension of the brain and could act as a “window” for assess brain structures (London et al., 2013). The accessibility of retinal components and the possibility of an effective evaluation of retinal structures through advanced ophthalmic imaging

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2023 The Authors. *Human Brain Mapping* published by Wiley Periodicals LLC.

techniques, including retinal layer visualization, may provide a useful tool to serve as a model of neurodegenerative processes (Cheung et al., 2017; Snyder et al., 2021). Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive imaging technique extensively applied in ophthalmology for retinal layer examination, in particular spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). This technique provides high resolution images and quantitative assessment of the retina layers on the micron scale (Fujimoto, 2003; Huang et al., 1991).

Retinal layers gradually thin with age (Cheung et al., 2011; Duan et al., 2010; Hoffmann et al., 2018; Mauschitz et al., 2018; Nosome et al., 2021; von Hanno et al., 2017). Previous studies have evaluated retina-brain connections, analyzing retinal layers thickness, assessed by OCT, in relation to brain markers obtained with magnetic resonance imaging (MRI) (Barrett-Young et al., 2023; Casaletto et al., 2017; Chua et al., 2021; Jorge et al., 2020; Mauschitz et al., 2022; Mejia-Vergara et al., 2021; Méndez-Gómez et al., 2018; Mutlu et al., 2017, 2018; Ong et al., 2015; Shi et al., 2020). Retinal layers thinning were associated with brain volume reduction or cortical thinning (Barrett-Young et al., 2023; Casaletto et al., 2017; Chua et al., 2021; Jorge et al., 2020; Mauschitz et al., 2022; Mejia-Vergara et al., 2021; Méndez-Gómez et al., 2018; Mutlu et al., 2017, 2018; Ong et al., 2015; Shi et al., 2020), and with white matter (WM) microstructure alterations (Mauschitz et al., 2022; Méndez-Gómez et al., 2018; Mutlu et al., 2017, 2018). However, prior studies were mainly carried out in persons with neurological conditions, or middle-aged/older adults.

Very few studies have examined retina-brain links among healthy young adults. Those few with young participants had small sample sizes in the young age-range (less than 20) as they also included middle aged and older people (Jorge et al., 2020; Mejia-Vergara et al., 2021). They reported correlations between retinal layers thickness and cortical thickness in the primary visual cortex (Jorge et al., 2020) or grey matter volumes in different brain regions (Mejia-Vergara et al., 2021). A better understanding of these relationships in young adults would make it possible to determine whether the associations between retinal and cerebral structures are driven by aging or specific neuropathological processes, or also exist early in life.

In this paper, we aimed to study the association of retinal nerve layers thickness, assessed by OCT, with structural and microstructural brain MRI markers in healthy young adults. We hypothesized that individual differences in the retinal structural characteristics might closely reflect those at the brain level, given their common embryological origin. The cerebral cortex and the white matter change throughout the lifespan. Previous studies reported age-related patterns of macrostructural and microstructural changes in young adults, including cortical thinning, reduction of grey matter volumes, increase in white matter volumes and changes in microstructural properties of white matter (Coupé et al., 2017; Kochunov et al., 2011; Koolschijn & Crone, 2013; Lebel et al., 2012; Lebel & Beaulieu, 2011; Pines et al., 2020; Simmonds et al., 2014; Tamnes et al., 2010; Westlye et al., 2010; Yeatman et al., 2014; Zhou et al., 2015).

We aimed to investigate whether these changes could be associated with retinal layer thickness. In line with previous studies

(Casaletto et al., 2017; Mutlu et al., 2017, 2018; Ong et al., 2015), we hypothesized that retinal macular layers (ganglion cell-inner plexiform (GC-ILP) and ganglion cell complex (GCC)), mostly composed of cell bodies of retinal ganglion cells neurons reflect more gray matter (GM) volume and cortical thickness, while the peripapillary retinal nerve fiber layer (ppRNFL), composed primarily of retinal ganglion cell axons may reflect more the volume or microstructural properties of the WM. Thanks to the i-Share cohort, we had the opportunity to analyze a large population of young adults, with accurate measures of retinal layers and brain imaging, including novel diffusion-based measures to characterize the WM microstructure.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

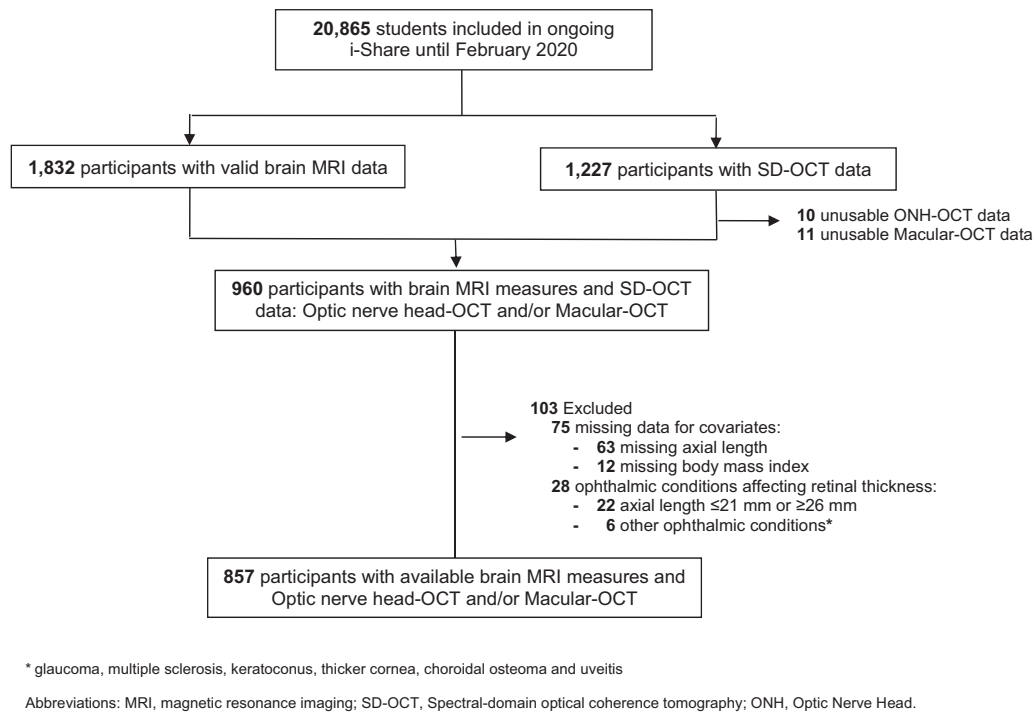
### 2.1 | Study population

The study population consisted of students from the i-Share cohort project (Internet-based Students HeAlth Research Enterprise, [www.i-share.fr](http://www.i-share.fr)), which is an ongoing, prospective, and open cohort, started in 2013 and including more than 20,000 participants. The i-Share cohort aims at evaluating multiple health aspects of university students in France, with an annual follow-up for at least 10 years (Macalli et al., 2020; Montagni et al., 2019). Students were informed about the study through various means, such as social networks, and during university registrations. Eligibility participants had to be (1) formally enrolled at a university or higher education institute in France; (2) at least 18 years of age; and (3) able to read and understand French. Participants answered a baseline self-questionnaire collecting socio-demographic, medical and lifestyle information. In Bordeaux, i-Share students were invited to take a medical examination called Check-Up, which included an eye examination. Bordeaux students aged between 18 and 35 years were also invited to participate in the MRI-Share neuroimaging project, which aimed to acquire MRI images in a subsample of the cohort ( $N = 2000$ ) (Mazoyer et al., 2017; Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Joliot, et al., 2021; Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Pepe, et al., 2021). All students provided written consent for participation. The MRI-Share study was approved by the French National Commission of Informatics and Liberties and the study protocol was approved by the local ethics committee (CPP2015-A00850-49).

For the present study, we focused on Bordeaux i-Share participants with cerebral MRI and SD-OCT data. There were 1832 subjects with valid brain MRI data available from the MRI-Share project, and 1227 subjects with SD-OCT data. Of these, 960 individuals had data on both brain and retinal imaging. We excluded 75 participants with missing data for covariates (7.4% for axial length and 1.3% for height and/or weight), and 28 subjects with ophthalmological conditions that could affect retinal nerve thickness layers. Finally, the study sample included 857 participants with available brain MRI data and valid OCT data (857 for cortical morphometry and 854 for diffusion parameters) (Figure 1).

Compared with non-included eligible participants from the MRI-Share project (103 subjects from i-Share Bordeaux with brain MRI





**FIGURE 1** Flow chart of participants, i-Share study. \* glaucoma, multiple sclerosis, keratoconus, thicker cornea, choroidal osteoma and uveitis. MRI, magnetic resonance imaging; ONH, optic nerve head; SD-OCT, Spectral-domain optical coherence tomography.

and ophthalmic examination), included participants did not differ according to age and sex; however, they were more often past or current smokers (26.4% vs. 17.5%).

## 2.2 | MRI acquisition

From November 2015 to November 2017, brain MRI scanning was carried out at the Bordeaux University on the same Siemens Prisma 3-Tesla with a 64-channels head coil (gradients: 80 mT/m–200 T/m/s). Exclusion criteria were age over 35 years, any contraindications for MRI, or pregnancy. 3D T1-weighted and 3D FLAIR, together with 100-direction 2D diffusion-weighted imaging (DWI) multiband multi-shell acquisition were performed. This structural acquisition protocol follows in footsteps that of the UK Biobank brain imaging study (Alfaro-Almagro et al., 2018) regarding modalities and scanning parameters. Quality control for the brain imaging datasets was performed immediately after the acquisition. Extended description of the MRI-share protocol has been detailed previously (Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Joliot, et al., 2021).

## 2.3 | MRI processing

Brain images were processed with the Automated Brain Anatomy for Cohort Imaging platform (ABACI, IDDN.FR.001.410013.000.S.P.2016.000.31235) (Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Joliot, et al., 2021).

The ABACI structural pipeline processed T1 and FLAIR images for multi-channel volume- and surface-based morphometry. Global image derived phenotypes included total intracranial volume (TIV), total grey matter (GM) and white matter volumes (WM) and mean cortical thickness (CT), all estimated with Freesurfer 6.0 software. The global GM volume includes cortical volume derived from surface-based analysis and subcortical structures derived from voxel-based one. The global WM volume is defined as the volume inside the white surface minus anything that is not WM. Cerebral microstructure was examined through DWI data, used to fit (1) diffusion tensor imaging (DTI) modelling and (2) microstructural model fitting with neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI). The diffusion parameters reported in this paper are well-established markers of brain maturation and ageing: fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD); and more recent parameters that have been proposed as potential markers for WM microstructural integrity: peak-width of skeletonized mean diffusivity (PSMD), neurite density index (NDI) and orientation dispersion index (ODI). FA and MD represent respectively the degree of anisotropy of water diffusion, and the amount of diffusivity in all directions in a given voxel. The PSMD, a novel marker for cerebral small vessel disease (Baykara et al., 2016), might be an early marker of ageing because of its increase across the lifespan, in particular from the sixth decade of life (Beaudet et al., 2020). NDI and ODI parameters might provide specific brain microstructure characterization by estimating the neurite density and orientation dispersion with a tissue-compartment model of diffusion (Zhang et al., 2012). To obtain these global diffusion measurements, all imaging data were processed using a standardized pipeline included in ABACI (see

preprocessing details in Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Joliot, et al. (2021). Preprocessing of DWI data and DTI fitting was performed using tools from the FMRIB software library (FSL) and the *dipy* package in Python (0.12.0, <https://dipy.org>) (Garyfallidis et al., 2014), and the AMICO (accelerated microstructure imaging via convex optimization) tool (Daducci et al., 2015) was used for NODDI fitting. A modified script of the PSMD (v0.95, first release, <http://www.psmid-marker.com>; Baykara et al., 2016) was used to obtain skeletonized DTI and NODDI metrics, based on the FSL tract-based spatial statistics (TBSS) procedure. The mean FA, MD, NDI, and ODI values were computed from the WM skeleton in the standard MNI space, masked with a skeleton mask provided with the PSMD script. The PSMD was calculated as the difference between the 95th and 5th percentiles of the skeletonized MD values.

Regional GM volume and CT measurements were based on the 34 regions determined by the Desikan-Killiany atlas segmentation (Desikan et al., 2006). We also analyzed more specifically volumes and CT in three visual areas defined according to the Brodmann's classification: primary visual cortex (V1-BA17), secondary visual cortex (V2-BA18) and associative visual cortex (V5/MT-BA19) (Amunts et al., 2000). Volumes and CT were estimated with FreeSurfer v6.0.

Regional diffusion measures were obtained from the intersection between the 27 ROIs based on the JHU atlas (6 bilateral and 21 left/right WM ROIs) (Mori et al., 2008) and the FSL-TBSS skeleton output.

As detailed in the publication presenting the acquisition and analysis of the MRI-Share database (Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Joliot, et al., 2021), a multi-stage quality control (QC) process that includes subject-level qualitative visual QC images as well as quantitative QC metrics ensured the quality of acquired MR images and image derived phenotypes (see Supplementary Material for details), leading to 1832 sets of image derived phenotypes available for the present study.

## 2.4 | Eye examination and SD-OCT measures

Participants underwent an ophthalmic examination, carried out in the Department of Ophthalmology of the Bordeaux University Hospital by a trained health professional, including visual acuity examination, axial length (measured with IntraOcular lens (IOL) Master 500, Zeiss meditec, Dublin, USA) and spectral-domain OCT scanning.

For each subject, the OCT image acquisition was performed for both eyes without pupil dilatation, using a spectral-domain OCT scanning (Zeiss Cirrus photo 600, version 1.5.3.23749, Zeiss meditec, Dublin, USA) with images acquisition at a speed of 27,000 A-scans per second and 5  $\mu\text{m}$  axial resolution in tissue. The optic disc cube acquisition is based on a 3-dimensional scan of  $6 \times 6 \text{ mm}^2$  area centered on the optic disc. A 3.46 mm diameter circular scan was automatically performed around the optic disc that provides 256 measurement points of peripapillary RNFL thickness. Macular thicknesses acquisition was also obtained from a 3-dimensional scan of  $6 \times 6 \text{ mm}^2$  centered on the fovea and the automated segmentation provided by manufacturer software.

Image quality was assessed by trained technicians and scans with signal strength below 7, motion artefacts and segmentation errors were excluded. In this paper, we analyzed the thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (ppRNFL), macular ganglion cell-inner plexiform layer (GC-ILP) and macular ganglion cell complex (GCC) (which includes GC-IPL and macular RNFL layers). The right eye was primarily selected for analysis in this study. In case of missing values or invalid retinal measurements in the right eye, the left eye was selected. To note, the scale of the retinal layers, measured in  $\mu\text{m}$ , is quite different from the scale of structural MRI markers, such as cortical thickness, expressed in mm, or diffusion parameters (RD, AD, MD), nearby  $100 \mu\text{m}^2/\text{s}$ .

## 2.5 | Other variables

Demographic and lifestyle factors including sex, age and smoking status, were collected by a self-questionnaire at baseline. Blood pressure and anthropometric measures were obtained during medical examination. Systolic and diastolic blood pressures were measured twice using a digital monitor.

## 2.6 | Statistical analysis

Firstly, we analyzed associations of retinal markers in relation with global brain MRI markers, namely total GM and WM volumes, mean cortical thickness (averaged from the right and left hemispheres), and mean FA, MD, NDI and ODI metrics from WM skeleton. Secondly, we explored associations of retinal markers with GM and WM markers in different brain regions of the Desikan-Killiany (for GM volume and CT) or JHU (for DTI and NODDI metrics) atlas, without a priori selection, using averaged measures from the right and left hemispheres. Apart from the PSMD, all the diffusion parameters were available for brain region analysis. Multiple linear regression models were used to explore the association of retinal measurements (ppRNFL, GC-ILP and GCC) with MRI markers (CT, brain volumes, FA, MD, PSMD, NDI and ODI). We calculated z-scores for each retinal nerve layer thickness by subtracting the mean value from the data value and dividing by the standard deviation (SD). The  $\beta$  coefficients correspond to the variation in neuroimaging outcomes for one SD increase in the retinal nerve layer thickness. For brain volumes or cortical thicknesses, positive  $\beta$  coefficient corresponds to a higher volume or thickness. For diffusion-based metrics, positive  $\beta$  coefficient corresponds to higher anisotropy for FA, higher overall diffusivity for MD, more variability in the diffusivity for PSMD, higher estimated neurite density for NDI, and more complexity in fiber orientation (or less coherence in the fiber organization) for ODI. While biological interpretations of variability in these metrics in healthy young subjects are not straight-forward, low FA, high MD, high PSMD, and low NDI are typically observed in aging or pathological conditions and often interpreted as signs of compromised WM microstructure. Thus, the association between a thicker retinal nerve sublayer and a better integrity of the WM

microstructure is reflected by positive  $\beta$  coefficient for FA and NDI and negative  $\beta$  coefficient for MD, PSMD and ODI.

The models were adjusted for sex, age, axial length of the eye (which influences the retinal layers thickness), vascular factors (pulse pressure i.e., the averaged difference between the two systolic and diastolic pressures, which had the best Akaike criterion over other blood pressure variables; body mass index, smoking status), and TIV (in order to take into account individual variations in head size). Assumptions of regression models were examined graphically, and the linearity of the quantitative independent variables was verified by multivariable fractional polynomial method. When the linearity was violated, dichotomous variables, based on termplots ( $<100/\geq 100$  for the ppRNFL,  $<80/\geq 80$  for the GC-IPL,  $<120/\geq 120$  for the GCC) were used. For regional analysis, Benjamini & Hochberg multiple test correction (Benjamini & Hochberg, 1995) for false discovery rate (FDR)

was applied separately for each retinal nerve layer. After the FDR correction, a  $p$ -value less than or equal to .05 was considered to be statistically significant.

Statistical analyses were performed with R (version 3.6.2; R Core Team).

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Characteristics of the population

The descriptive characteristics of participants are shown in Table 1. The mean (SD) age was 23.3 years (2.6), and 71.3% were female. Regarding vascular risk factors, the mean arterial pulse pressure was 47.8 mmHg (9.9), 2.8% had a high blood pressure (mean blood

**TABLE 1** Characteristics of the study participants, i-Share study,  $n = 857$ .

Characteristics	N	Mean $\pm$ SD	%
Age, years	857	23.3 $\pm$ 2.6	
Sex, %			
Male	246		28.7
Female	611		71.3
Smoking status, %			
No	631		73.6
Current	226		26.4
Pulse pressure, mmHg	857	47.8 $\pm$ 9.9	
Systolic blood pressure, mmHg	857	124.6 $\pm$ 12.7	
Diastolic blood pressure, mmHg	857	76.7 $\pm$ 8.2	
High blood pressure			
No	833		97.2
Yes	24		2.8
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	857	22.2 $\pm$ 3.6	
Axial length, mm	857	23.7 $\pm$ 0.9	
Peripapillary retinal nerve fiber layer, $\mu$ m	856	96.5 $\pm$ 9.2	
Macular ganglion cell-inner plexiform layer, $\mu$ m	857	84.3 $\pm$ 6.1	
Macular ganglion cell complex, $\mu$ m	843	117.4 $\pm$ 8.4	
Brain volumes	857		
WM volume, cm <sup>3</sup>		452.9 $\pm$ 46.5	
WM fraction, % of TIV		32.6 $\pm$ 1.1	
GM volume, cm <sup>3</sup>		676.4 $\pm$ 59.4	
GM fraction, % of TIV		48.7 $\pm$ 1.6	
TIV, cm <sup>3</sup>		1389.5 $\pm$ 125.5	
Cortical thickness, mm	857	2.84 $\pm$ 0.08	
Diffusion variables	854		
Fractional anisotropy		0.54 $\pm$ 0.01	
Mean diffusivity, 10 <sup>-4</sup> mm <sup>2</sup> /s		7.04 $\pm$ 0.16	
Peak-width of skeletonized mean diffusivity, 10 <sup>-4</sup> mm <sup>2</sup> /s		1.54 $\pm$ 0.14	
Neurite density index		0.69 $\pm$ 0.027	
Orientation dispersion index		0.20 $\pm$ 0.008	

Abbreviations: GM, grey matter; TIV, total intracranial volume; WM, white matter.

**TABLE 2** Association between retinal thickness layers and global brain volumes and diffusion markers, i-Share study,  $n = 857$ .

	ppRetinal nerve fiber layer		Ganglion cell-inner plexiform layer		Ganglion cell complex layer	
	$\beta$ /SD (95% CI)*	$p$ value	$\beta$ /SD (95% CI)*	$p$ value	$\beta$ /SD (95% CI)*	$p$ value
Global volumes						
GM volume	0.56 (−2.50; 3.61)	.72	1.13 (−0.37; 2.63)	.14	1.23 (−0.20; 2.67)	.09
WM volume	0.92 (−0.61; 2.44)	.24	0.04 (−1.49; 1.58)	.96	0.34 (−1.05; 1.74)	.63
Cortical thickness ( $\times 10^{-3}$ )	−1.39 (−6.88; 4.11)	.62	−3.93 (−9.44; 1.58)	.16	−0.88 (−6.18; 4.42)	.74
Global diffusion markers						
Fractional anisotropy ( $\times 10^{-4}$ )	0.96 (−0.03; 1.95)	.06	<b>1.04 (0.05; 2.04)</b>	<b>.04</b>	<b>1.02 (0.06; 1.98)</b>	<b>.04</b>
Mean diffusivity ( $\times 10^{-6}/\text{mm}^2/\text{s}$ )	−0.38 (−1.50; 0.74)	.51	−0.68 (−1.80; 0.44)	.23	−0.57 (−1.65; 0.51)	.30
Peak-width of skeletonized mean diffusivity ( $\times 10^{-6}/\text{mm}^2/\text{s}$ )	<b>−1.23 (−2.15; −0.31)</b>	<b>.009</b>	<b>−0.93 (−1.8523; 0.0007)</b>	<b>.05</b>	−0.86 (−1.75; 0.03)	.06
Neurite density index ( $\times 10^{-3}$ )	0.70 (−1.17; 2.57)	.46	1.01 (−0.86; 2.89)	.29	0.99 (−0.81; 2.79)	.28
Orientation dispersion index ( $\times 10^{-4}$ )	<b>−6.55 (−11.99; −1.12)</b>	<b>.02</b>	−3.57 (−9.02; 1.89)	.20	−4.29 (−9.53; 0.94)	.11

Note: Significant associations are highlighted with bold ( $p \leq .05$ ). For diffusion parameters positive  $\beta$  coefficient for FA and NDI and negative  $\beta$  coefficient for MD, PSMD and ODI correspond to better WM microstructure integrity. Binary ppRNFL for the GM Volume model.

Abbreviations: GM, grey matter; SD, standard deviation; WM, white matter.

\*Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume. The  $\beta$  coefficients correspond to the variation in neuroimaging outcomes per one standard deviation increase in the retinal sublayer thickness. For GM and WM a positive  $\beta$  coefficient corresponds to higher volume.

pressure levels above 140/90 mmHg), the mean (SD) BMI was 22.2 kg/m<sup>2</sup> (3.6), and more than a quarter of participants were current smokers (26.4%).

The mean retinal nerve layers thicknesses were: 96.5 (9.2)  $\mu\text{m}$  for the ppRNFL, 84.3 (6.1)  $\mu\text{m}$  for the GC-IPL and 117.4 (8.4)  $\mu\text{m}$  for the GCC. To note, compared with CT (mean value of 2.84 mm), the GCC is about 25 times thinner.

### 3.2 | Associations between retinal nerve layers thickness and global MRI parameters

We found few associations between retinal nerve layers and global MRI parameters (Table 2). No associations were found with global GM and WM volumes or mean CT. Concerning diffusion parameters, we found associations between thicker retinal nerve layers and greater FA, significant for GC-IPL ( $p = .04$ ) and GCC ( $p = .04$ ) and with a trend for ppRNFL ( $p = .06$ ). Thicker retinal nerve layers were also associated with lower PSMD, significantly for ppRNFL ( $p = .009$ ) and with a trend for GC-IPL ( $p = .05$ ) and GCC ( $p = .06$ ). For NODDI parameters, only one association was found with thicker ppRNFL associated with lower ODI ( $p = .02$ ).

### 3.3 | Associations between retinal nerve layers thickness and brain regional volumes and cortical thicknesses

Associations between retinal nerve layers thickness and brain regional volumes are displayed in supplementary material (Figures S1, S2 and

S3). After multiple testing corrections, thicker ppRNFL was associated with greater volumes in occipital regions linked to the visual cortex, the pericalcarine ( $p = 10^{-9}$ ) and lingual regions ( $p = .0286$ ), and a trend was observed for the cuneus region ( $p = .0645$ ). To note, before the correction, thicker GCC was also associated with greater volume in the pericalcarine region, whereas thicker GC-IPL was associated with greater volume in the inferior parietal region. No significant associations were found with brain regional cortical thicknesses after multiple testing corrections.

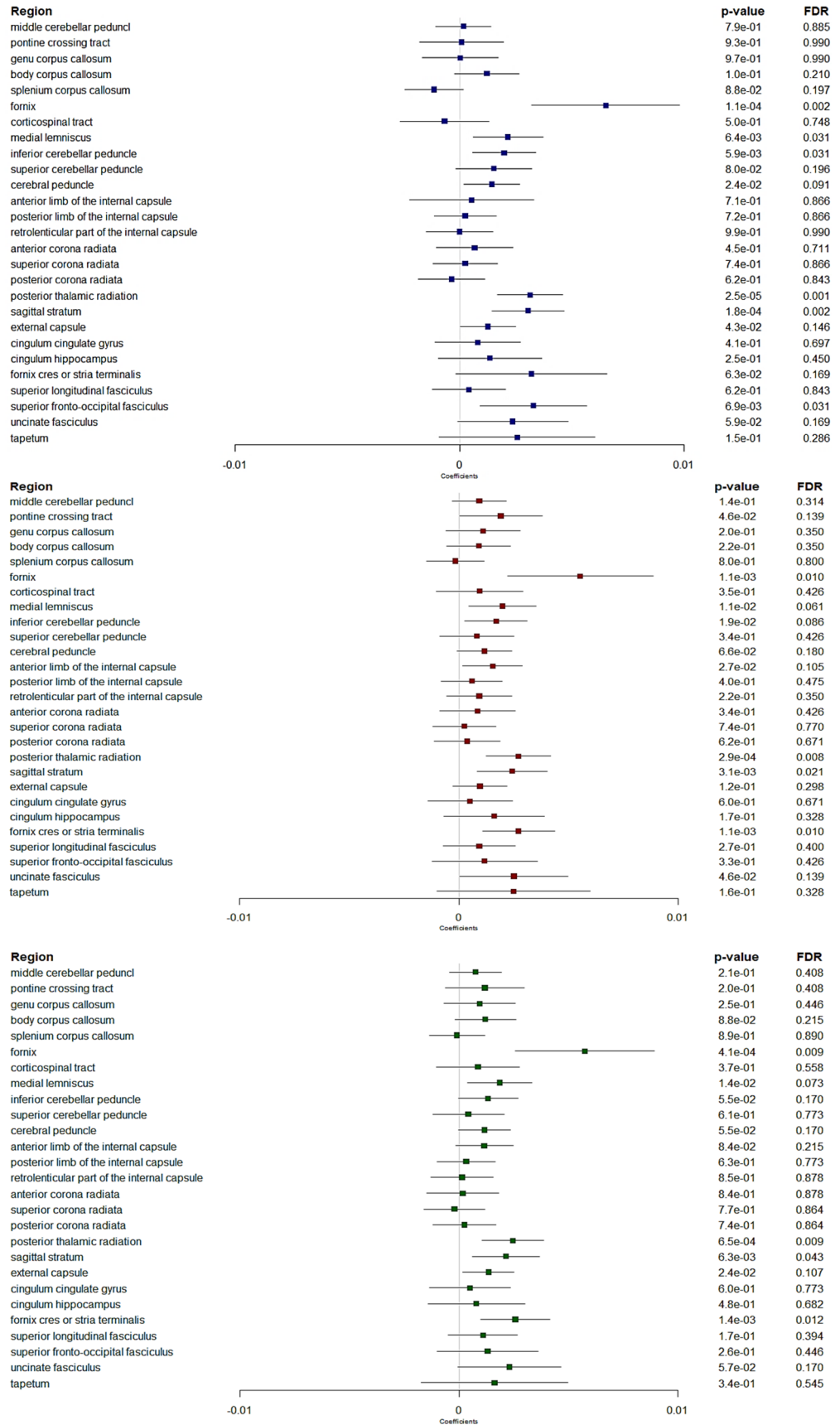
Regarding Brodmann visual areas, after multiple testing corrections, thicker ppRNFL was associated with greater volume in V1-BA17 ( $p = 10^{-7}$ ), while thicker ppRNFL and GC-IPL were associated with thinner CT in V2-BA18 ( $p = .05$  and  $p = .01$  respectively) (Table S1).

### 3.4 | Associations between retinal nerve layers thickness and regional white matter diffusion parameters

Non-corrected analyses showed several significant associations, with thicker retinal nerve layers associated with patterns of diffusion metrics consistent with higher WM microstructural integrity in several regions (Figures 2–5). Many of these associations remained significant after correction for multiple testing, in particular in a region involved in the visual pathway and in association regions.

FA and MD markers (Figures 2 and 3). Globally, associations were more marked for FA than for MD. After correction for multiple testing, thicker ppRNFL, GC-IPL and GCC were associated with higher FA

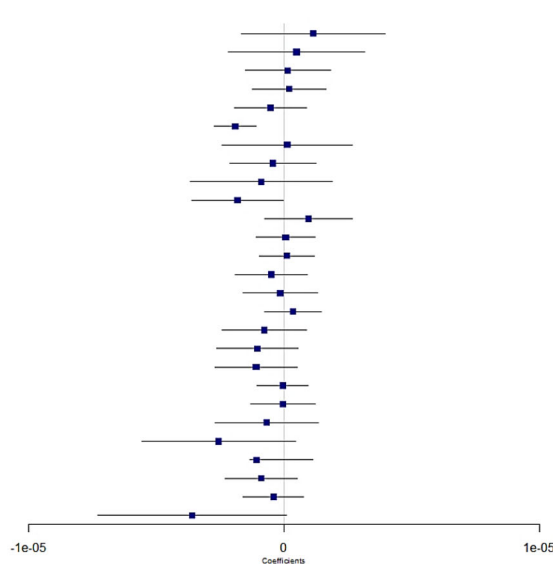
**FIGURE 2** Forest plots showing associations between retinal layers and fractional anisotropy. Boxes represent coefficients and horizontal lines represent 95% Confidence Intervals (non-corrected). peripapillary RNFL (blue). GC-IPL (red). GCC (green). Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume. A positive  $\beta$  coefficient corresponds to an increase in FA better WM microstructure integrity, per one standard deviation increase in the retinal sublayer thickness. FDR, false discovery rate. Dichotomous ppRNFL for the fornix cres or stria terminalis region.





**Region**

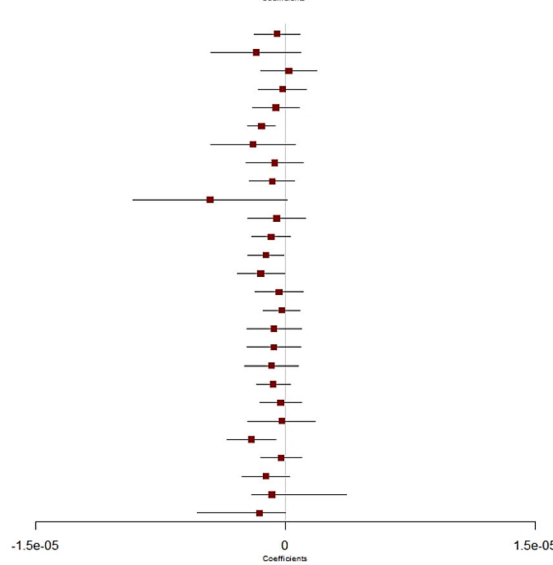
middle cerebellar peduncle  
 pontine crossing tract  
 genu corpus callosum  
 body corpus callosum  
 splenium corpus callosum  
 fornix\*  
 corticospinal tract  
 medial lemniscus  
 inferior cerebellar peduncle  
 superior cerebellar peduncle  
 cerebral peduncle  
 anterior limb of the internal capsule  
 posterior limb of the internal capsule  
 retrolenticular part of the internal capsule  
 anterior corona radiata  
 superior corona radiata  
 posterior corona radiata  
 posterior thalamic radiation  
 sagittal stratum  
 external capsule  
 cingulum cingulate gyrus  
 cingulum hippocampus  
 fornix cres or stria terminalis  
 superior longitudinal fasciculus  
 superior fronto-occipital fasciculus  
 uncinate fasciculus  
 tapetum



p-value	FDR
4.3e-01	0.9292
7.3e-01	0.9339
8.7e-01	0.9339
8.0e-01	0.9339
4.5e-01	0.9292
3.9e-06	0.0001
9.3e-01	0.9339
6.1e-01	0.9339
5.3e-01	0.9292
4.7e-02	0.4971
2.8e-01	0.9292
9.2e-01	0.9339
8.6e-01	0.9339
4.8e-01	0.9292
8.3e-01	0.9339
5.5e-01	0.9292
3.6e-01	0.9292
2.0e-01	0.8116
1.8e-01	0.8116
9.1e-01	0.9339
9.3e-01	0.9339
5.0e-01	0.9292
9.4e-02	0.6322
8.6e-01	0.9339
2.1e-01	0.8116
4.8e-01	0.9292
5.5e-02	0.4971

**Region**

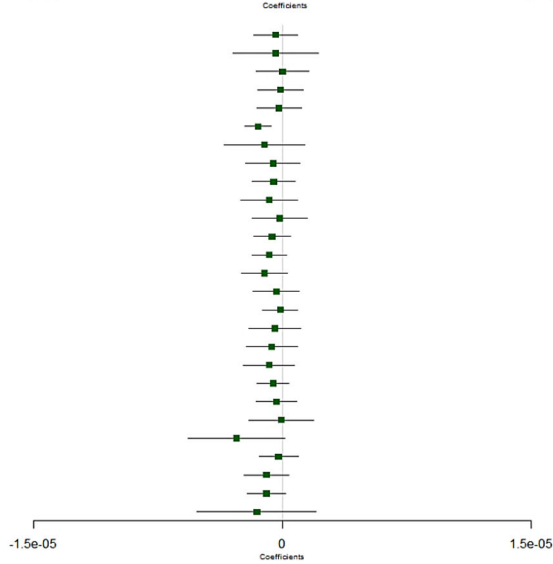
middle cerebellar peduncle  
 pontine crossing tract  
 genu corpus callosum  
 body corpus callosum  
 splenium corpus callosum  
 fornix\*  
 corticospinal tract  
 medial lemniscus  
 inferior cerebellar peduncle  
 superior cerebellar peduncle  
 cerebral peduncle  
 anterior limb of the internal capsule  
 posterior limb of the internal capsule  
 retrolenticular part of the internal capsule  
 anterior corona radiata  
 superior corona radiata  
 posterior corona radiata  
 posterior thalamic radiation  
 sagittal stratum  
 external capsule  
 cingulum cingulate gyrus  
 cingulum hippocampus  
 fornix cres or stria terminalis  
 superior longitudinal fasciculus  
 superior fronto-occipital fasciculus  
 uncinate fasciculus  
 tapetum



p-value	FDR
4.7e-01	0.6705
1.9e-01	0.4761
8.2e-01	0.8248
8.1e-01	0.8248
4.1e-01	0.6596
5.4e-04	0.0145
1.3e-01	0.4467
4.5e-01	0.6705
2.4e-01	0.5477
5.4e-02	0.2907
5.5e-01	0.7407
1.4e-01	0.4467
3.1e-02	0.2648
3.9e-02	0.2648
6.0e-01	0.7657
6.8e-01	0.7657
4.2e-01	0.6596
3.9e-01	0.6596
3.1e-01	0.6361
1.5e-01	0.4467
6.6e-01	0.7657
8.2e-01	0.8248
5.9e-03	0.0794
6.7e-01	0.7657
1.0e-01	0.4467
1.7e-01	0.4704
4.1e-01	0.6596

**Region**

middle cerebellar peduncle  
 pontine crossing tract  
 genu corpus callosum  
 body corpus callosum  
 splenium corpus callosum  
 fornix\*  
 corticospinal tract  
 medial lemniscus  
 inferior cerebellar peduncle  
 superior cerebellar peduncle  
 cerebral peduncle  
 anterior limb of the internal capsule  
 posterior limb of the internal capsule  
 retrolenticular part of the internal capsule  
 anterior corona radiata  
 superior corona radiata  
 posterior corona radiata  
 posterior thalamic radiation  
 sagittal stratum  
 external capsule  
 cingulum cingulate gyrus  
 cingulum hippocampus  
 fornix cres or stria terminalis  
 superior longitudinal fasciculus  
 superior fronto-occipital fasciculus  
 uncinate fasciculus  
 tapetum



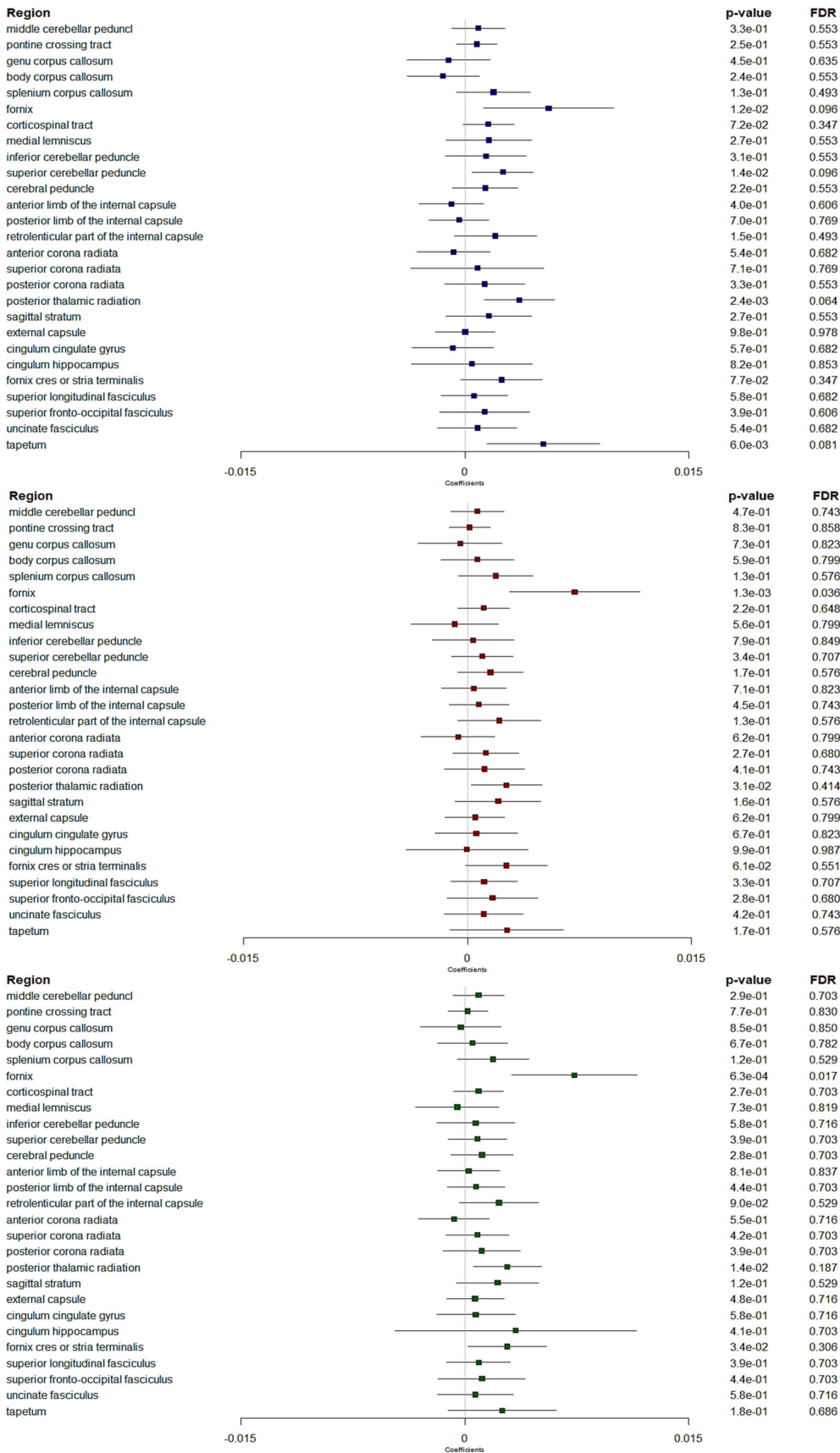
p-value	FDR
5.5e-01	0.8422
7.5e-01	0.9249
9.9e-01	0.9968
8.6e-01	0.9249
7.6e-01	0.9249
2.9e-04	0.0079
3.8e-01	0.8183
5.0e-01	0.8422
4.2e-01	0.8183
3.5e-01	0.8183
8.3e-01	0.9249
2.7e-01	0.8183
1.3e-01	0.7135
1.2e-01	0.7135
5.9e-01	0.8422
8.1e-01	0.9249
5.7e-01	0.8422
4.1e-01	0.8183
3.0e-01	0.8183
2.5e-01	0.8183
5.6e-01	0.8422
9.3e-01	0.9629
6.0e-02	0.7135
6.9e-01	0.9249
1.6e-01	0.7379
9.6e-02	0.7135
4.0e-01	0.8183

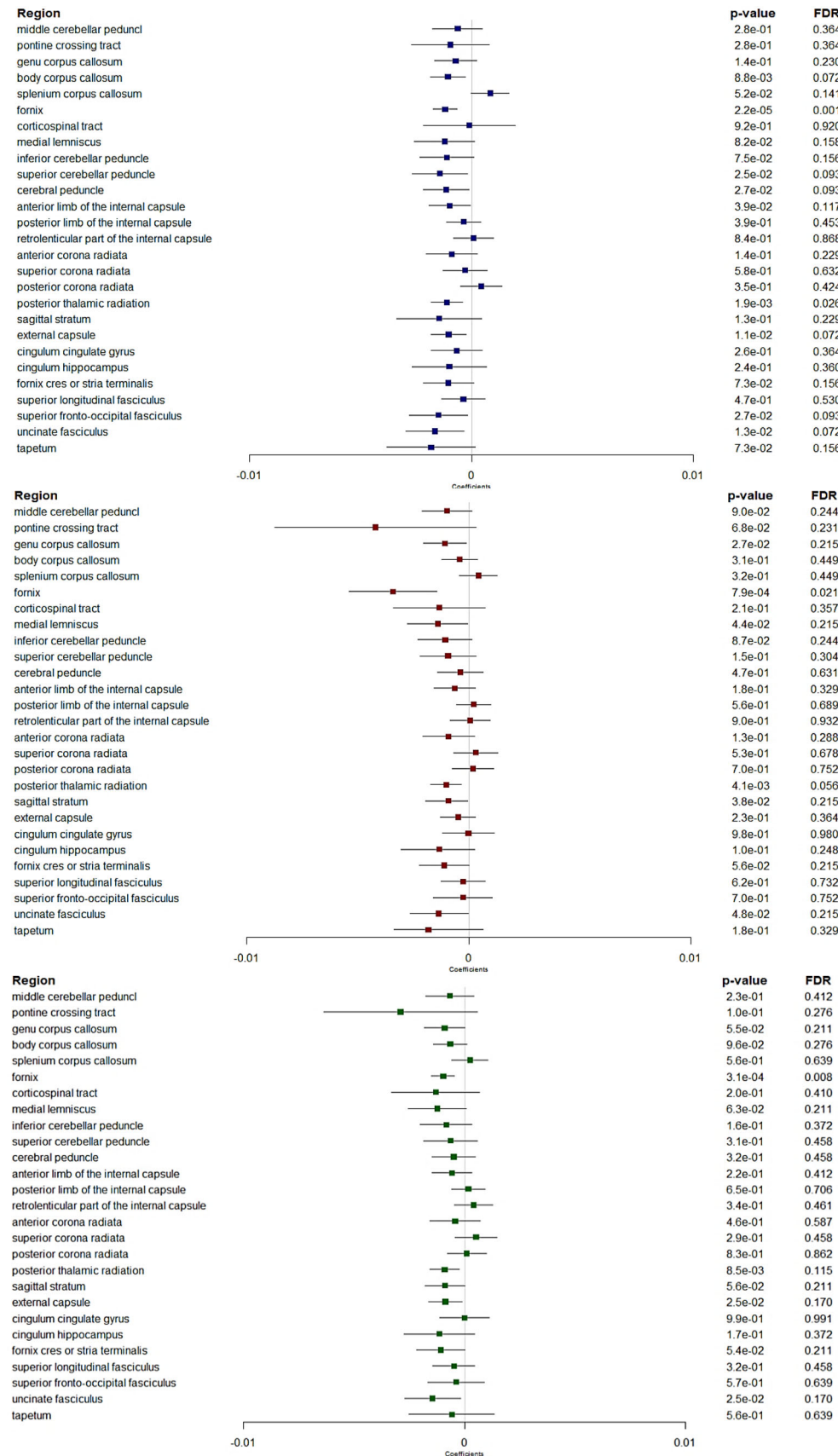
**FIGURE 3** Forest plots showing associations between retinal layers and mean diffusivity. Boxes represent coefficients and horizontal lines represent 95% Confidence Intervals (non-corrected). peripapillary RNFL (blue). GC-IPL (red). GCC (green). Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume. A negative  $\beta$  coefficient corresponds to a decrease in mean diffusivity better WM microstructure integrity, per one standard deviation increase in the retinal sublayer thickness. FDR, false discovery rate. \*Log-transformed outcomes: change in the scale of the coefficients and confidence intervals for presentation reasons. Dichotomous retinal layers in the regions: ppRNFL for the middle cerebellar peduncle, inf cerebellar peduncle; ppRNFL and GCC for the fornix cres or stria terminalis.

in the post thalamic radiation region ( $p = .001$ ,  $p = .008$  and  $p = .009$ , respectively), which includes the optic radiations and is linked to the visual cortex. Besides, thicker ppRNFL, GC-IPL and GCC

were associated with higher FA in the sagittal stratum ( $p = .002$ ,  $p = .021$  and  $p = .043$ , respectively), a major cortico-subcortical WM bundle. Higher GC-IPL and GCC thicknesses were associated with

**FIGURE 4** Forest plots showing associations between retinal layers and neurite density index. Boxes represent coefficients and horizontal lines represent 95% Confidence Intervals (non-corrected). peripapillary RNFL (blue). GC-IPL (red). GCC (green). Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume. A positive  $\beta$  coefficient corresponds to an increase in neurite density index better WM microstructure integrity, per one standard deviation increase in the retinal sublayer thickness. FDR, false discovery rate. Dichotomous retinal layers in the regions: ppRNFL for the sup corona radiata, and GCC for the cingulum hippocampus.





**FIGURE 5** Forest plots showing associations between retinal layers and orientation dispersion index. Boxes represent coefficients and horizontal lines represent 95% Confidence Intervals (non-corrected). peripapillary RNFL (blue). GC-IPL (red). GCC (green). Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume. A negative  $\beta$  coefficient corresponds to a decrease in orientation dispersion index better WM microstructure integrity, per one standard deviation increase in the retinal sublayer thickness. FDR, false discovery rate. Dichotomous retinal layers in the regions: GC-IPL and GCC for the pontine crossing tract.



higher FA in another association region, the fornix cres or stria terminalis ( $p = .010$  and  $p = .012$ , respectively).

In addition, thicker ppRNFL, GC-IPL and GCC were associated with higher FA ( $p = .002$ ,  $p = .010$  and  $p = .009$ , respectively), and lower MD ( $p = .0001$ ,  $p = .0145$  and  $p = .0079$ , respectively) in the fornix. And thicker ppRNFL was also associated with higher FA in the superior fronto-occipital fasciculus, and in the brainstem regions (medial lemniscus and inferior cerebellar peduncle) ( $p = .031$  for each of the three).

*NDI and ODI markers* (Figures 4 and 5). After correction for multiple testing, thicker ppRNFL was associated with lower ODI in the post thalamic radiation region ( $p = .026$ ). Although not significant, there were also trends for thicker ppRNFL with higher NDI ( $p = .064$ ) and thicker GC-IPL with lower ODI ( $p = .056$ ) in the same region. Similar pattern was also observed in the fornix, with thicker ppRNFL, GC-IPL and GCC associated with lower ODI ( $p = .001$ ,  $p = .021$  and  $p = .008$  respectively) and thicker GC-IPL and GCC with higher NDI in the fornix too ( $p = .036$  and  $p = .017$ ).

## 4 | DISCUSSION

This study is, to the best of our knowledge, the first that explored the retina-brain links in a large sample of healthy young individuals. In this young population, retinal-brain associations were found mainly with diffusion parameters allowing detecting more subtle changes in the integrity of the WM microstructure. As expected, we found associations with several brain regions involved in the visual pathway. In this pathway, not only diffusion parameters, but also GM volumes were associated with retinal layers, likely reflecting more direct and strong associations. However, our results have shown associations beyond visual regions, mainly in regions containing association fiber bundles, suggesting that retinal layers may reflect brain WM microstructure more globally, and not limited to the fibers of the visual pathway. This is reinforced by the associations we founded between retinal layer thickness and global diffusion parameters. Altogether, these findings support our hypothesis that retinal layer might reflect brain microstructure in young people.

Most of the previous studies on the associations between retinal layers and brain MRI markers analyzed global or regional tissue volumes rather than the microstructure of the WM. In non-diseased populations, they found that thinner retinal layers was associated with atrophy in the brain (Barrett-Young et al., 2023; Casaletto et al., 2017; Chua et al., 2021; Jorge et al., 2020; Mauschitz et al., 2022; Mejia-Vergara et al., 2021; Méndez-Gómez et al., 2018; Mutlu et al., 2017, 2018; Ong et al., 2015; Shi et al., 2020). However, most of them were carried out in elderly or middle-aged populations with only two including young subjects under 30 years old, but no more than 20 individuals, preventing any analysis specifically in the young population (Jorge et al., 2020; Mejia-Vergara et al., 2021). Among these studies, one found that thicker RNFL was associated with greater volume in an occipital region linked to the visual cortex, more precisely the pericalcarine region (Mejia-Vergara et al., 2021), as in our study, albeit in a

much small sample of 20 subjects between age of 27 and 71 years. Consistently, when analyzing more specific visual areas, we also found an association between thicker ppRNFL and greater volume in the primary visual cortex (V1-BA17). Moreover, thicker ppRNFL and GC-IPL were also associated with thinner CT in the secondary visual cortex (V2-BA18).

Previous investigations conducted specifically in older populations reported associations between retinal thinning and reduced GM and WM brain volumes globally (Mutlu et al., 2017; Ong et al., 2015) and in different areas including: (i) the occipital lobe or visual areas (Méndez-Gómez et al., 2018; Mutlu et al., 2017, 2018; Ong et al., 2015; Shi et al., 2020); and (ii) the temporal or mediotemporal lobe or the hippocampus, which are regions associated with Alzheimer's disease. (Casaletto et al., 2017; Méndez-Gómez et al., 2018; Mutlu et al., 2017; Ong et al., 2015). Most of these studies have focused on the thicknesses of two retinal layers, the ppRNFL and the macular ganglion cell layer.

Findings from recent studies including middle-aged participants are quite similar to those of studies including only older adults, but some of them additionally examined other retinal layers than the ppRNFL and the ganglion cell layer (Chua et al., 2021; Mauschitz et al., 2022). In the UK Biobank (Chua et al., 2021) ( $n = 2131$ ) and in the Rhineland Study ( $n = 2872$ ) (Mauschitz et al., 2022), most of retinal layers were associated with brain volumes including overall volumes and GM volumes in the occipital pole and the hippocampus (Chua et al., 2021). In the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study ( $n = 825$ ), thinner ppRNFL and GC-IPL were associated with reduced subcortical volumes, but also with reduced cortical surface and thinner average cortex (Barrett-Young et al., 2023). However, contrary to most previous studies, in their parcel-wise analyses, the associations found with retinal layers were widely distributed across the cortex, rather than regionally-specific.

In our young population, we did not find significant associations with global structural MRI markers (i.e., GM/WM volumes or cortical thickness), but only with diffusion parameters reflecting WM microstructure. Apparent discrepancies with prior studies may be due to differences in the age of the included populations; indeed, the associations in middle-aged and older adults could reflect age-related neurodegenerative processes.

Beyond the analysis of brain morphometric measures, very few studies have examined WM microstructural properties in relation to retinal layers. In our study, thicker retinal nerve layers were associated with higher WM microstructural integrity patterns (higher FA, lower PSMD, and, to a lesser extent, a combination of higher NDI and lower ODI) globally and in several areas including: (i) the post thalamic radiation region, which is involved in the visual pathway; (ii) the sagittal stratum (and occasionally in adjacent external capsule) region composed of projection and association fibers including the inferior longitudinal fasciculus (IFO) and the inferior longitudinal fasciculus (ILF), that are neighbor tracts of the optic radiation (Mori et al., 2008); (iii) and the fornix, another association bundle belonging to the limbic system. It is interesting that the pattern of association with DTI and NODDI metrics was consistent across these regions, and consistent

with the interpretation that subjects with thicker retinal layers have diffusion properties associated with higher WM integrity: higher FA and lower PSMD (indicating less variability in the amount of diffusivity along the core WM skeleton) suggest more coherence of WM fibers overall. Although biological interpretations of DTI metrics can be unspecific (e.g., FA is sensitive to both the underlying fiber composition of a given voxel and microstructural integrity, such as myelination and axon density), higher FA coupled with higher NDI and lower ODI suggests that thicker retinal layers are associated with both higher axon density and/or myelination and less dispersion of fiber orientations, that is, higher fiber coherence, in subjects with thicker retinal layers.

It is also interesting that aforementioned regions with significant associations between retinal layers and FA, NDI and/or ODI metrics are WM regions that are part of visual or limbic memory pathways with strong functional associations with cortical and subcortical regions implicated in previous studies in older subjects. These regional patterns and the direction of changes in DTI metrics are also consistent with few studies that investigated the relationships between the retinal layers and WM properties.

In the Rotterdam cohort, reduced ppRNFL and reduced ganglion cell layer were associated with altered WM microstructure (lower FA and higher MD) globally (Mutlu et al., 2017) and in WM tracts in the visual pathway using a voxel-based analysis (Mutlu et al., 2018). In the Three-City Study-Bordeaux cohort, thicker ppRNFL was associated with preserved cerebral microstructure (higher FA and lower MD) in regions including the visual pathway and those involved in neurodegenerative process of Alzheimer's disease (Méndez-Gómez et al., 2018). Moreover, in the Rhineland Study including middle-aged participants, thicker inner retinal layers mainly (including ppRNFL, ganglion cell layer, and inner plexiform layer) were associated with preserved WM microstructure (globally and in the optic radiation area) (Mauschitz et al., 2022).

We had hypothesized that retinal macular layers, which include cell bodies of retinal neurons (i.e., GC-IPL and GCC), should reflect more the condition of the cerebral GM, while the ppRNFL, which is composed of axons, may reflect more the cerebral WM condition. This assumption was based on the physiological composition of the retinal layers and on one previous study showing that thinning of the GC-IPL was associated with GM, but not WM volume (Ong et al., 2015). Our results were not concordant with this assumption as we have shown associations on one hand, between ppRNFL and GM volume in occipital areas, and on the other hand, between all retinal layers with WM microstructure. Several previous studies assessing peripapillary and macular layers also found that both layers were associated with GM and WM (Barrett-Young et al., 2023; Mauschitz et al., 2022; Mutlu et al., 2017, 2018).

Given the specific age range of our population, the maturational changes in both the microstructural architecture of brain WM and the retinal sublayers make the study of the relationship between the two very complex and likely could impact our results. Knowledge about maturational changes at both retinal and brain levels is still incomplete. While the retinal layers become thinner with aging (Cheung

et al., 2011; Duan et al., 2010; Hoffmann et al., 2018; Mauschitz et al., 2018; Nousome et al., 2021; von Hanno et al., 2017), studies including children, adolescents or young adults rather suggest a thickening of retinal layers up to young adults ages, although studies are scarce and only cross-sectional (Cheng et al., 2019; Huynh et al., 2008; Mwanza et al., 2011). Regarding the brain, previous large cross-sectional and longitudinal brain MRI studies focusing on structural and diffusion tensor markers and including young adults have reported common patterns between the 20's and 40's, that is, WM volume increase, cortical thinning, increases in FA and decreases in MD (Coupé et al., 2017; Kochunov et al., 2011; Koolschijn & Crone, 2013; Lebel et al., 2012; Lebel & Beaulieu, 2011; Pines et al., 2020; Simmonds et al., 2014; Tamnes et al., 2010; Westlye et al., 2010; Yeatman et al., 2014; Zhou et al., 2015). Results from the MRI-Share cohort included in the present study also reported the same patterns in subsample of subjects aged between 18 and 26 (Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Joliot, et al., 2021). A recent multi-cohort study with a large collective sample ( $n = 20,005$ ) across the adult lifespan confirmed these patterns of age-related DTI changes (Beaudet et al., 2020). Age-related changes in NODDI metrics are less well-understood, but we have previously shown that among the students of the MRI-Share study NDI increase globally with age, while age-related variations in ODI are more regionally circumscribed (Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Joliot, et al., 2021; Tsuchida, Laurent, Crivello, Petit, Pepe, et al., 2021). These strong maturational changes in both FA, NDI, and retinal layers (all increasing) in young adults concord with the association found between thicker retinal nerve layers and greater FA and NDI. The lowest change with age of ODI could in part explain our observation of a thicker retinal nerve layer associated with lower ODI.

The retinal-brain connection revealed in our study posits questions about its implications: can the retinal layers also be related to variations in cognitive performance? Some studies conducted in young people suggested that brain MRI changes may be related to cognitive performance in different domains (Botdorf et al., 2022; Estrada et al., 2019; Lee et al., 2014; Tamnes et al., 2010, 2013). However, their cross-sectional design or short-term follow-up preclude drawing conclusions about longer-term cognition. On the other hand, studies exploring the associations between retinal layers and cognitive function in young populations are very scarce. Indeed, the previous studies that have explored these associations were mainly conducted among adults (over 40 years) (Girbardt et al., 2021; Jeevakumar et al., 2022; Khawaja et al., 2016; Ko et al., 2018; Merten et al., 2020). To our knowledge, only one previous study in this field has included young people, showing that retinal layer thickness assessed in middle age was associated with cognitive performance in childhood and adulthood (Barrett-Young et al., 2022). Although retinal layer thickness was not assessed in childhood in this study, the results are in favor of a link between retinal layers and cognition even early in the life.

A major strength of our study is its large sample size, with retinal data and brain imaging data collected independently, using standardized protocols. Besides, to the best of our knowledge, this is the first

large study assessing at the same time retinal layers and brain MRI markers in a sample composed exclusively of young healthy subjects. Moreover, we could have access to novel diffusion-based measures that might allow a detailed characterization of the white matter microstructural architecture in our population. Finally, we explored the associations between retinal layers and numerous brain regions, without a priori selection, taking into account multiple testing. This work has also some limitations. First, given the cross-sectional design of our study, it was not possible to examine temporal associations between retina and brain; however, this study aimed to investigate the parallel maturation processes of retinal and brain structures, with the assumption that retinal structures may mirror brain structures. Nevertheless, longitudinal data are necessary to further understand the evolution of the retina and brain over the time. Second, our sample is composed of young university students, predominantly female, thus it may not be representative of population of this age-range in general. Third, we excluded participants with missing data on covariates; however, given the influence of axial length on retinal layer thickness and the low proportion of missing data in our sample, we decided not to apply imputation. Fourth, the associations have not been consistently found with the different brain parameters analyzed in our study.

## 5 | CONCLUSION

The retina is anatomically an extension of the brain. In this young healthy population, for which the cerebral maturation is still strongly in progress, we have found relationships between some retinal nerve layers and diffusion MRI parameters in regions containing associative tracts and in a projection area involved in the visual pathway. Beyond the anatomical origin, these results suggest common maturational processes in the retina and the brain. Further studies are needed to confirm these results in young subjects, and to document whether common factors may explain the parallel maturation of the retina and the brain. Moreover, additional studies should also investigate more in-depth the associations within the visual cortex using high resolution MRI as well as the links with cognitive function, to understand whether retinal-brain associations have functional repercussions.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted to the participants of the i-Share project for their commitment and co-operation. The authors also thank the entire i-Share team for their expert contribution and assistance.

## FUNDING INFORMATION

The i-Share team is currently supported by an unrestricted grant of the Nouvelle-Aquitaine Regional Council (Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine, grant N°4370420). It has also received grants from the Nouvelle-Aquitaine Regional Health Agency (Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine, grant N°6066R-8), Public Health France (Santé Publique France, grant N°19DPPP023-0), and The National Institute against cancer INCa (Institut National Du Cancer, grant N°INCa\_11502). The funding bodies were neither involved in the

study design, or in the collection, analysis, or interpretation of the data. Digital Public Health Graduate Program, with funding support from the framework of the PIA3 (Investment for the future). Project reference 17-EURE-0019.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Sara Cristina Lima Rebouças, Fabrice Crivello, Ami Tsuchida, Christophe Tzourio and Catherine Helmer have no conflicts of interest to disclose. Cédric Schweitzer is consultant for Abbvie, Alcon, Glaukos, Nicox, Théa, Horus, Johnson & Johnson, Santen and Bausch & Lomb. Jean-François Korobelnik is consultant for Abbvie, Apellis, Bayer, Janssen, Nanoretina, Roche, Théa and Carl Zeiss Meditec. Cecile Delcourt is consultant for Allergan, Chauvin-Bausch+Lomb, Laboratoires Théa and Novartis.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available, as they contain information that could compromise research participant consent (i-Share & MRI-Share). However, data are available from the corresponding author upon reasonable request and with permission of the principal investigators of the cohorts.

## INFORMED CONSENT STATEMENT

All participants signed a written informed consent form.

## ORCID

Sara Cristina Lima Rebouças  <https://orcid.org/0000-0001-7013-0589>


Fabrice Crivello  <https://orcid.org/0000-0001-6950-984X>

Ami Tsuchida  <https://orcid.org/0000-0001-5160-6203>

Christophe Tzourio  <https://orcid.org/0000-0002-6517-2984>

Cédric Schweitzer  <https://orcid.org/0000-0002-2162-9479>

Jean-François Korobelnik  <https://orcid.org/0000-0002-4438-9535>

Cécile Delcourt  <https://orcid.org/0000-0002-2099-0481>

Catherine Helmer  <https://orcid.org/0000-0002-5169-7421>

## REFERENCES

- Alfaro-Almagro, F., Jenkinson, M., Bangerter, N. K., Andersson, J. L. R., Griffanti, L., Douaud, G., Sotiropoulos, S. N., Jbabdi, S., Hernandez-Fernandez, M., Vallee, E., Vidaurre, D., Webster, M., McCarthy, P., Rorden, C., Daducci, A., Alexander, D. C., Zhang, H., Dragonu, I., Matthews, P. M., ... Smith, S. M. (2018). Image processing and quality control for the first 10,000 brain imaging datasets from UK Biobank. *NeuroImage*, 166, 400–424. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.034>
- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., & Zilles, K. (2000). Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space—Where and how variable? *NeuroImage*, 11(1), 66–84. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0516>
- Barrett-Young, A., Abraham, W. C., Cheung, C. Y., Gale, J., Hogan, S., Ireland, D., Keenan, R., Knodt, A. R., Melzer, T. R., Moffitt, T. E., Ramrakha, S., Tham, Y. C., Wilson, G. A., Wong, T. Y., Hariri, A. R., & Poulton, R. (2023). Associations between thinner retinal neuronal layers and suboptimal brain structural integrity in a middle-aged cohort. *Eye and Brain*, 15, 25–35. <https://doi.org/10.2147/EB.S402510>

- Barrett-Young, A., Ambler, A., Cheyne, K., Guiney, H., Kokaua, J., Steptoe, B., Tham, Y. C., Wilson, G. A., Wong, T. Y., & Poulton, R. (2022). Associations between retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer in middle age and cognition from childhood to adulthood. *JAMA Ophthalmology*, 140(3), 262–268. <https://doi.org/10.1001/jamaophthol.2021.6082>
- Baykara, E., Gesierich, B., Adam, R., Tuladhar, A. M., Biesbroek, J. M., Koek, H. L., Ropele, S., Jouvent, E., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Chabriet, H., Ertl-Wagner, B., Ewers, M., Schmidt, R., de Leeuw, F.-E., Biessels, G. J., Dichgans, M., & Duering, M. (2016). A novel imaging marker for small vessel disease based on skeletonization of white matter tracts and diffusion histograms: Novel SVD imaging marker. *Annals of Neurology*, 80(4), 581–592. <https://doi.org/10.1002/ana.24758>
- Beaudet, G., Tsuchida, A., Petit, L., Tzourio, C., Caspers, S., Schreiber, J., Pausova, Z., Patel, Y., Paus, T., Schmidt, R., Pirpamer, L., Sachdev, P. S., Brodaty, H., Kochan, N., Trollor, J., Wen, W., Armstrong, N. J., Deary, I. J., Bastin, M. E., ... Mazoyer, B. (2020). Age-related changes of peak width skeletonized mean diffusivity (PSMD) across the adult lifespan: A multi-cohort study. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 342. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00342>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Botdorf, M., Canada, K. L., & Riggins, T. (2022). A meta-analysis of the relation between hippocampal volume and memory ability in typically developing children and adolescents. *Hippocampus*, 32(5), 386–400. <https://doi.org/10.1002/hipo.23414>
- Casaletto, K. B., Ward, M. E., Baker, N. S., Bettcher, B. M., Gelfand, J. M., Li, Y., Chen, R., Dutt, S., Miller, B., Kramer, J. H., & Green, A. J. (2017). Retinal thinning is uniquely associated with medial temporal lobe atrophy in neurologically normal older adults. *Neurobiology of Aging*, 51, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.011>
- Cheng, L., Wang, M., Deng, J., Lv, M., Jiang, W., Xiong, S., Sun, S., Zhu, J., Zou, H., He, X., & Xu, X. (2019). Macular ganglion cell-inner plexiform layer, ganglion cell complex, and outer retinal layer thicknesses in a large cohort of Chinese children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(14), 4792. <https://doi.org/10.1167/jovs.18-26300>
- Cheung, C. Y., Chen, D., Wong, T. Y., Tham, Y. C., Wu, R., Zheng, Y., Cheng, C. Y., Saw, S. M., Baskaran, M., Leung, C. K., & Aung, T. (2011). Determinants of quantitative optic nerve measurements using spectral domain optical coherence tomography in a population-based sample of non-glaucomatous subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(13), 9629. <https://doi.org/10.1167/jovs.11-7481>
- Cheung, C. Y., Ikram, M. K., Chen, C., & Wong, T. Y. (2017). Imaging retina to study dementia and stroke. *Progress in Retinal and Eye Research*, 57, 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.01.001>
- Chua, S. Y. L., Lascaratos, G., Atan, D., Zhang, B., Reisman, C., Khaw, P. T., Smith, S. M., Matthews, P. M., Petzold, A., Strouthidis, N. G., Foster, P. J., Khawaja, A. P., Patel, P. J., & The UK Biobank Eye, Vision Consortium. (2021). Relationships between retinal layer thickness and brain volumes in the UK Biobank cohort. *European Journal of Neurology*, 28(5), 1490–1498. <https://doi.org/10.1111/ene.14706>
- Coupé, P., Catheline, G., Lanuza, E., Manjón, J. V., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: A MRI analysis: Towards a unified analysis of brain. *Human Brain Mapping*, 38(11), 5501–5518. <https://doi.org/10.1002/hbm.23743>
- Daducci, A., Canales-Rodríguez, E. J., Zhang, H., Dyrby, T. B., Alexander, D. C., & Thiran, J.-P. (2015). Accelerated microstructure imaging via convex optimization (AMICO) from diffusion MRI data. *NeuroImage*, 105, 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.026>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Duan, X. R., Liang, Y. B., Friedman, D. S., Sun, L. P., Wong, T. Y., Tao, Q. S., Bao, L., Wang, N. L., & Wang, J. J. (2010). Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: The Handan eye study. *Ophthalmology*, 117(8), 1585–1594. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.036>
- Estrada, E., Ferrer, E., Román, F. J., Karama, S., & Colom, R. (2019). Time-lagged associations between cognitive and cortical development from childhood to early adulthood. *Developmental Psychology*, 55(6), 1338–1352. <https://doi.org/10.1037/dev0000716>
- Fujimoto, J. G. (2003). Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nature Biotechnology*, 21(11), 1361–1367. <https://doi.org/10.1038/nbt892>
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., van der Walt, S., Descoteaux, M., Nimmo-Smith, I., & Contributors, D. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00008>
- Girbardt, J., Luck, T., Kynast, J., Rodriguez, F. S., Wicklein, B., Wirkner, K., Engel, C., Girbardt, C., Wang, M., Polyakova, M., Witte, A. V., Loeffler, M., Villringer, A., Riedel-Heller, S. G., Schroeter, M. L., Elze, T., & Rauscher, F. G. (2021). Reading cognition from the eyes—Association of retinal nerve fiber layer thickness with cognitive performance in a population-based study. *Brain Communications*, 3(4), fcab258. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab258>
- Hoffmann, E. M., Schmidtman, I., Siouli, A., Schuster, A. K., Beutel, M. E., Pfeiffer, N., & Lamparter, J. (2018). The distribution of retinal nerve fiber layer thickness and associations with age, refraction, and axial length: The Gutenberg health study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 256(9), 1685–1693. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3991-z>
- Huang, D., Swanson, E., Lin, C., Schuman, J., Stinson, W., Chang, W., Hee, M., Flotte, T., Gregory, K., Carmen, A., Puliafito, C., & Fujimoto, J. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, 254(5035), 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
- Huynh, S. C., Wang, X. Y., Burlutsky, G., Rochtchina, E., Stapleton, F., & Mitchell, P. (2008). Retinal and optic disc findings in adolescence: A population-based OCT study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(10), 4328–4335. <https://doi.org/10.1167/jovs.07-0699>
- Jeevakumar, V., Sefton, R., Chan, J., Gopinath, B., Liew, G., Shah, T. M., & Siette, J. (2022). Association between retinal markers and cognition in older adults: A systematic review. *BMJ Open*, 12(6), e054657. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054657>
- Jorge, L., Canário, N., Quental, H., Bernardes, R., & Castelo-Branco, M. (2020). Is the retina a mirror of the aging brain? Aging of neural retina layers and primary visual cortex across the lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 360. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00360>
- Khawaja, A. P., Chan, M. P. Y., Yip, J. L. Y., Broadway, D. C., Garway-Heath, D. F., Luben, R., Hayat, S., Matthews, F. E., Brayne, C., Khaw, K.-T., & Foster, P. J. (2016). Retinal nerve fiber layer measures and cognitive function in the EPIC-Norfolk cohort study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(4), 1921–1926. <https://doi.org/10.1167/jovs.16-19067>
- Ko, F., Muthy, Z. A., Gallacher, J., Sudlow, C., Rees, G., Yang, Q., Keane, P. A., Petzold, A., Khaw, P. T., Reisman, C., Strouthidis, N. G., Foster, P. J., Patel, P. J., & for the UK Biobank Eye & Vision Consortium. (2018). Association of retinal nerve fiber layer thinning with current and future cognitive decline: A study using optical coherence tomography. *JAMA Neurology*, 75(10), 1198–1205. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1578>
- Kochunov, P., Glahn, D. C., Lancaster, J., Thompson, P. M., Kochunov, V., Rogers, B., Fox, P., Blangero, J., & Williamson, D. E. (2011). Fractional anisotropy of cerebral white matter and thickness of cortical gray



- matter across the lifespan. *NeuroImage*, 58(1), 41–49. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.050>
- Koolschijn, P. C. M. P., & Crone, E. A. (2013). Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 5, 106–118. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.02.003>
- Label, C., & Beaulieu, C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *Journal of Neuroscience*, 31(30), 10937–10947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011>
- Label, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., & Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*, 60(1), 340–352. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.094>
- Lee, N. R., Raznahan, A., Wallace, G. L., Alexander-Bloch, A., Clasen, L. S., Lerch, J. P., & Giedd, J. N. (2014). Anatomical coupling among distributed cortical regions in youth varies as a function of individual differences in vocabulary abilities: Vocabulary skill and anatomical coupling. *Human Brain Mapping*, 35(5), 1885–1895. <https://doi.org/10.1002/hbm.22299>
- London, A., Benhar, I., & Schwartz, M. (2013). The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.227>
- Macalli, M., Côté, S., & Tzourio, C. (2020). Perceived parental support in childhood and adolescence as a tool for mental health screening in students: A longitudinal study in the i-Share cohort. *Journal of Affective Disorders*, 266, 512–519. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.009>
- Mauschitz, M. M., Bonnemaier, P. W. M., Diers, K., Rauscher, F. G., Elze, T., Engel, C., Loeffler, M., Colijn, J. M., Ikram, M. A., Vingerling, J. R., Williams, K. M., Hammond, C. J., Creuzot-Garçher, C., Bron, A. M., Silva, R., Nunes, S., Delcourt, C., Cougnard-Grégoire, A., Holz, F. G., ... Zerbib, J. (2018). Systemic and ocular determinants of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements in the European eye epidemiology (E3) population. *Ophthalmology*, 125(10), 1526–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.03.026>
- Mauschitz, M. M., Lohner, V., Koch, A., Stöcker, T., Reuter, M., Holz, F. G., Finger, R. P., & Breteler, M. M. B. (2022). Retinal layer assessments as potential biomarkers for brain atrophy in the rhineland study. *Scientific Reports*, 12(1), 2757. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06821-4>
- Mazoyer, B., Mellet, E., Tzourio-Mazoyer, N., Percey, G., Hervé, P.-Y., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., Knafo, L., Roussillon, C., Capelli, A., Tourdias, T., Zago, L., Dabette, S., & Tzourio, C. (2017). Le projet MRI-Share: IRM d'une cohorte de 2000 étudiants. État d'avancement et résultats préliminaires. *Journal of Neuroradiology*, 44(2), 74. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2017.01.004>
- Mejia-Vergara, A. J., Karanjia, R., & Sadun, A. A. (2021). OCT parameters of the optic nerve head and the retina as surrogate markers of brain volume in a normal population, a pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*, 420, 117213. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117213>
- Méndez-Gómez, J. L., Pelletier, A., Rougier, M.-B., Korobelnik, J.-F., Schweitzer, C., Delyfer, M.-N., Catheline, G., Monfermé, S., Dartigues, J.-F., Delcourt, C., & Helmer, C. (2018). Association of retinal nerve fiber layer thickness with brain alterations in the visual and limbic networks in elderly adults without dementia. *JAMA Network Open*, 1(7), e184406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4406>
- Merten, N., Paulsen, A. J., Pinto, A. A., Chen, Y., Dillard, L. K., Fischer, M. E., Huang, G.-H., Klein, B. E. K., Schubert, C. R., & Cruickshanks, K. J. (2020). Macular ganglion cell-inner plexiform layer as a marker of cognitive and sensory function in midlife. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(9), e42–e48. <https://doi.org/10.1093/geron/glaa135>
- Montagni, I., Cariou, T., Tzourio, C., & González-Caballero, J.-L. (2019). “I don't know”, “I'm not sure”, “I don't want to answer”: A latent class analysis explaining the informative value of nonresponse options in an online survey on youth health. *International Journal of Social Research Methodology*, 22(6), 651–667. <https://doi.org/10.1080/13645579.2019.1632026>
- Mori, S., Oishi, K., Jiang, H., Jiang, L., Li, X., Akhter, K., Hua, K., Faria, A. V., Mahmood, A., Woods, R., Toga, A. W., Pike, G. B., Neto, P. R., Evans, A., Zhang, J., Huang, H., Miller, M. I., van Zijl, P., & Mazziotta, J. (2008). Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*, 40(2), 570–582. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.035>
- Mutlu, U., Bonnemaier, P. W. M., Ikram, M. A., Colijn, J. M., Cremers, L. G. M., Buitendijk, G. H. S., Vingerling, J. R., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., Klaver, C. C. W., & Ikram, M. K. (2017). Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: The Rotterdam study. *Neurobiology of Aging*, 60, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003>
- Mutlu, U., Ikram, M. K., Roshchupkin, G. V., Bonnemaier, P. W. M., Colijn, J. M., Vingerling, J. R., Niessen, W. J., Ikram, M. A., Klaver, C. C. W., & Vernooij, M. W. (2018). Thinner retinal layers are associated with changes in the visual pathway: A population-based study. *Human Brain Mapping*, 39(11), 4301. <https://doi.org/10.1002/hbm.24246>
- Mwanza, J.-C., Durbin, M. K., Budenz, D. L., Girkin, C. A., Leung, C. K., Liebmann, J. M., Peace, J. H., Werner, J. S., & Wollstein, G. (2011). Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(11), 7872. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7896>
- Nousome, D., Mckean-Cowdin, R., Richter, G. M., Burkemper, B., Torres, M., Varma, R., & Jiang, X. (2021). Retinal nerve fiber layer thickness in healthy eyes of black, Chinese, and Latino Americans. *Ophthalmology*, 128(7), 1005–1015. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.015>
- Ong, Y.-T., Hilal, S., Cheung, C. Y., Venketasubramanian, N., Niessen, W. J., Vrooman, H., Anuar, A. R., Chew, M., Chen, C., Wong, T. Y., & Ikram, M. K. (2015). Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neuroscience Letters*, 584, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.010>
- Pines, A. R., Cieslak, M., Larsen, B., Baum, G. L., Cook, P. A., Adebimpe, A., Dávila, D. G., Elliott, M. A., Jirsaraie, R., Murtha, K., Oathes, D. J., Piiwaa, K., Rosen, A. F. G., Rush, S., Shinohara, R. T., Bassett, D. S., Roalf, D. R., & Satterthwaite, T. D. (2020). Leveraging multi-shell diffusion for studies of brain development in youth and young adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 43, 100788. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2020.100788>
- Shi, Z., Cao, X., Hu, J., Jiang, L., Mei, X., Zheng, H., Chen, Y., Wang, M., Cao, J., Li, W., Li, T., Li, C., & Shen, Y. (2020). Retinal nerve fiber layer thickness is associated with hippocampus and lingual gyrus volumes in nondemented older adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109824. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109824>
- Simmonds, D. J., Hallquist, M. N., Asato, M., & Luna, B. (2014). Developmental stages and sex differences of white matter and behavioral development through adolescence: A longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study. *NeuroImage*, 92, 356–368. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.044>
- Snyder, P. J., Alber, J., Alt, C., Bain, L. J., Bouma, B. E., Bouwman, F. H., DeBuc, D. C., Campbell, M. C. W., Carrillo, M. C., Chew, E. Y., Cordeiro, M. F., Dueñas, M. R., Fernández, B. M., Koronyo-Hamaoui, M., La Morgia, C., Carare, R. O., Sadda, S. R., Wijngaarden, P., & Snyder, H. M. (2021). Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases. *Alzheimer's & Dementia*, 17(1), 103–111. <https://doi.org/10.1002/alz.12179>
- Tamnes, C. K., Østby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Walhovd, K. B. (2010). Brain maturation in adolescence and young

- adulthood: Regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cerebral Cortex*, 20(3), 534–548. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp118>
- Tamnes, C. K., Walhovd, K. B., Grydeland, H., Holland, D., Østby, Y., Dale, A. M., & Fjell, A. M. (2013). Longitudinal working memory development is related to structural maturation of frontal and parietal cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(10), 1611–1623. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00434](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00434)
- Tsuchida, A., Laurent, A., Crivello, F., Petit, L., Joliot, M., Pepe, A., Beguedou, N., Gueye, M.-F., Verrecchia, V., Nozais, V., Zago, L., Mellet, E., Debette, S., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2021). The MRI-share database: Brain imaging in a cross-sectional cohort of 1870 university students. *Brain Structure and Function*, 226(7), 2057–2085. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02334-4>
- Tsuchida, A., Laurent, A., Crivello, F., Petit, L., Pepe, A., Beguedou, N., Debette, S., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2021). Age-related variations in regional white matter volumetry and microstructure during the post-adolescence period: A cross-sectional study of a cohort of 1,713 university students. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 692152. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.692152>
- von Hanno, T., Lade, A. C., Mathiesen, E. B., Peto, T., Njølstad, I., & Bertelsen, G. (2017). Macular thickness in healthy eyes of adults ( $N = 4508$ ) and relation to sex, age and refraction: The Tromsø eye study (2007–2008). *Acta Ophthalmologica*, 95(3), 262–269. <https://doi.org/10.1111/aos.13337>
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P., Engvig, A., Grydeland, H., Tamnes, C. K., Østby, Y., & Fjell, A. M. (2010). Life-span changes of the human brain white matter: Diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cerebral Cortex*, 20(9), 2055–2068. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp280>
- Yeatman, J. D., Wandell, B. A., & Mezer, A. A. (2014). Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nature Communications*, 5(1), 4932. <https://doi.org/10.1038/ncomms5932>
- Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*, 61(4), 1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>
- Zhou, D., Lebel, C., Treit, S., Evans, A., & Beaulieu, C. (2015). Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence. *NeuroImage*, 104, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.005>

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Lima Reboúças, S. C., Crivello, F., Tsuchida, A., Tzourio, C., Schweitzer, C., Korobelnik, J.-F., Delcourt, C., & Helmer, C. (2023). Association of retinal nerve layers thickness and brain imaging in healthy young subjects from the i-Share-Bordeaux study. *Human Brain Mapping*, 1–16. <https://doi.org/10.1002/hbm.26412>

### *Discussion des analyses menées dans i-Share*

Contrairement aux premières études sur les liens entre couches rétiniennes et paramètres d'IRM cérébrale qui portaient essentiellement sur des populations âgées, récemment quelques études ont aussi inclus des sujets moins âgés, avec une moyenne d'âge autour de 50 ans. Néanmoins, les liens entre rétine et cerveau restent très peu étudiés chez les jeunes, d'où l'intérêt d'avoir mené cette étude chez les jeunes étudiants de la cohorte i-Share.

Dans nos travaux de recherche incluant des sujets jeunes, une épaisseur augmentée des différentes couches nerveuses rétiniennes était associée à des paramètres d'IRM cérébrale dans plusieurs régions ; ces associations ont été surtout retrouvées avec des paramètres de diffusion indiquant une meilleure intégrité de la microstructure cérébrale. Il est important cependant de souligner que l'interprétation de ces résultats reste difficile dans cette population pour plusieurs raisons. D'une part, les associations mises en évidence ont pu être impactées par les processus impliqués dans la maturation cérébrale ou au niveau rétinien, des processus qui ne sont pas complètement connus. Au niveau rétinien, à l'inverse des études chez les personnes plus âgées montrant un amincissement avec l'âge, quelques études transversales incluant des jeunes (des enfants, des adolescents ou de jeunes adultes) suggèrent, selon les études, un épaississement des couches rétiniennes avec l'âge jusqu'à 19 ans (181–183) ou une épaisseur stable jusqu'à 50 ans (184). Dans notre échantillon, l'âge n'était pas significativement associé à l'épaisseur de la RNFL (mais la tranche d'âge était relativement restreinte et plus de 75% des participants avaient entre 18 et 24,5 ans) ( $p = 0,26$ ) ; par contre, les femmes présentaient une épaisseur augmentée des couches par rapport aux hommes, de l'ordre de  $2 \mu\text{m}$  ( $p = 0,005$ ). Les résultats étaient similaires pour les autres couches rétiniennes. Au niveau cérébral, des études évaluant les structures cérébrales à partir d'IRM ont retrouvé des tendances communes (e.g. augmentation du volume de la substance blanche, amincissement cortical, augmentation de l'AF et diminution de la MD) concernant les paramètres macro et micro-structurels

notamment chez des adultes jeunes dans la même tranche d'âge que les étudiants d'i-Share (61–72). D'autre part, l'interprétation des associations avec les paramètres émergents en imagerie de diffusion (le PSMD et les paramètres du modèle NODDI) doit être prudente, car à ce jour, il existe peu de données concernant ces paramètres chez le sujet jeune.

Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre leur intérêt par rapport aux paramètres classiques dans l'évaluation des structures cérébrales, et leur potentielle utilité clinique (185). Par ailleurs, la comparaison avec la littérature reste difficile, car les études antérieures n'incluaient pas des jeunes adultes, et les paramètres étudiés peuvent être altérés avec l'âge. Mais notre objectif était d'explorer le potentiel lien structurel entre rétine et cerveau, alors que la plupart des études antérieures avaient plutôt pour objectif d'évaluer l'intérêt potentiel de l'examen de la rétine pour le dépistage ou le diagnostic de sujets à risque de troubles cognitifs.

Plusieurs analyses complémentaires ont été menées dans notre étude afin de mieux comprendre les relations entre rétine et cerveau dans cette tranche d'âge. Dans un premier temps, nous avons recherché si les relations entre couches rétinienne et paramètres cérébraux différaient selon l'âge et le sexe. En effet, dans nos modèles ajustés sur tous les facteurs de confusion potentiels, l'âge et le sexe étaient significativement associés à plusieurs paramètres d'imagerie cérébrale (Annexe 3). Notamment, une augmentation de l'âge était associée à une réduction du volume de substance grise et de l'épaisseur corticale ; et à une augmentation du volume de substance blanche. Concernant le sexe, les femmes avaient un volume de substance grise et une épaisseur corticale plus faibles et un volume de substance blanche plus élevé. Les analyses par sous-groupes d'âge et de sexe ne nous ont cependant pas permis d'émettre d'hypothèse sur des différences pour l'association avec les paramètres rétinien selon ces deux variables. Cependant, étant donné le déséquilibre entre les hommes et les femmes dans notre étude (71,3% de femmes), celle-ci n'est probablement pas la plus appropriée pour détecter si les associations diffèrent selon le sexe.



Nous avons également effectué des analyses par quadrants, pour la couche des fibres nerveuses rétiniennes, et par secteurs, pour la couche des corps cellulaires ganglionnaires, car les fibres rétiniennes et les corps des cellules ganglionnaires ne sont pas répartis de façon homogène sur l'ensemble des secteurs/quadrants. En outre des analyses "latéralisées", c'est-à-dire recherchant les liens entre les couches rétiniennes et chaque hémisphère ont été menées. Globalement, les associations différaient peu par rapport aux résultats de l'analyse principale.

### *Perspectives*

Ce travail chez le sujet jeune ouvre la voie à de nouvelles pistes de recherche. Une approche différente pour évaluer la relation entre les couches rétiniennes et le cerveau dans i-Share serait d'étudier les liens entre ces couches et la cognition, afin d'évaluer si les associations retrouvées entre couches nerveuses rétiniennes et structures cérébrales se traduisent par des variations de performances cognitives dans cette population. Des études antérieures ont montré qu'un amincissement des couches rétiniennes était associé à des performances cognitives moindres (186–190). Cependant, la plupart de ces études ont été réalisées chez des sujets de plus de 40 ans. À notre connaissance, une seule étude a inclus des sujets jeunes en utilisant des données de cohorte *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study*, en Nouvelle-Zélande (191). Les participants (N = 865) ont été suivis dès leur naissance (1972-1973) jusqu'à l'âge de 45 ans. Cependant, si l'évaluation cognitive était effectuée trois fois au cours du suivi, les couches rétiniennes n'ont par contre été mesurées qu'à la fin du suivi, à l'âge de 45 ans. Les résultats de cette étude suggèrent qu'un amincissement de la ppRNFL et de la GCL à 45 ans était associé à une moindre performance cognitive pendant l'enfance et à l'âge adulte (*Wechsler Intelligence Scale for Children*), ainsi qu'au déclin des performances dans l'indice de vitesse de traitement entre l'enfance et l'âge adulte. Plusieurs tests cognitifs, explorant différents domaines cognitifs, ont été réalisés dans l'étude i-Share et pourraient permettre d'explorer plus ces associations chez le jeune adulte.

### **3.1.2 Trajectoire d'évolution de l'épaisseur des couches rétinienne avant la démence dans 3C-Aliénor**

#### *Introduction*

Comme déjà présenté, des altérations au niveau des couches nerveuses rétinienne, avec notamment un amincissement de ces dernières, ont été retrouvées dans plusieurs pathologies neurodégénératives dont la démence et la MA. Lors des analyses longitudinales dans la *Rotterdam study*, un amincissement initial de la ppRNFL (mais pas de la GC-IPL) était associé à un risque accru de démence dans les 4,5 années suivantes (117). Par ailleurs, dans une méta-analyse récente de quatre études de cohorte prospectives, dont la cohorte 3C-Aliénor, un amincissement de la mRNFL à l'inclusion était associé à un risque augmenté de démence et de la MA au cours d'un suivi médian d'environ 11 ans lors des analyses ajustées (118). La GC-IPL n'était pas associée à la démence dans cette méta-analyse, mais un amincissement de cette couche était significativement associé à un risque accru de démence dans l'analyse restreinte à la cohorte 3C-Aliénor. Néanmoins, la mRNFL n'était pas disponible dans la cohorte 3C-Aliénor et l'IPL n'était pas directement mesurée, les résultats ayant été obtenus en utilisant une estimation de l'épaisseur de la GC-IPL. Cette estimation était basée sur les données mesurées de la GCL dans 3C-Aliénor et sur le ratio entre GCL et IPL observé dans une autre étude (l'étude de Maastricht). Ces résultats suggèrent que l'imagerie rétinienne pourrait aider à la détection des personnes à risque de démence. Cependant, peu d'études ont des données répétées à la fois concernant les couches rétinienne et le diagnostic de démence, ce qui est l'une des forces de la cohorte 3C-Aliénor. Notre objectif dans cette étude n'était pas de prédire le risque de démence à partir de l'analyse des couches rétinienne, mais d'examiner la trajectoire des couches rétinienne au cours des stades pré-démence. Nous avons pu décrire les trajectoires d'évolution des couches rétinienne ppRNFL et GCL chez des déments jusqu'à 8,5 ans en amont du diagnostic de démence et comparativement chez des témoins appariés.

Notre étude a porté sur un échantillon de 127 cas incidents de démence et 501 sujets témoins appariés sur l'âge et le sexe.

### *Méthodes*

#### *Diagramme de flux*

Le diagramme de flux des participants de l'étude est présenté dans la Figure 27. Initialement, 2 104 sujets ont été inclus dans la cohorte 3C-Bordeaux en 1999-2000. Parmi eux, 963 ont été inclus dans la cohorte Aliénor en 2006-2007. Sur la période de notre étude (2009-2018), 886 participants ont bénéficié d'un examen ophtalmologique dans Aliénor et ont été suivis avec dépistage systématique de la survenue d'une démence dans le cadre de l'étude 3C-Bordeaux. Après l'exclusion des personnes n'ayant pas de données OCT disponibles ou ayant des données invalides (N = 182) nous avons inclus un total de 127 cas de démence et 501 témoins ayant au moins une donnée disponible pour la ppRNFL ou la GCL au cours du suivi.

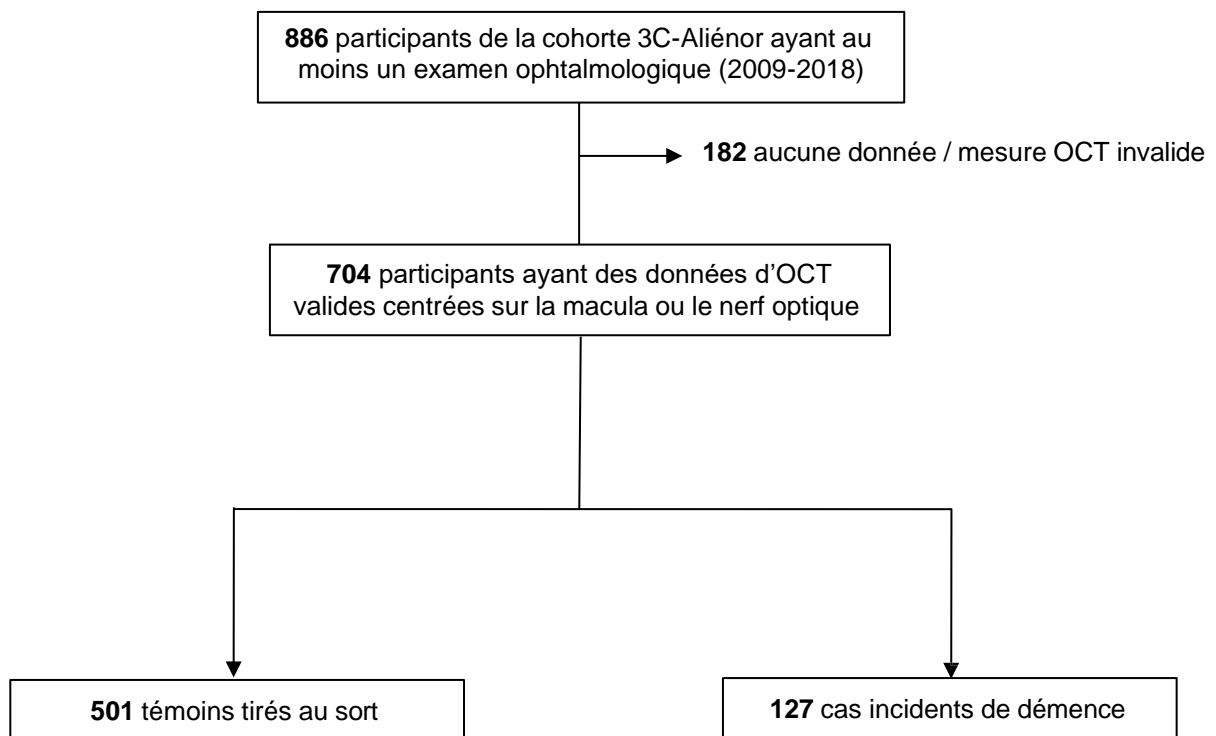


Figure 27 : Diagramme de flux de la population d'étude. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.

La majorité des cas inclus a été diagnostiqué lors des derniers suivis de 3C-Aliénor. Ainsi, les 127 cas inclus étaient répartis comme suit : 12,6% diagnostiqués en 2009-2010, 15,0% en 2011-2012, 29,9% en 2013-2014 et 42,5% en 2016-2018.

Il faut noter que pour quatre cas nous n'avons pas pu appairer les 4 témoins. Cela s'est produit notamment pour des cas très âgés.

## Résultats

### Description de la population

Les caractéristiques des sujets à l'inclusion de notre étude appartenant à la population d'étude sont décrites dans le Tableau 4 selon le statut de démence. Les moyennes et les écart-types sont présentés pour les variables continues et les pourcentages pour chaque modalité sont précisés pour les variables qualitatives. Pendant le suivi, 127 cas de démence ayant au moins une donnée disponible pour la ppRNFL étaient identifiés dont 92 cas de MA et 31 cas de démence vasculaire ou mixte. Comme attendu, grâce à l'appariement sur l'âge et le sexe,

la répartition de ces variables est similaire chez les déments et les témoins. Le suivi rétrospectif médian était de - 2,9 ans (IQR : -5,5 ; -1,24 ; min : -8,5, max : 1,2). Les sujets avaient une médiane de 2 mesures rétiniennes (Q1 : 1 ; Q2 : 3) pour les cas et les témoins. Les cas de démence avaient un niveau d'études plus bas (12,6% avec un bas niveau contre 5,8% chez les témoins), et un MMSE plus faible (21,9 contre 27,4). La proportion de participants ayant au moins un allèle ε4 du gène APOE différait peu entre déments et témoins dans cette population âgée (19,3% contre 18,3%). Concernant les facteurs de risque vasculaires, la prévalence de l'hypertension artérielle était similaire chez les déments et les témoins (environ 84%). Les déments étaient par contre un peu plus fréquemment diabétiques (14,0% contre 11,4%), avaient plus souvent fumés (38,6% contre 32,9%) et avaient un IMC un peu plus bas (24,9 kg/m<sup>2</sup> contre 25,9 kg/m<sup>2</sup>) comparés aux témoins. Un très léger amincissement de la ppRNFL au moment du diagnostic était observé chez les déments par rapport aux témoins ; la différence était un peu plus importante pour la GCL. A noter que ces données d'épaisseur des couches rétiniennes au moment du diagnostic n'étaient disponibles que pour une partie de l'échantillon.

Tableau 4. Caractéristiques des sujets de notre population issus de la cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.

Caractéristiques	Non-déments (N = 501)		Déments (N = 127)	
	Moyenne ou N	ET ou %	Moyenne ou N	ET ou %
<i>Sociodémographiques et habitudes de vie</i>				
Age (années)*	87,4	3,7	88,0	4,2
Sexe				
- Homme	169	33,7	43	33,9
- Femme	332	66,3	84	66,1
Niveau d'études				
- sans études / primaire sans diplôme	29	5,8	16	12,6
- primaire avec diplôme / secondaire court	232	46,3	62	48,8
- secondaire long / enseignement supérieur	240	47,9	49	38,6
Statut tabagique				
- Non-fumeur	336	67,1	78	61,4
- Fumeur ancien/actuel	165	32,9	49	38,6
<i>Génétiques</i>				
Apoε4	76	18,3	22	19,3
<i>Cognitives</i>				
Mini-mental State Examination, MMSE*	27,4	2,3	21,9	3,3
<i>Facteurs de risque vasculaires</i>				
Pression pulsée, PP (mm Hg)	69,1	17,0	70,0	17,0
Hypertension artérielle, HTA (mm Hg)	417	83,2	104	84,6
Indice de masse corporelle, IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9	4,2	24,9	3,8
Diabète	57	11,4	18	14,0
Accident vasculaire cérébral	20	4,0	2	1,6
<i>Ophthalmologiques</i>				
Longueur axiale <sup>1</sup>	23,2	1,0	23,5	1,5
Épaisseur moyenne de la GCL (µm) <sup>*2</sup>	43,3	9,0	44,9	8,0
Épaisseur moyenne de la ppRNFL (µm) <sup>*2</sup>	88,9	14,9	89,1	14,7

\*au moment du diagnostic de démence

<sup>1</sup>disponible pour 55 cas et 351 témoins

<sup>2</sup> ppRNFL : données au moment du diagnostic disponibles pour 49 cas et 308 témoins, GCL : données au moment du diagnostic disponibles pour 49 cas et 266 témoins

Abréviations : GCL, couche des cellules ganglionnaires ; ppRNFL : Couche des fibres nerveuses péripapillaires.

### *Trajectoires des couches rétinienne chez les futurs déments et témoins*

Les trajectoires pour chaque couche rétinienne sont présentées dans la Figure 28. Les graphiques représentent les trajectoires pour le profil le plus fréquemment observé concernant l'âge, le sexe et le niveau d'études dans notre population. Il s'agit ainsi des trajectoires pour les femmes, ayant un niveau d'études primaire avec diplôme ou secondaire court, et âgées en moyenne de 88 ans. En ce qui concerne le délai représenté dans les graphiques, il s'agit du temps précédant le diagnostic de démence pour 80% des sujets de notre échantillon.

Les résultats du modèle à processus latent ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'études, mettent en évidence des différences significatives pour l'épaisseur de la ppRNFL entre les déments et les témoins. Au moment du diagnostic, les cas déments avaient un amincissement de 0,55  $\mu\text{m}$  de la ppRNFL (IC à 95% = -1,07 : -0,02 ;  $p = 0,040$ ) comparés aux témoins. Par ailleurs, les cas présentaient également une perte plus rapide de l'épaisseur de cette couche au cours du temps ; avec un amincissement de 0,10  $\mu\text{m}/\text{an}$  (IC à 95% = -0,202 : -0,007 ;  $p = 0,036$ ). Afin d'évaluer combien de temps avant le diagnostic de démence une différence entre les cas et les témoins était présente pour l'épaisseur de la ppRNFL, nous avons testé la différence entre les courbes à différents temps avant le diagnostic ; seule une tendance un an avant le diagnostic a été observée ( $p = 0,057$ ). Ainsi, aucune différence significative n'a été mise en évidence plus longtemps avant.

Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, que ce soit au moment du diagnostic ou pour l'évolution de l'épaisseur, n'a par contre été retrouvée pour la trajectoire de la GCL.

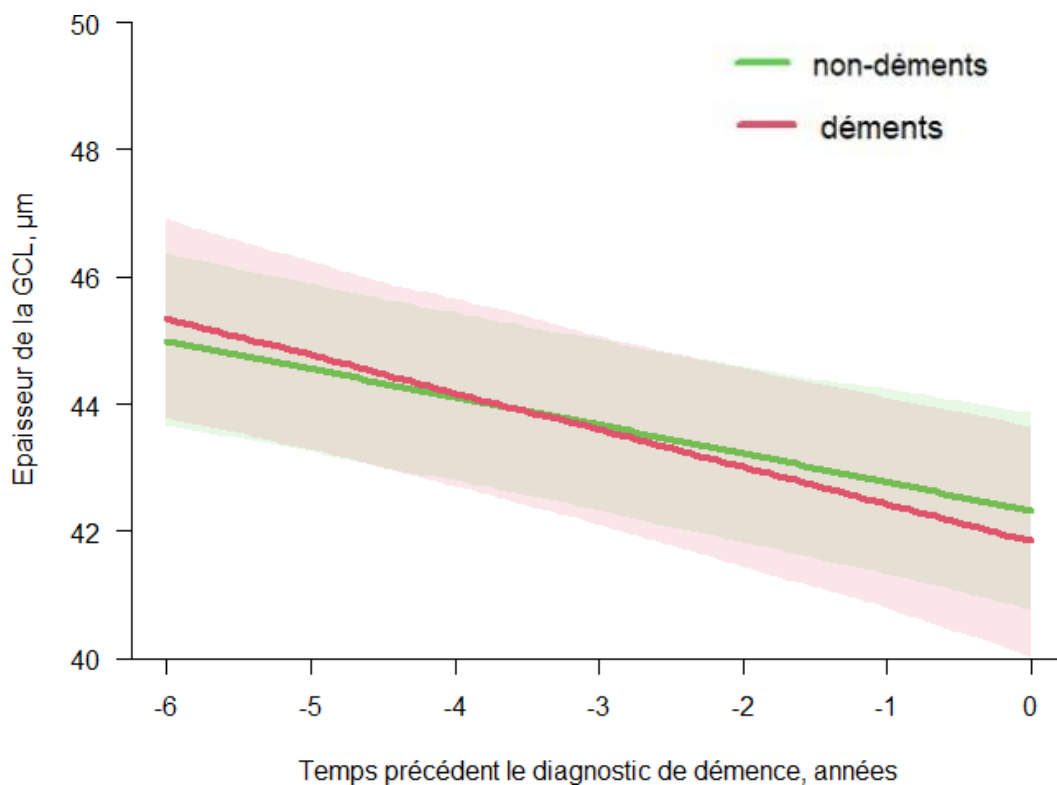
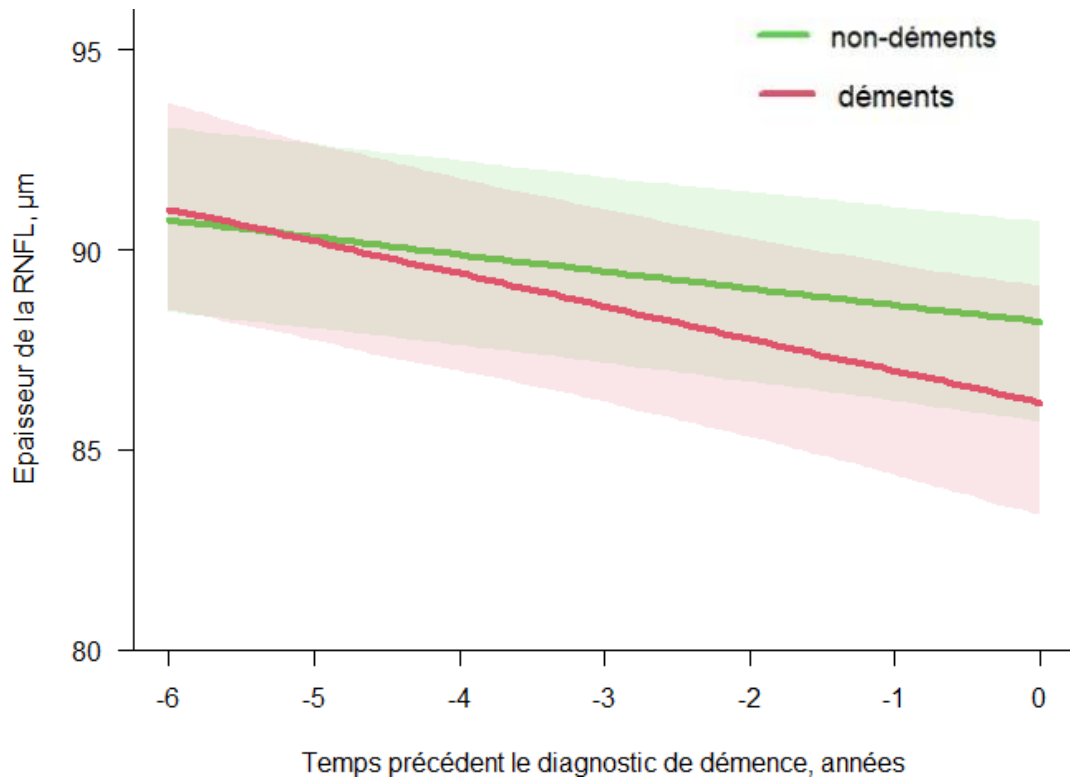


Figure 28 : Trajectoires des couches nerveuses rétinienne pour le profil le plus fréquemment observé concernant l'âge, le sexe et le niveau d'études dans notre étude. Cohorte 3C-Aliénor\*.

\*les trajectoires ne sont présentées que dans les 6 ans avant le diagnostic de démence, les effectifs jusqu'à - 8,5 ans étant trop faibles.



### *Analyses de sensibilité*

Des analyses de sensibilité i) avec des témoins appariés sur le niveau d'études en plus de l'âge et le sexe ; ii) et avec des facteurs d'ajustement supplémentaires ont été réalisées.

L'analyse avec des témoins appariés sur le niveau d'études en plus de l'âge et le sexe (portant sur 123 cas et 472 témoins) retrouvait une différence d'épaisseur de la ppRNFL entre les cas et les témoins, avec des  $\beta$  très légèrement supérieurs, à 0,63  $\mu\text{m}$  (IC à 95% = -1,19 : -0,07 ;  $p = 0,027$ ) pour la différence au moment du diagnostic, et à 0,13  $\mu\text{m}/\text{an}$  (IC à 95% = -0,228 : -0,026 ;  $p = 0,013$ ) au cours du temps.

Lors de l'analyse de sensibilité incluant un ajustement supplémentaire sur les facteurs de risque vasculaires et l'Apo $\epsilon$ 4 (portant sur 114 cas et 412 témoins), la différence entre cas et témoins au moment du diagnostic n'était plus significative ( $\beta = -0,44$ , IC à 95% = -1,01 : 0,13 ;  $p = 0,127$ ) ; une différence entre cas et témoins persistait par contre pour l'amincissement de la ppRNFL au cours du temps, avec un amincissement de 0,11  $\mu\text{m}/\text{an}$  (IC à 95% = -0,226 : -0,003 ;  $p = 0,044$ ) de plus de la ppRNFL chez les cas par rapport aux témoins. Aucune association n'a été retrouvée pour la GCL.

Enfin, une analyse restreinte aux participants ayant des données de longueur axiale disponibles (55 cas et 351 témoins) ne retrouvait pas de différences significatives pour les trajectoires évolutives de la ppRNFL ou de la GCL entre les cas et les témoins.

## *Discussion*

L'analyse des trajectoires de l'épaisseur des couches rétinienne apporte une autre approche par rapport aux études précédentes s'intéressant aux liens entre les couches rétinienne et la démence, avec un design original. A notre connaissance, aucune étude n'avait examiné les trajectoires des couches rétinienne dans les années précédant la survenue d'une démence. Nos résultats suggèrent que les déments avaient un léger amincissement de la ppRNFL au temps du diagnostic et un déclin plus important de cette couche au cours du temps dans les années précédentes. Néanmoins, aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence avec la GCL.

Dans une large méta-analyse sur données individuelles évaluant les associations entre les couches maculaires rétinienne et la démence, un amincissement de la mRNFL a été associé à un risque augmenté de développer une démence. Néanmoins, aucune association significative n'a été retrouvée avec la GC-IPL (118). Dans la *Rotterdam study*, un amincissement de la ppRNFL était associé à un risque accru de survenue de démence après 4,5 ans de suivi, mais pas avec la démence prévalente ; par contre, pour la GC-IPL l'association était significative uniquement avec la démence prévalente et pas la démence incidente (117). Au vu de ces résultats, dans la *Rotterdam study* l'interprétation des auteurs était que l'amincissement des couches nerveuses rétinienne étudiées pourrait débuter à différents moments dans l'évolution des processus neurodégénératifs de la démence, avec une potentielle altération précoce de l'épaisseur de la ppRNFL, et plus tardive de la GC-IPL (117). Dans la méta-analyse analysant l'épaisseur des couches maculaires en lien avec la démence, les auteurs supposent que l'amincissement de la mRNFL pourrait refléter une altération au niveau des synapses, qui pourrait être plus précoce que les altérations au niveau de la GC-IPL, pouvant plutôt refléter une perte neuronale (118).

Il est important de mentionner que ces études antérieures différaient entre-elles concernant : i) des méthodes différentes utilisées pour l'identification des cas de démence, basée sur des dossiers médicaux dans certaines cohortes (ne permettant d'identifier que les

cas diagnostiqués de démence, soit environ 50% des cas), et sur une évaluation neuropsychologique avec dépistage systématique dans d'autres ; ii) des caractéristiques différentes des populations incluses dans chaque cohorte. En outre, il faut préciser que tous les appareils OCT ne mesurent pas toutes les couches rétiniennes d'une manière standard. Par exemple, l'appareil utilisé dans la *Rotterdam study* considérait les couches des cellules ganglionnaires et la couche plexiforme interne séparément, alors que d'autres appareils OCT comme celui utilisé dans Aliénor, mesurent ces deux couches ensemble. Les délimitations anatomiques peuvent être difficiles à repérer par les logiciels, ce qui peut générer des erreurs de mesure.

L'une des forces de notre étude est l'exploration des données longitudinales à la fois pour les couches rétiniennes et la démence, avec une évaluation de la trajectoire des couches rétiniennes jusqu'à 8,5 ans avant le diagnostic de démence. Cependant, cette étude possède également des limites qui méritent d'être discutées : i) plus de la moitié des sujets n'ont été suivis que sur une période assez courte (suivi médian d'environ 3 ans) ; ii) notre échantillon comprenait principalement des sujets en bonne santé qui pouvaient se déplacer pour effectuer les mesures d'OCT à l'hôpital, ce qui a limité le nombre de déments et pourrait aussi limiter l'extrapolation de nos résultats ; iii) même si nos résultats suggèrent une différence statistiquement significative de la trajectoire de l'épaisseur de la ppRNFL entre les cas déments et les témoins, cette différence était significative uniquement peu de temps avant le diagnostic de démence, environ 1 an avant. Cependant, la démence évolue de façon progressive et son début est difficile à préciser ; ainsi, 1 an avant la date de diagnostic la plupart de ces sujets étaient probablement déjà déments. De plus même au moment du diagnostic la différence était relativement faible (0,55  $\mu\text{m}$ ) et peut ne pas être pertinente du point de vue clinique. D'autres études avec un plus long suivi et un plus grand nombre cas de démence sont donc nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Lors de nos analyses de sensibilité, nous avons ajusté sur des potentiels facteurs de confusion ou des facteurs pouvant influencer l'épaisseur des couches rétiniennes. Suite à

l'ajustement sur des facteurs vasculaires et sur le statut ApoE4, les différences entre les trajectoires de la ppRNFL entre les cas et les témoins observées dans nos analyses principales sont devenues statistiquement non-significatives (pour la différence de l'épaisseur de la ppRNFL entre les cas et les témoins au moment du diagnostic), ou moins significatives (pour la différence de l'épaisseur de la ppRNFL au cours du temps chez les cas, par rapport aux témoins). Cependant, cela peut s'expliquer en partie par une perte de puissance statistique dans ces analyses, en raison des sujets exclus de cette analyse pour données manquantes, concernant surtout l'ApoE4.

Le choix des facteurs d'ajustement dans notre étude s'est basé notamment sur une large méta-analyse incluant les données de plus de huit cohortes (173). Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les processus sous-jacents à l'amincissement de la ppRNFL sont complexes, avec une probable influence des facteurs systémiques vasculaires et dégénératifs ; ces facteurs étaient plus ou moins associés à la ppRNFL selon les études, ce qui est probablement dû à l'hétérogénéité entre les études. Dans notre étude, en plus de l'ajustement sur ces facteurs, nous avons ajusté sur le statut E4 de l'ApoE, qui est un facteur de risque génétique de démence et qui était significativement associé à une plus faible épaisseur de ppRNFL au niveau maculaire dans la méta-analyse récente déjà citée sur les couches maculaires rétiniennes et la démence (118).

Dans une autre analyse de sensibilité, nous avons ajusté nos modèles sur la longueur axiale, en plus de l'âge, du sexe et du niveau d'études. Lors de ces analyses, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences de trajectoire des couches rétiniennes entre les cas de démence et les témoins. Cependant, cette mesure n'était disponible que sur une partie de la cohorte 3C-Aliénor (environ 65% de notre échantillon) et seulement 43% des cas.

### *Perspectives*

Comme déjà mentionné auparavant, différents tests cognitifs ont été réalisés dans 3C-Aliénor à chaque suivi. Ces tests ont permis d'évaluer les fonctions cognitives des participants

à plusieurs reprises au cours du suivi, notamment : la mémoire, le langage et les fonctions exécutives. Des analyses portant sur l'épaisseur de la ppRNFL, en relation avec la cognition ont déjà été réalisées dans 3C-Aliénor (192). Néanmoins, nous disposons maintenant des données de la couche GCL et d'un suivi plus long concernant les examens OCT. Ainsi, nous envisageons de répliquer les analyses réalisées, mais en considérant non plus des cas de démence et des témoins non déments mais des "déclineurs sur le plan cognitif" et des "non declineurs". Cela pourrait permettre d'augmenter la puissance de notre analyse et de décrire l'évolution de la trajectoire des couches rétiniennes parallèlement à l'évolution du déclin cognitif.

### **3.2 Relation entre la microvascularisation rétinienne et le cerveau**

#### **3.2.1 Association entre paramètres vasculaires rétiens et démence : étude ancillaire de la cohorte 3C-Aliénor**

**Rebouças SCL**, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, Foubert-Samier A, Cheung CY, Wong TY, Delcourt C, Helmer C. Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: the 3C-Alienor cohort. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2023;15:e12480. doi: <https://doi.org/10.1002/dad2.12480>

#### *Résumé*

Quelques études antérieures ont mis en évidence des relations entre altérations de la microvascularisation rétinienne et démence (16-23). Cependant, ces liens ne sont pas encore clairs. En effet, la plupart des études précédentes analysant cette relation avaient un design transversal, avec seulement quelques analyses longitudinales (18-20), ne confirmant pas toujours les résultats trouvés dans les analyses transversales précédentes. De plus, une grande majorité des études antérieures en population générale s'est restreint à l'analyse des signes de rétinopathie et des calibres des vaisseaux rétiens. Peu de cohortes disposent en effet de

mesures des paramètres du réseau vasculaire rétinien, tels que la tortuosité ou la dimension fractale.

Dans la cohorte 3C-Aliénor, les paramètres de la microvascularisation rétinienne ont été analysés par le logiciel SIVA, à l'inclusion d'Aliénor. Un dépistage systématique de la démence était par ailleurs effectué dans le cadre du suivi de la cohorte 3C, environ tous les deux ans. L'originalité de cette étude est le fait qu'elle a été réalisée en population générale et que nous disposions d'un long suivi pour la démence (plus de 10 ans). Par ailleurs, à notre connaissance, il s'agit de la première étude longitudinale à avoir analysé les liens entre paramètres du réseau vasculaire rétinien et démence.

Dans un échantillon de 584 participants de la cohorte dont 128 ont développé une démence au cours du suivi, nous avons analysé les associations entre paramètres vasculaires rétiniens (calibres des vaisseaux, tortuosité et dimension fractale) et démence incidente. Au-delà de l'étude de ces liens avec la démence toutes causes, une analyse supplémentaire a été réalisée pour les principales étiologies de démence, la MA (N = 85) et les démences vasculaires et mixtes (N = 36).

Nos résultats suggèrent :

- Qu'une augmentation de la tortuosité des artérioles était associée à un risque accru de démence ; les sujets avec une tortuosité des artérioles augmentée (augmentation d'un écart-type) avaient environ 20% de plus de risque de développer une démence pendant le suivi (HR = 1,21 ; IC à 95% : 1,02 ; 1,44), indépendamment de facteurs socio-démographiques, du statut de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène APOE et de facteurs vasculaires.
- Que les associations avec les altérations au niveau vasculaire rétinien varient selon l'étiologie de la démence. Une augmentation du calibre des veinules (CRVE : HR = 1,52 ; IC à 95% : 1,04 ; 2,22) et une réduction du calibre des artérioles CRAE : HR = 1,49 ; IC à 95% : 1,01 ; 2,19) étaient associées au

risque de démence mixte/vasculaire. Une augmentation de la tortuosité des veinules (HR = 1,45 ; IC à 95% : 1,05 ; 2.02) était également associée au risque de démence mixte/vasculaire. Aucune association avec les calibres des vaisseaux, la tortuosité ou la dimension fractale n'a été mise en évidence pour la MA.

- Dans notre échantillon, aucune association n'était retrouvée entre la dimension fractale (correspondant à l'arborescence du réseau rétinien), que ce soit la dimension fractale artérielle ou veineuse, et la survenue d'une démence.

### Résultats complémentaires

En analyse préliminaire, le Tableau 5 présente les associations entre chacun des facteurs sociodémographiques, génétiques et vasculaires sur lesquels nous avons ajusté nos modèles, avec les paramètres vasculaires rétiens (outcomes) (modèles de régression linéaire simple). Les femmes avaient un calibre des veinules plus faible que les hommes. Par ailleurs, une augmentation de l'âge et de la pression pulsée étaient associées à une réduction de la dimension fractale des artéioles et une augmentation de l'IMC était associée une tortuosité plus grande des veinules. Par contre, de façon un peu surprenante la présence d'une hypercholestérolémie était associée à une réduction du calibre des veinules.

Tableau 5. Association entre facteurs de confusion potentiels et paramètres vasculaires rétiens. Cohorte 3C-Aliénor.

Caractéristiques	CRAE	CRVE	TORTa (x10 <sup>-2</sup> )	TORTv (x10 <sup>-2</sup> )	DFa (x10 <sup>-2</sup> )	DFv (x10 <sup>-2</sup> )
	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)
<b>Age, années*</b>	-0,17 (-0,44 ; 0,09)	-0,37 (-0,75 ; 0,008)	0,02 (-0,04 ; 0,08)	-0,005 (-0,04 ; 0,04)	<b>-0,12 (-0,24 ; -0,005)</b>	-0,02 (-0,13 ; 0,08)
<b>Sexe</b> Femmes/Hommes	0,08 (-2,35 ; 2,52)	<b>-3,61 (-7,07 ; -0,15)</b>	0,27 (-0,25 ; 0,08)	-0,03 (-0,67 ; 0,008)	0,14 (-0,97 ; 1,25)	-0,17 (-1,14 ; 0,81)
<b>Niveau d'études</b> secondaires court / primaires	-0,62 (-4,57 ; 3,32)	-2,40 (-8,04 ; 3,24)	-0,57(-1,43 ; 0,29)	-0,15 (-0,69 ; 0,39)	0,87 (-0,92 ; 2,66)	-1,03 (-2,60 ; 0,54)
secondaires long ou supérieures / primaires	-3,33 (-7,35 ; 0,69)	-5,68 (-11,42 ; 0,07)	-0,29 (-1,16 ; 0,58)	-0,26 (-0,81 ; 0,29)	-0,17 (-1,99 ; 1,64)	-1,30 (-2,90 ; 0,30)
<b>Apoε4</b> oui/non	1,17 (-2,11 ; 4,45)	1,34 (-3,39 ; 6,04)	-0,49 (-1,18 ; 0,21)	-0,30 (-0,74 ; 0,13)	0,19 (-1,28 ; 1,66)	0,86 (-0,45 ; 2,17)



Tableau 5. Association entre facteurs de confusion potentiels et paramètres vasculaires réiniens. Cohorte 3C-Aliénor (SUITE).

Caractéristiques	CRAE	CRVE	TORTa (x10 <sup>-2</sup> )	TORTv (x10 <sup>-2</sup> )	DFa (x10 <sup>-2</sup> )	DFv (x10 <sup>-2</sup> )
	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)	β (IC à 95%)
<b>Statut tabagique</b> fumeur ancien ou actuel / non-fumeur	-2,30 (-4,72 ; 0,12)	-0,73 (-4,20 ; 2,73)	-0,07 (-0,60 ; 0,45)	0,07 (-0,26 ; 0,40)	-0,18 (-1,27 ; 0,92)	-0,16 (-1,12 ; 0,80)
<b>Diabète</b>	3,17 (-0,17 ; 6,50)	2,38 (-2,39 ; 7,15)	-0,14 (0,87 ; 0,59)	0,21 (-0,25 ; 0,67)	-0,96 (-2,51 ; 0,59)	-0,75 (-2,11 ; 0,61)
<b>Hypercholestérolémie</b> oui/non	-1,35 (-3,77 ; 1,07)	<b>-4,82 (-8,25 ; -1,38)</b>	-0,50 (-1,02 ; 0,03)	-0,26 (-0,59 ; 0,08)	-0,04 (-1,13 ; 1,05)	-0,62 (-1,58 ; 0,03)
<b>PP, mmHg*</b>	-0,02 (-0,09 ; 0,05)	-0,01 (-0,12 ; 0,09)	-0,009 (-0,02 ; 0,007)	0,002 (-0,008 ; 0,01)	<b>-0,07 (-0,10 ; -0,04)</b>	-0,01 (-0,04 ; 0,02)
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>*</b>	-0,06 (-0,36 ; 0,23)	0,24 (-0,18 ; 0,67)	0,01 (-0,07 ; 0,05)	<b>0,04 (0,004 ; 0,09)</b>	-0,002 (-0,13 ; 0,13)	0,08 (-0,04 ; 0,19)

Abbréviations : CRAE, équivalent de l'artère centrale de la rétine ; CRVE, équivalent de la veine centrale de la rétine ; DFa, dimension fractale des artérioles ; DFv, dimension fractale des veinules ; IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; PP, pression pulsée ; TORTa, tortuosité des artérioles ; TORTv, tortuosité des veinules.

\* pour l'augmentation d'une unité.

Nous souhaitons également présenter des résultats concernant la sélection de l'échantillon pour l'analyse principale. Ici, au lieu de sélectionner les sujets ayant au moins 5 artérioles et veinules identifiées pour le calcul des calibres des vaisseaux, nous avons sélectionné les sujets ayant au moins 4 plus gros vaisseaux détectés (Tableau 6). Globalement, les résultats étaient similaires à ceux de l'analyse principale, mais avec des HR plus faibles et des associations moins significatives.

Tableau 6. Association entre paramètres vasculaires rétiens et démence incidente. Cohorte 3C-Aliénor. Sujets ayant au moins 4 plus gros vaisseaux détectés.

Paramètres rétiens	Modèle 1*			Modèle 2†		
	HR	IC à 95%	p	HR	IC à 95%	p
<b>Calibres</b>	<b>N = 629 (137 cases)</b>			<b>N = 578 (127 cases)</b>		
- AVR, µm (pour une augmentation d'un ET)	0,90	0,74 ; 1,08	0,252	0,85	0,70 ; 1,04	0,113
- CRAE, µm (pour une augmentation d'un ET)	1,03	0,86 ; 1,23	0,747	1,02	0,85 ; 1,24	0,811
- CRVE, µm (pour une augmentation d'un ET)	1,05	0,89 ; 1,24	0,566	1,11	0,92 ; 1,33	0,270
<b>Tortuosité**</b>	<b>N = 626 (137 cases)</b>			<b>N = 575 (126 cases)</b>		
- des artérioles (pour une augmentation d'un ET)	1,18	1,03 ; 1,34	<b>0,013</b>	1,19	1,01 ; 1,40	<b>0,039</b>
- des veinules (pour une augmentation d'un ET)			0,081			<b>0,047‡</b>
- à 5 ans	1,00	0,61 ; 1,40		1,03	0,59 ; 1,46	
- à 7 ans	1,12	0,73 ; 1,52		1,18	0,75 ; 1,61	
- à 10 ans	1,33	0,93 ; 1,72		1,45	1,02 ; 1,89	

Abréviations : AVR, ratio artério-veineux ; CRAE, équivalent de l'artère centrale de la rétine ; CRVE, équivalent de la veine centrale de la rétine ; HR, Hazard Ratio ; IC, Intervalle de confiance.

\*Modèle 1 : ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'études

† Modèle 2 : Modèle 1 + Apoε4, consommation de tabac, diabète, pression pulsée, hypercholestérolémie, IMC, antécédents de maladie coronarienne et d'accident vasculaire. 46 sujets avec des données manquantes pour au moins une covariable étaient exclus dans le modèle 2

‡interaction p-valeur tortuosité\*temps

**Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**  
**Correction to "Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The**  
**Three-City-Alienor cohort"**  
--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	DADM-D-24-00067
<b>Article Type:</b>	Correction
<b>Section/Category:</b>	
<b>Keywords:</b>	
<b>Corresponding Author:</b>	Catherine HELMER, MD, PhD Bordeaux University, INSERM U1219: Bordeaux Population Health Research Center FRANCE
<b>First Author:</b>	Catherine HELMER, MD, PhD
<b>Order of Authors:</b>	Catherine HELMER, MD, PhD
<b>Manuscript Region of Origin:</b>	
<b>Abstract:</b>	

## Correction to Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The Three-City-Alienor cohort

Lima Rebouças SC, Cougnard-Gregoire A, Louis Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, Foubert-Samier A, Cheung CY, Wong TY, Delcourt C, Helmer C.  
Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The Three-City-Alienor cohort. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023 Oct 22;15(4):e12480


In the abstract's "Results" section, the text "Wider retinal calibers and a higher venular tortuosity were associated with mixed/vascular dementia, but not Alzheimer's disease." is incorrect. This should have read: "Wider venular and narrower arterial retinal calibers, as well as a higher venular tortuosity were associated with mixed/vascular dementia, but not Alzheimer's disease."

Additionally, in the first paragraph of the "Discussion" section, the text "In contrast, wider calibers, both arteriolar and venular, and more tortuous retinal venules were significantly associated with a higher mixed and vascular dementia risk." is incorrect. This should read: "In contrast, wider venular and narrower arterial retinal calibers, as well as more tortuous retinal venules were significantly associated with a higher mixed and vascular dementia risk."

We apologize for these errors.

## RESEARCH ARTICLE

# Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The Three-City-Alienor cohort

Sara Cristina Lima Rebouças MSc<sup>1</sup> | Audrey Cougnard-Gregoire PhD<sup>1</sup> |  
Louis Arnould MD, PhD<sup>1,2</sup> | Marie-Noëlle Delyfer MD, PhD<sup>1,3</sup> |  
Cédric Schweitzer MD, PhD<sup>1,3</sup> | Jean-François Korobelnik MD<sup>1,3</sup> |  
Alexandra Foubert-Samier MD, PhD<sup>1,4</sup> | Carol Y. Cheung PhD<sup>5</sup> |  
Tien Y. Wong MD, PhD<sup>6,7</sup> | Cécile Delcourt PhD<sup>1</sup> | Catherine Helmer MD, PhD<sup>1,8</sup> 

<sup>1</sup>University of Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, Bordeaux, France

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Dijon University Hospital, Dijon, France

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

<sup>4</sup>Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

<sup>5</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

<sup>6</sup>Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Center, Singapore, Singapore

<sup>7</sup>Tsinghua Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing, China

<sup>8</sup>Clinical Investigation Center – Clinical Epidemiology, INSERM, Bordeaux, France

## Correspondence

Catherine Helmer, MD, PhD, Bordeaux Population Health Research Center, Université de Bordeaux, ISPED, 146 rue Léo Saignat, CS61292, F-33076 Bordeaux Cedex, France.  
Email: [catherine.helmer@u-bordeaux.fr](mailto:catherine.helmer@u-bordeaux.fr)

## Abstract

**Introduction:** We explored the longitudinal relationship between retinal vascular features and dementia incidence over 10 years.

**Methods:** Among 584 participants from the Three-City-Alienor (3C-Alienor) population-based cohort, quantitative retinal vascular features (caliber, tortuosity, fractal dimension) were measured using semi-automated software. Dementia was actively diagnosed over the follow-up period.

**Results:** One hundred twenty-eight participants (21.9%) developed dementia over a median of 7.1 years. In Cox proportional hazards models adjusted for sociodemographic characteristics, apolipoprotein E (APOE)  $\epsilon 4$ , and vascular factors, increased retinal arteriolar tortuosity was associated with all-cause dementia (hazard ratio per standard deviation increase, 1.21; 95% confidence interval: 1.02–1.44). Wider retinal calibers and a higher venular tortuosity were associated with mixed/vascular dementia, but not Alzheimer's disease. Fractal dimensions were not associated with dementia.

**Discussion:** Changes in the retinal microvasculature were associated with dementia risk. More studies are needed to replicate these findings and determine which features might help identify persons at risk at an early stage.

## KEYWORDS

dementia, fundus, retina, retinal imaging, retinal microvasculature

## HIGHLIGHTS

- The retinal microvasculature might reflect the brain microvasculature
- We explored the association between retinal vascular features and incident dementia

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2023 The Authors. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of Alzheimer's Association.

- 584 participants from the Three-City-Alienor cohort were followed-up over 10 years
- Increased arteriolar tortuosity and venular calibers were associated with dementia risk
- Retinal imaging might help identify persons at risk of future dementia

## 1 | INTRODUCTION

Among the many neuropathological drivers of dementia, vascular brain injury appears to be a main contributor, and most dementias result from a combination of both neurodegenerative and vascular pathologies.<sup>1,2</sup> However, vascular brain injury is most often covert. In particular, cerebral small vessel disease (cSVD) is highly prevalent in older persons yet often missed, as its detection requires brain imaging, which is time-consuming and costly.

The retinal and cerebral microvasculatures share many anatomic and physiologic similarities, given their common embryologic origin; thus the retinal vasculature might reflect the brain vasculature.<sup>3</sup> The retinal vasculature can be easily visualized using fundus photography, a rapid, noninvasive, and inexpensive optical imaging technique that is now available in primary care. Thus, the use of retinal imaging is of increasing interest in the study of cerebrovascular and neurodegenerative diseases.<sup>4,5</sup> Different types of retinal vascular changes can be observed on the images: qualitative retinopathy signs (e.g., microaneurysms, arteriolar narrowing) or quantitative retinal vessel calibers and retinal vascular network features; the latter two require semi- or fully automated software for quantification. Previous studies have found that qualitative or quantitative retinal vascular abnormalities might be related to a range of cerebrovascular abnormalities or diseases in brain imaging studies,<sup>6–11</sup> as well as cognitive impairment<sup>6,12–14</sup> and dementia,<sup>6,12,15–21</sup> although the results, particularly for dementia, remain inconclusive. Furthermore, most studies assessing dementia were cross-sectional, with only a few longitudinal analyses,<sup>16–18,21</sup> the latter of which sometimes fail to replicate the cross-sectional findings.<sup>17</sup> Retinopathy signs<sup>6,12,17,18</sup> and retinal vessel calibers<sup>12,15,16,18–21</sup> were the most frequently studied features. Few cross-sectional studies have examined the relationship between quantitative retinal vascular network features (e.g., vessel tortuosity and fractal dimension) and dementia subtypes, such as Alzheimer's disease (AD).<sup>15,19,20</sup> The latter is particularly important because new therapeutics are available, but these drugs seem to only work in patients with early AD.<sup>22,23</sup> Thus identifying persons at risk of AD, particularly in primary care and community settings, is an important strategy.

Longitudinal studies are warranted to further evaluate the potential utility of the retinal vascular network for the identification of persons at risk of future dementia and AD. In this study, we aimed to investigate the longitudinal association between retinal vascular network features and the incidence of dementia and its main etiologies over 10 years within a population-based cohort study.

## 2 | SUBJECTS AND METHODS

### 2.1 | Study population

This article is based on the Three-City (3C) study and its ancillary ophthalmological study, the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) study. The 3C study is a prospective population-based cohort that aims to estimate the risk of dementia attributable to vascular factors. At baseline (1999–2001), 9294 community-dwelling French adults  $\geq 65$  years of age residing in three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier) were included, including 2104 from Bordeaux. The methodology has been described elsewhere.<sup>24</sup> Data on sociodemographic characteristics, lifestyle, physical and mental health, disability, and cognitive function were assessed at baseline and subsequently every 2 or 3 years for up to 17 years. Blood samples were collected at baseline.

At the 7-year follow-up (in 2006–2008, baseline for the present study), 963 participants from Bordeaux agreed to participate in the Alienor study.<sup>25</sup> Eye examinations were performed in the Bordeaux University Hospital Department of Ophthalmology. They included a recording of the ophthalmic history; measurements of visual acuity, refraction, and intraocular pressure; and capturing two nonmydriatic 45° color fundus photographs of each eye using nonmydriatic retinography (TRC NW6S; Topcon)—one centered on the macula and one on the optic nerve head (ONH).

Ethics committee approvals were obtained from the ethics committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III for 3C and from the ethics committee of Bordeaux for Alienor. All participants signed an informed consent form.

In the present study, we focused on participants with retinal photographs. Among the 963 participants from the 3C-Alienor study, 849 had an ONH-centered photograph. We excluded 31 participants (3.7%) with prevalent dementia and 81 without any follow-up after baseline. We also excluded 153 participants with fewer than five biggest arterioles and venules assessed, leaving a study sample of 584 participants for the caliber analysis (measured in zone B). For the tortuosity and fractal dimension analysis (measured in zone C), we further excluded 29 ungradable measures in this zone; and for the fractal dimension sample only, we also excluded 92 participants with fewer than six biggest vessels identified. The study sample was thus composed of 555 participants for tortuosity analyses and 463 participants for fractal dimension analyses (Figure 1).

Compared to the 584 included participants, the excluded participants ( $n = 379$ ) were older (mean age: 80.5 years vs 79.4), less often female (55.9% vs 65.8%), more often current or past smokers (38.5% vs 34.8%), and more often had diabetes (16.1% vs 13.9%) or a history of stroke (4.2% vs 2.2%). They were also more often apolipoprotein E (APOE)  $\epsilon 4$  carriers (21.0% vs 15.8%).

## 2.2 | Retinal image analysis

For each participant, the right ONH-centered photograph was analyzed with SIVA (Singapore I Vessel Assessment) software, version 4.0. In cases of missing or poor-quality photographs of the right eye, the left eye was analyzed.

Seven retinal vascular features were considered in this study (Supplementary Methods). (1) Features related to vessel calibers: central retinal arteriolar (CRAE) and venular (CRVE) equivalents in the biggest vessels in zone B and the arteriole/venular ratio (AVR) of these calibers. These caliber measures represent the equivalent single-vessel parent caliber (width) for the biggest vessels in zone B. (2) Features related to tortuosity: simple arteriole/venule tortuosity, which represents the general straightness/curliness of the vessels. A higher tortuosity value indicates more curved retinal vessels. (3) The fractal dimension of arterioles and venules, which represent a measure of retinal vascular network complexity and density. A higher fractal dimension value indicates greater complexity of the retinal vascular network.

## 2.3 | Diagnosis of dementia

Dementia was actively diagnosed at baseline and at each follow-up visit using a three-step procedure. Trained psychologists assessed participants' cognitive function using the Mini Mental State Examination,<sup>26</sup> the Isaacs Set Test,<sup>27</sup> the Free and Cued Selective Reminding Test,<sup>28</sup> and the Trail Making Test Parts A and B.<sup>29</sup> After the neuropsychological examination, participants suspected of having dementia based on their neuropsychological performances or having a relative cognitive decline from a previous examination were examined by a neurologist. Finally, an independent committee of neurologists reviewed all potential cases of dementia to obtain a consensus on the diagnosis and etiology. Dementia was diagnosed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria for dementia.<sup>30</sup> Dementia subtypes were determined according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria for AD<sup>31</sup> and the Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) criteria for vascular dementia.<sup>32</sup> For the analyses, mixed dementia (defined as AD with vascular lesions) and pure vascular dementia were pooled in a single category.

## RESEARCH IN CONTEXT

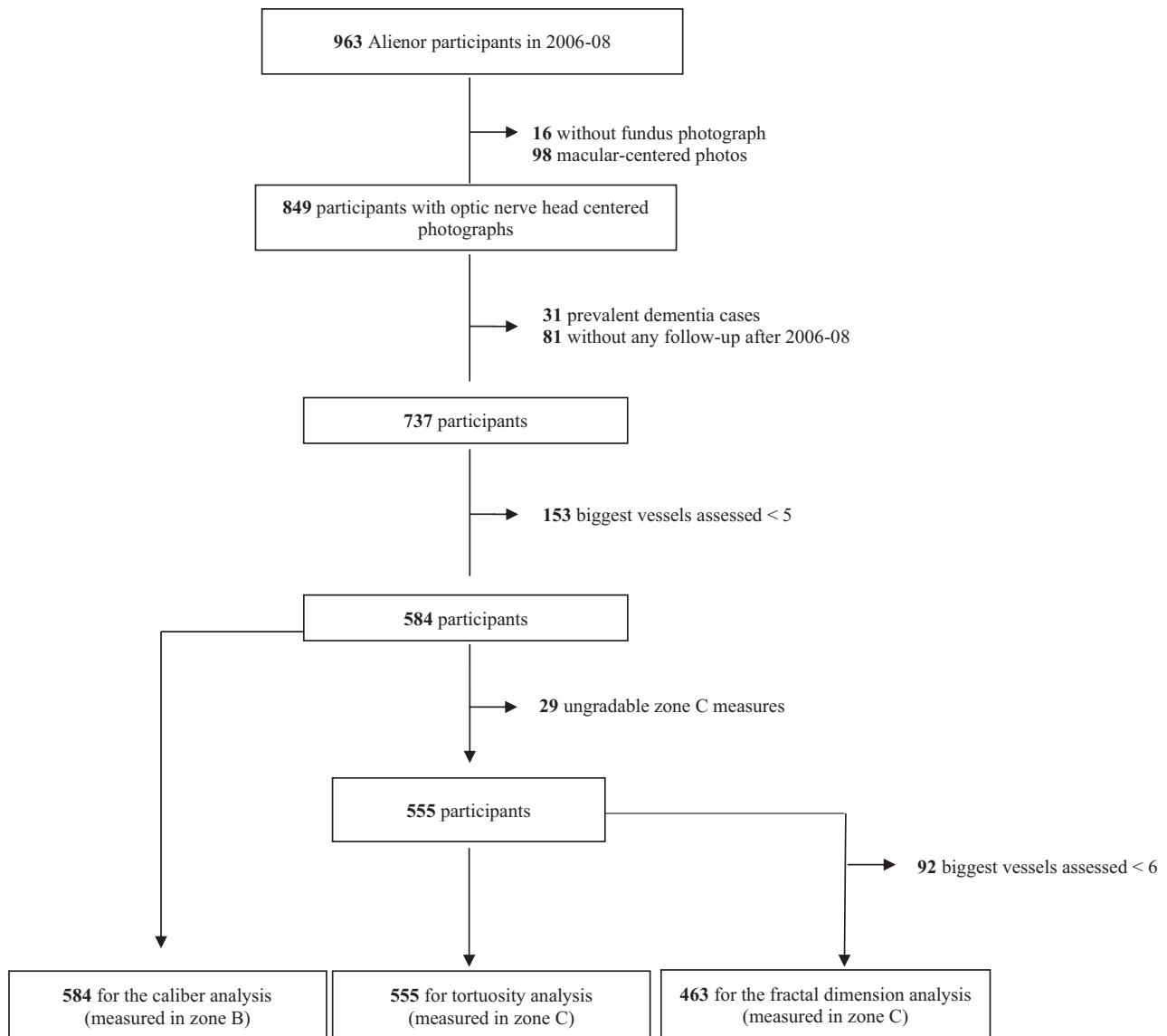
- 1. Systematic Review:** We searched medical literature databases (e.g., PubMed and EMBASE) for studies examining the association between retinal microvasculature and dementia from inception to November 17, 2022. We identified three cross-sectional studies, but no longitudinal studies, examining retinal vascular network features, such as tortuosity or fractal dimension.
- 2. Interpretation:** This study examined the relationship between retinal vascular features and incident dementia over 10 years. Changes in the retinal microvasculature at baseline (increased arteriolar tortuosity and to a lesser extent, increased venular calibers) were associated with an increased risk of dementia. Our findings suggest that retinal vascular features are useful for identifying individuals at risk of dementia.
- 3. Future Directions:** The potential use of retinal vascular features deserves further research, including the examination of specific processes related to dementia etiology that might be involved. The use of retinal imaging in identifying persons at risk of future dementia should be evaluated.

## 2.4 | Other variables

The following covariates were considered: age, sex, education (elementary school without diploma, short secondary school vs higher level), the presence of at least one APOE  $\epsilon 4$  allele, and vascular risk factors: smoking (past and current smokers vs. no smokers), hypertension (blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg and/or antihypertensive treatment), pulse pressure (calculated as the difference between systolic and diastolic blood pressures), hypercholesterolemia (fasting cholesterol level  $\geq 6.2$  mmol/L and/or lipid-lowering treatment), diabetes (fasting glucose level  $\geq 7$  mmol/L or non-fasting level  $\geq 11$  mmol/L, and/or antidiabetic treatment), body mass index (BMI, self-reported weight/height<sup>2</sup>), history of coronary heart disease, and history of stroke.

## 2.5 | Statistical analysis

Characteristics of the study sample are presented according to incident dementia with means (standard deviations, SDs) for quantitative variables and numbers (percentages) for qualitative variables. We used Cox proportional hazards models to estimate the risk of incident dementia and its main etiologies (i.e., probable or possible AD and mixed or vascular dementia) associated with retinal vascular features, and we provided hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Participants were censored either at the last follow-up visit, for those who did not develop dementia, or in the middle of the interval



**FIGURE 1** Flow chart of the participants. The Three-City-Alienor study.

between the last visit prior to the dementia diagnosis and the visit when dementia was diagnosed, for those who developed dementia. The different retinal vascular features were analyzed separately. Model 1 was adjusted for sociodemographic variables (age, sex, and education), and Model 2 was additionally adjusted for vascular risk factors (smoking, pulse pressure, hypercholesterolemia, diabetes, BMI, coronary heart disease, and stroke) and the *APOE*  $\epsilon 4$  genotype. Based on preliminary analyses, we retained pulse pressure rather than hypertension due to better Akaike criteria. All retinal features were considered as mean-centered variables; thus, HRs are reported per SD increase in the considered variable, except for CRAE, which is reported per SD decrease. The linearity of the quantitative independent variables was verified by penalized splines with four knots, and the proportional hazard assumption check was based on Schoenfeld residual testing. When linearity was violated, the continuous variable was divided into tertiles. When the proportional hazard

assumption was violated, HRs were presented for different follow-up periods.

Because diabetes and hypertension are two main cardiovascular and cerebrovascular risk factors that potentially affect the retinal microvasculature in different ways (e.g., diabetes is associated with widening of retinal arterioles,<sup>33-35</sup> whereas hypertension is associated with narrowing of retinal arterioles<sup>36</sup>), we tested if the associations between retinal vascular features and dementia differed according to the diabetes or hypertensive status in supplementary analyses by adding an interaction term in the models. When a significant interaction was observed ( $p$ -value for the interaction  $< 0.05$ ), stratified analyses are presented. Finally, in sensitivity analyses, we excluded subjects with severe ocular diseases (age-related macular degeneration and epiretinal membranes).

Statistical analyses were performed with R (version 3.6.2; R Core Team).



**TABLE 1** Characteristics of the study population according to incident dementia over the 10-year follow-up period. The Three-City-Alienor study,  $N = 584$ .

	Total ( $N = 584$ )		Non-demented ( $N = 456$ )		Incident dementia ( $N = 128$ )	
	Mean or $n$	SD or %	Mean or $n$	SD or %	Mean or $n$	SD or %
Sociodemographic and medical characteristics						
Age: mean (SD)	79.4	4.4	79.0	4.2	81.1	4.6
Sex, female	384	65.8	294	64.5	90	70.3
Education						
Elementary school	60	10.3	39	8.5	21	16.4
Short secondary school	287	49.1	226	49.6	61	47.7
Higher level	237	40.6	191	41.9	46	35.9
APOE $\epsilon 4^a$	85	15.8	66	15.7	19	16.1
Pulse pressure (mm Hg): mean (SD)	67.5	16.1	67.2	15.4	68.6	18.3
Hypertension	478	81.8	373	81.8	105	82.0
Tobacco consumption						
Non-smoker	381	65.2	301	66.0	80	62.5
Past smoker	175	30.0	134	29.4	41	32.0
Current smoker	28	4.8	21	4.6	7	5.5
Hypercholesterolemia	379	64.9	296	64.9	83	64.8
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): mean (SD) <sup>a</sup>	26.1	3.9	26.2	4.0	25.5	3.6
Diabetes	81	13.9	61	13.4	20	15.6
History of coronary heart disease	33	5.7	24	5.3	9	7.0
History of stroke	13	2.2	10	2.2	3	2.3
Retinal vascular measures						
AVR	0.71	0.07	0.71	0.07	0.70	0.07
CRAE ( $\mu\text{m}$ )	135.6	14.2	135.5	13.7	136.1	15.8
CRVE ( $\mu\text{m}$ )	192.6	20.3	192.1	20.3	194.4	20.0
Arteriolar tortuosity <sup>a</sup>	1.10	0.03	1.10	0.03	1.11	0.04
Venular tortuosity <sup>a</sup>	1.10	0.02	1.10	0.02	1.09	0.02
Arteriolar fractal dimension <sup>a</sup>	1.148	0.057	1.148	0.056	1.145	0.064
Venular fractal dimension <sup>a</sup>	1.139	0.050	1.139	0.049	1.137	0.054

Note: Values are numbers and percentages unless otherwise indicated.

Abbreviations: APOE, apolipoprotein E gene; AVR, arteriole-venular ratio in the biggest vessels in zone B; CRAE, central retinal arteriolar equivalent in the biggest vessels in zone B; CRVE, central retinal venular equivalent in the biggest vessels in zone B; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Missing value: APOE  $\epsilon 4$  ( $n = 46$ ), body mass index ( $n = 2$ ), arteriolar tortuosity ( $n = 29$ ), venular tortuosity ( $n = 29$ ), arteriolar and fractal dimension ( $n = 121$ ).

### 3 | RESULTS

The descriptive characteristics of the 584 participants are shown in Table 1. The mean age was 79.4 years, and 65.8% were women. A total of 10.3% had a very low educational level (i.e., no education or primary school without a diploma), and 15.8% were APOE  $\epsilon 4$  carriers. Regarding vascular risk factors, 81.8% had hypertension, 34.8% were past or current smokers, 13.9% had diabetes, 64.9% had hypercholesterolemia, and the mean BMI was  $26.1 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

Over the 10-year follow-up period, 128 participants (21.9%) developed dementia (incidence rate: 30.7 per 1000 person-years), including 85 (66.4%) probable or possible AD and 36 (28.1%) mixed or vascular

dementia (19 mixed and 17 vascular, Table S1). Participants with future incident dementia were older, less educated, and were more likely to have diabetes and a history of coronary heart disease than participants without dementia. Regarding retinal features, they also had wider calibers and lower fractal dimension values, but their tortuosity values were similar (Table 1). The cognitive performance of participants with dementia at the time of their diagnosis is presented in Table S2.

In the fully adjusted Cox proportional hazard model, higher arteriolar tortuosity was associated with an increased risk of incident dementia over the 10-year follow-up period (HR per SD increase = 1.21, 95% CI = 1.02–1.44, Table 2, Model 2). Regarding venular tortuosity, the proportional hazard assumption was violated,

**TABLE 2** Association between retinal microvascular features and incident dementia over the 10-year follow-up period. The Three-City-Alienor study,  $N = 584$ .

Retinal microvascular features	Model 1 <sup>a</sup>			Model 2 <sup>b</sup>		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Calibers	N = 584 (128 cases)			N = 538 (118 cases)		
AVR (per SD increase)	0.90	0.75; 1.08	0.254	0.86	0.71; 1.05	0.143
CRAE ( $\mu\text{m}$ ) (per SD decrease)	0.97	0.81; 1.16	0.736	0.95	0.78; 1.15	0.587
CRVE ( $\mu\text{m}$ ) (per SD increase)	1.11	0.94; 1.32	0.233	1.18	0.98; 1.42	0.080
Tortuosity	N = 555 (119 cases)			N = 511 (110 cases)		
Arteriole (per SD increase)	1.20	1.03; 1.41	0.022	1.21	1.02; 1.44	0.026
Venule (per SD increase)			0.033 <sup>c</sup>			0.032 <sup>c</sup>
5 years of follow-up	0.99	0.55; 1.43		1.02	0.55; 1.49	
7 years of follow-up	1.16	0.72; 1.60		1.20	0.73; 1.67	
10 years of follow-up	1.46	1.02; 1.90		1.53	1.06; 2.00	
Fractal dimension	N = 463 (94 cases)			N = 426 (86 cases)		
Arteriole <sup>d</sup>						
<1.127	0.92	0.56; 1.51	0.744	0.89	0.52; 1.52	0.661
1.127–1.172	0.79	0.48; 1.30	0.358	0.82	0.49; 1.37	0.451
$\geq 1.172$	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Venule (per SD increase)	0.96	0.78; 1.18	0.704	0.98	0.79; 1.22	0.851

Abbreviations: APOE, apolipoprotein E gene; AVR, arteriole-venular ratio; CI, confidence interval; CRAE, central retinal arteriolar equivalent; CRVE, central retinal venular equivalent; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup>Model 1: Cox model adjusted for age, sex, and education.

<sup>b</sup>Model 2: Model 1 + APOE  $\epsilon 4$ , tobacco consumption, diabetes, pulse pressure, hypercholesterolemia, body mass index, history of coronary heart disease, history of stroke. Forty-six subjects with missing data for at least one of the adjustment factors were excluded in the Model 2 for the calibers, 44 for tortuosity, and 37 for fractal dimension.

<sup>c</sup>Interaction *p*-value tortuosity\*time.

<sup>d</sup>Nonlinear effects.

with higher venular tortuosity associated only with a long-term risk of dementia (Model 2, HR at 10 years per SD increase = 1.53, 95% CI = 1.06–2.00). Regarding vessel calibers, although the result was not significant, a trend toward an increased risk of dementia was observed for a larger CRVE (Model 2, HR per SD increase = 1.18, 95% CI = 0.98–1.42). No association was observed for CRAE.

The association between the arteriolar fractal dimension and dementia was not linear, thus we divided the fractal dimension into tertiles; no association with dementia was observed. Notably, in this fractal dimension sample (including 463 participants), the results for the arteriolar tortuosity and caliber were similar to those obtained for the main sample, with even a significant association between a wider CRVE and higher dementia risk (Table S3, Model 2). In sensitivity analyses, the results were unchanged after excluding participants presenting severe ocular diseases.

When considering the different etiologies of dementia (Table 3), no significant associations were identified between retinal vascular features and AD. In contrast, a reduced CRAE (HR per SD decrease = 1.49, 95% CI = 1.01–2.19) and increased CRVE (HR per SD increase = 1.52, 95% CI = 1.04–2.22) were significantly associated with a higher risk of mixed and vascular dementia, with a higher HR observed than for all-cause dementia for CRVE. Consequently, a higher AVR was associated with a lower risk of mixed and vascular dementia (HR per SD

increase = 0.41, 95% CI = 0.28–0.61). Moreover, higher venular tortuosity was associated with an increased risk of mixed and vascular dementia (HR per SD increase = 1.45, 95% CI = 1.05–2.02), whereas no significant association was identified for arteriolar tortuosity. No associations were observed for the fractal dimension.

In supplementary analyses, two associations between retinal vascular features and dementia differed by the diabetes (CRAE) or hypertensive status (arteriolar tortuosity) (*p* for the interaction < 0.05) (Table S4). According to the diabetes status, a decreased arteriolar caliber was associated with a reduced dementia risk in participants with diabetes (HR per SD decrease = 0.45, 95% CI = 0.23–0.89), but not in those without (HR per SD decrease = 1.04, 95% CI = 0.84–1.28). Regarding the hypertensive status, a higher arteriolar tortuosity was significantly associated with dementia risk in participants without hypertension (HR per SD increase = 2.10, 95% CI = 1.23–3.56), whereas the risk was lower and nonsignificant in participants with hypertension (HR per SD increase = 1.13, 95% CI = 0.93–1.37).

## 4 | DISCUSSION

In our large population-based study, we showed that more tortuous retinal arterioles were associated with an increased risk of incident

**TABLE 3** Association between retinal microvascular features and incident dementia over the 10-year follow-up period according to the etiology of dementia. The Three-City-Alienor study.

Retinal microvascular features	Alzheimer's dementia <sup>a</sup>			Mixed/vascular dementia <sup>a</sup>		
	HR <sup>a</sup>	95% CI	<i>p</i>	HR <sup>a</sup>	95% CI	<i>p</i>
Calibers	N = 538 (78 cases)			N = 538 (33 cases)		
AVR (per SD increase)	1.12	0.88; 1.42	0.360	0.41	0.28; 0.61	1.2e <sup>-05</sup>
CRAE (μm) (per SD decrease)	0.82	0.65; 1.03	0.083	1.49	1.01; 2.19	0.042
CRVE (μm) (per SD increase)	1.11	0.89; 1.40	0.350	1.52	1.04; 2.22	0.029
Tortuosity	N = 511 (71 cases)			N = 511 (33 cases)		
Arteriole (per SD increase)	1.13	0.90; 1.42	0.280	1.20	0.89; 1.62	0.222
Venule (per SD increase)	0.93	0.70; 1.22	0.590	1.45	1.05; 2.02	0.025
Fractal dimension	N = 426 (57 cases)			N = 426 (24 cases)		
Arteriole (per SD increase)	1.00	0.76; 1.33	0.980	0.95	0.60; 1.50	0.826
Venule (per SD increase)	1.06	0.81; 1.38	0.690	0.98	0.65; 1.48	0.931

Abbreviations: APOE, apolipoprotein E gene; AVR, arteriole-venular ratio; CI, confidence interval.; CRAE, central retinal arteriolar equivalent; CRVE, central retinal venular equivalent; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup>Model 2: Cox model adjusted for age, sex and education, APOE ε4, tobacco consumption, diabetes, pulse pressure, hypercholesterolemia, body mass index, history of coronary heart disease, history of stroke.

dementia over a 10-year period; this association was even stronger in participants without hypertension. Although the association was non-significant in the main sample, wider retinal venular calibers were also associated with dementia risk in the smaller “fractal dimension” sub-sample. Moreover, although arteriolar calibers did not appear to be associated with all-cause dementia, an interaction with the diabetes status was observed: decreased arteriolar calibers were associated with a reduced dementia risk in participants with diabetes, but not in those without diabetes. According to the dementia subtype, we did not observe associations with AD. In contrast, wider calibers, both arteriolar and venular, and more tortuous retinal venules were significantly associated with a higher mixed and vascular dementia risk. No associations were identified for the fractal dimension.

Dementia begins years before any symptoms are manifested, and the subclinical phases may allow the early identification of at-risk individuals at a time when secondary prevention and new AD therapeutics might be effective.<sup>22,23</sup> Indeed, dementia is a multifactorial disease caused by a combination of neurodegeneration, neuroinflammation, and vascular lesions, and cSVD is one of the major mechanisms favoring cerebral vulnerability.<sup>1,2,37</sup> Abnormalities at the microvascular retinal level have been associated with low cognitive performance and brain imaging alterations<sup>6-14</sup> and may represent an early marker for cerebral microvascular abnormalities in the subclinical phase.

Although retinopathy signs have been consistently associated with dementia in previous studies,<sup>6,12,17,18</sup> the findings are less conclusive for quantitative retinal vascular features. Discrepancies in the findings may arise from differences in the included populations, either the general population or at-risk populations with high vascular profiles; different methods for the segmentation of retinal vascular features; or different study designs. In our study, venous widening was associated with mixed and vascular dementia, whereas the results for all-cause dementia were less strong, as the association was significant

only in the smaller “fractal dimension” sample. One previous longitudinal population-based study also reported an association between venous widening and dementia,<sup>16</sup> including vascular dementia. In several retinal imaging studies, an increased venular caliber was also associated with several markers of cSVD,<sup>8,9,11,38</sup> reinforcing the potential involvement of this parameter in dementia occurrence. However, unlike some previous cross-sectional<sup>12,15,19</sup> and longitudinal<sup>16,18,21</sup> studies, we failed to observe any association between arteriolar narrowing and all-cause dementia and identified a significant association only with the mixed and vascular dementia risk. Of interest, the HRs were in opposite directions for mixed and vascular and AD dementia, with a narrower arteriolar caliber associated with an increased risk of mixed and vascular dementia, but a nonsignificant lower risk of AD. This result may be partially explained by the different involvement of risk factors in AD and mixed and vascular dementia, each of which leads to different retinal vessel abnormalities.

Indeed, metabolic factors, including diabetes, lead mainly to retinal venule abnormalities, including both higher tortuosity and wider retinal venules, whereas atherosclerotic factors are more related to arteriolar abnormalities.<sup>39</sup> In addition, hypertension has been consistently associated with retinal arteriolar narrowing,<sup>36,39</sup> whereas diabetes leads to wider retinal arterioles,<sup>33-35</sup> although some studies observed only venular widening.<sup>40</sup> The mechanisms underlying wider retinal arterioles in diabetes are unclear; several mechanisms have been proposed, including impaired autoregulation of small vessels driven by hyperglycemia and hypoxia.<sup>41</sup> In addition, diabetes-related factors (e.g., the disease duration and associated metabolic factors) may also influence vessel changes. Moreover, although diabetes is a risk factor for both AD and mixed and vascular dementia, its involvement in AD pathophysiology far exceeds its vascular effect, including insulin dysregulation, inflammation, oxidative stress, and effects on amyloid beta (Aβ) deposits.<sup>42</sup> All of the preceding may explain why (1)

we did not observe consistent associations for arteriolar narrowing-associated risks, with risks identified in opposite directions for AD and mixed and vascular dementia; and (2) in stratified analyses, we observed that a decreased arteriolar caliber was associated with a lower risk of dementia in persons with diabetes.

The results for retinal tortuosity are inconsistent in many previous cross-sectional studies. Some studies reported increased arteriolar and venular tortuosity in AD,<sup>15</sup> whereas others detected associations with lower venular tortuosity<sup>19</sup> and/or arteriolar tortuosity.<sup>20</sup> Our results suggest that higher arteriolar tortuosity, and to a lesser extent, higher venular tortuosity are associated with increased risks of all-cause dementia and mixed and vascular dementia. However, surprisingly, although arteriolar tortuosity was associated with all-cause dementia, it was not associated significantly with mixed and vascular dementia in our study. This result may be due to a lack of power but also to the fact that the association between arteriolar tortuosity and dementia seems stronger among persons without hypertension, as shown in stratified analyses. Among persons with hypertension, arteriolar tortuosity may not reflect factors related to hypertension, such as the duration/severity of hypertension and/or the associated comorbidities; these factors are reflected mainly by arteriolar narrowing.<sup>39</sup>

The results from previous studies examining the relationship between the fractal dimension and brain health are far from conclusive. Reduced arteriolar and venular fractal dimensions were associated with poorer cognitive performance globally and in specific domains in one study,<sup>43</sup> whereas others failed to observe any significant associations.<sup>44,45</sup> Regarding brain imaging, a few studies have shown an association between a reduced arteriolar fractal dimension<sup>8,10</sup> or arteriolar and venular fractals<sup>46</sup> and cerebrovascular disease or brain imaging alterations, but others revealed that increased arteriolar<sup>8</sup> and venular<sup>47</sup> fractal dimensions were related to brain imaging alterations. Finally, some studies reported that reduced arteriolar<sup>15,19</sup> and/or venular<sup>15,19,20</sup> fractal dimensions were associated with dementia, but all of them were cross-sectional. Using a longitudinal design, we failed to observe any significant association between arteriolar or venular fractal dimensions and dementia.

The main strength of our study is the longitudinal design, with up to 10 years of follow-up. In addition, dementia was actively screened for and diagnosed by neurologists, which prevented bias due to under-diagnosis. Fundus photographs were graded by semi-automatic SIVA software independently from clinical data. Moreover, we adjusted for numerous major potential confounding factors, in particular vascular risk factors and vascular diseases, to identify the independent association between retinal vascular features and dementia.

Our study has some limitations. Because the Alienor study is focused mainly on age-related macular degeneration, the first fundus image was centered on the macula, and the second image centered on the ONH was sometimes of lesser quality. This approach has led to the exclusion of images in which large vessels could not be identified, thereby limiting the power of the analysis. The number of dementia cases identified over the follow-up was quite high; however, analyses stratified according to dementia subtypes were less powerful, perhaps preventing us from identifying some associations, particularly associa-

tions with arteriolar tortuosity. Although potential confounders were adjusted in the analyses, residual confounding cannot be excluded. In the current study we excluded participants whose fundus images were of poor quality and those without follow-up visit. These excluded participants had a greater number of risk factors. Thus, our sample mainly included well-functioning and highly educated subjects who underwent ophthalmologic examinations, limiting the extrapolation of these results. However, the exclusion of participants in poorer health should rather have biased our results toward the null. Finally, the slight differences between the results obtained for the main sample and the “fractal dimension” sample that included better-quality images, along with greater accuracy of the estimated risk of dementia associated with venular calibers, may prompt questions regarding the effect of image selection on the quantification of retinal vascular features.

Our findings suggest that some changes in the retinal vascular network are associated with the risk of future dementia in a community-dwelling population. Changes in the retinal microvascular network probably represent early stages of vascular changes in the brain, and this network might represent a surrogate marker for diseased cerebral vessels. However, although previous brain imaging studies have found that retinal vascular abnormalities might be related to cerebrovascular abnormalities,<sup>6–11</sup> as detailed above, results from studies aiming to predict clinical outcomes such as cognitive decline or dementia are far from agreeing on which markers would be the best; and even further from defining a threshold that could be used in clinical settings. Future tools for detecting early stages of dementia could arise from artificial intelligence, with a few works in progress in this field.<sup>4,21</sup> Yet, understanding the most important lesions/parameters should continue through studies with extensive phenotyping of participants. Future tools could also arise from more precise techniques such as Optical Coherence Tomographie-Angiography (OCT-A).<sup>48–50</sup> However, to date previous studies using OCT-A had small sample sizes or were cross-sectional and employed different types of image analysis methods and metrics definition, making it difficult to compare their results. Whatever the technique, the way is long and more work is still needed to obtain accurate, reliable, and reproducible tools that could help identify persons at risk of future dementia at an early stage when monitoring vascular risk factors may help slow brain damage.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted to the participants of the Three-City (3C) Alienor study for their commitment and cooperation. We also thank the entire 3C-Alienor study team for their expert contributions and assistance. The 3C study is conducted under a partnership agreement between the *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), the University Bordeaux 2 Victor Segalen, and Sanofi-Aventis. The *Fondation pour la Recherche Médicale* funded the preparation and initiation of the study. The 3C study is also supported by the *Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés*, *Direction Générale de la Santé*, MGEN, *Institut de la Longévité*, *Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne*, *Fondation de France*, Ministry of Research-INSERM Programme “*Cohortes et collections de données biologiques*,” *Agence Nationale de la Recherche* ANR PNRA 2006 and LongVie 2007, the “*Fondation Plan*

Alzheimer" (FCS 2009-2012), the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA), and Roche Pharmaceuticals. The Alienor study is supported by Laboratoires Théa (Clermont-Ferrand, France). The present study has also been supported by France Alzheimer (AAP SM 2012). Digital Public Health Graduate Program, with funding support from the framework of the PIA3 (Investment for the future), project reference 17-EURE-0019. Role of the sponsors: The Laboratoires Théa participated in the design of the Alienor 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 this present article. All authors are independent of financial supports.

### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Sara Cristina Lima Rebouças, Louis Arnould, Carol Y. Cheung, Tien Y. Wong, and Catherine Helmer have no conflicts of interest to disclose. Audrey Cougnard-Gregoire is consultant for Laboratoires Théa. Marie-Noëlle Delyfer is consultant for AbbVie, Bayer, Horama, Horus Pharma, Novartis, and Roche et Thea. Cédric Schweitzer is consultant for Abbvie, Alcon, Glaukos, Nicox, Théa, Horus, Johnson & Johnson, Santen, and Bausch & Lomb. Jean-François Korobelnik is consultant for Abbvie, Apellis, Bayer, Janssen, Nanoretina, Roche, Théa, and Carl Zeiss Meditec, and is member of the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) for Alexion, Nonordisk. Alexandra Foubert-Samier received honoraria from Aguetant Laboratory; and grants from the French Rare Disease Foundation, from the French regional health agency (Agence Régionale de Santé de nouvelle Aquitaine), and from France Parkinson association. Cecile Delcourt is consultant for Allergan, Chauvin-Bausch+Lomb, Laboratoires Théa, and Novartis, and received speaker's honoraria from Apellis. Author disclosures are available in the [supporting information](#).

### ORCID

Catherine Helmer MD, PhD  <https://orcid.org/0000-0002-5169-7421>

### REFERENCES

1. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-696. doi:10.1016/S1474-4422(19)30079-1
2. DeBette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):81. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3122
3. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005;206(4):319-348. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00395.x
4. Cheung CY, Ran AR, Wang S, et al. A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(11):e806-e815. doi:10.1016/S2589-7500(22)00169-8
5. McGrory S, Cameron JR, Pellegrini E, et al. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: a systematic review. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2017;6(1):91-107. doi:10.1016/j.dadm.2016.11.001
6. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik study. *Neurology*. 2010;75(24):2221-2228. doi:10.1212/WNL.0b013e3182020(3:hyphenbreak)/3:hyphenbreak)349
7. Mutlu U, Cremers LGM, de Groot M, et al. Retinal microvasculature and white matter microstructure: the Rotterdam study. *Neurology*. 2016;87(10):1003-1010. doi:10.1212/WNL.0000000000003080
8. Hilal S, Ong YT, Cheung CY, et al. Microvascular network alterations in retina of subjects with cerebral small vessel disease. *Neurosci Lett*. 2014;577:95-100. doi:10.1016/j.neulet.2014.06.024
9. van de Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, et al. Retinal and cerebral microvasculopathy: relationships and their genetic contributions. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2018;59(12):5025. doi:10.1167/iov.18-25341
10. McGrory S, Ballerini L, Doubal FN, et al. Retinal microvasculature and cerebral small vessel disease in the Lothian Birth Cohort 1936 and Mild Stroke Study. *Sci Rep*. 2019;9(1):6320. doi:10.1038/s41598-019-42534-x
11. Dumitrascu OM, Demaerschalk BM, Valencia Sanchez C, et al. Retinal microvascular abnormalities as surrogate markers of cerebrovascular ischemic disease: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(7):1960-1968. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.041
12. Baker ML, Marino Larsen EK, Kuller LH, et al. Retinal microvascular signs, cognitive function, and dementia in older persons: the cardiovascular health study. *Stroke*. 2007;38(7):2041-2047. doi:10.1161/STROKEAHA.107.483586
13. Lee MJ, Deal JA, Ramulu PY, Sharrett AR, Abraham AG. Prevalence of retinal signs and association with cognitive status: the ARIC neurocognitive study: retinal signs and cognitive status. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1197-1203. doi:10.1111/jgs.15795
14. Heringa SM, Bouvy WH, van den Berg E, Moll AC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(7):983-995. doi:10.1038/jcbfm.2013.58
15. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(2):135-142. doi:10.1016/j.jalz.2013.06.009
16. de Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2011;76(9):816-821. doi:10.1212/WNL.0b013e31820e7baa
17. Schrijvers EMC, Buitendijk GHS, Ikram MK, et al. Retinopathy and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012;79(4):365-370. doi:10.1212/WNL.0b013e318260cd7e
18. Deal JA, Sharrett AR, Albert M, et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the atherosclerosis risk in communities study. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):477-486. doi:10.1016/j.jalz.2018.10.002
19. Frost S, Kanagasigam Y, Sohrabi H, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2013;3(2):e233. doi:10.1038/tp.2012.150
20. Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2015;1(2):229-235. doi:10.1016/j.dadm.2015.04.001
21. Cheung CY, Wong WLE, Hilal S, et al. Deep-learning retinal vessel calibre measurements and risk of cognitive decline and dementia. *Brain Commun*. 2022;4(4):fcac212. doi:10.1093/braincomms/fcac212
22. Dunn B, Stein P, Cavazzoni P. Approval of aducanumab for Alzheimer disease—the FDA's perspective. *JAMA Intern Med*. 2021;181(10):1276. doi:10.1001/jamainternmed.2021.4607
23. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948



24. 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(6):316-325. doi:[10.1159/000072920](https://doi.org/10.1159/000072920)
25. 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(10):854-861. doi:[10.1007/s12603-010-0131-9](https://doi.org/10.1007/s12603-010-0131-9)
26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:[10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
27. Isaacs B, Kennie AT. The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 1973;123(575):467-470. doi:[10.1192/bjp.123.4.467](https://doi.org/10.1192/bjp.123.4.467)
28. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol*. 1987;3(1):13-36. doi:[10.1080/87565648709540361](https://doi.org/10.1080/87565648709540361)
29. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8(3):271-276. doi:[10.2466/pms.1958.8.3.271](https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271)
30. American Psychiatric Association, ed. *Diagnostic criteria from DSM-IV*. Reprint. American Psychiatric Association; 1994.
31. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939. doi:[10.1212/WNL.34.7.939](https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939)
32. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-250. doi:[10.1212/WNL.43.2.250](https://doi.org/10.1212/WNL.43.2.250)
33. Kifley A, Wang JJ, Cugati S, Wong TY, Mitchell P. Retinal vascular caliber, diabetes, and retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):1024-1026. doi:[10.1016/j.ajo.2007.01.034](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.01.034)
34. Nguyen TT, Wang JJ, Sharrett AR, et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy. *Diabetes Care*. 2008;31(3):544-549. doi:[10.2337/dc07-1528](https://doi.org/10.2337/dc07-1528)
35. Tapp RJ, Owen CG, Barman SA, et al. Retinal microvascular associations with cardiometabolic risk factors differ by diabetes status: results from the UK Biobank. *Diabetologia*. 2022;65(10):1652-1663. doi:[10.1007/s00125-022-05745-y](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05745-y)
36. Ding J, Wai KL, McGeechan K, et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens*. 2014;32(2):207-215. doi:[10.1097/HJH.0b013e32836586f4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32836586f4)
37. Santos CY, Snyder PJ, Wu W, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2017;7(1):69-87. doi:[10.1016/j.dadm.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.005)
38. Mutlu U, Adams HHH, Hofman A, et al. Retinal microvascular calibers are associated with enlarged perivascular spaces in the brain. *Stroke*. 2016;47(5):1374-1376. doi:[10.1161/STROKEAHA.115.012438](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012438)
39. Owen CG, Rudnicka AR, Welikala RA, et al. Retinal vasculometry associations with cardiometabolic risk factors in the European prospective investigation of cancer—Norfolk study. *Ophthalmology*. 2019;126(1):96-106. doi:[10.1016/j.ophtha.2018.07.022](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.07.022)
40. Sabanayagam C, Lye WK, Klein R, et al. Retinal microvascular calibre and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58(11):2476-2485. doi:[10.1007/s00125-015-3717-2](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3717-2)
41. Cheung CY, Ikram MK, Klein R, Wong TY. The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(5):871-885. doi:[10.1007/s00125-015-3511-1](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3511-1)
42. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591-604. doi:[10.1038/s41574-018-0048-7](https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7)
43. Ong Y-T, Hilal S, Cheung CY-I, et al. Retinal vascular fractals and cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2014;4(2):305-313. doi:[10.1159/000363286](https://doi.org/10.1159/000363286)
44. McGrory S, Taylor AM, Kirin M, et al. Retinal microvascular network geometry and cognitive abilities in community-dwelling older people: the Lothian Birth Cohort 1936 study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(7):993-998. doi:[10.1136/bjophthalmol-2016-309017](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309017)
45. O'Neill RA, Maxwell AP, Paterson EN, et al. Retinal microvascular parameters are not significantly associated with mild cognitive impairment in the Northern Ireland Cohort for the longitudinal study of ageing. *BMC Neurol*. 2021;21(1):112. doi:[10.1186/s12883-021-02137-4](https://doi.org/10.1186/s12883-021-02137-4)
46. Lemmens S, Devulder A, Van Keer K, Bierkens J, De Boever P, Stalmans I. Systematic review on fractal dimension of the retinal vasculature in neurodegeneration and stroke: assessment of a potential biomarker. *Front Neurosci*. 2020;14:16. doi:[10.3389/fnins.2020.00016](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00016)
47. Hilal S, Cheung CY, Wong TY, Schmetterer L, Chen C. Retinal parameters, cortical cerebral microinfarcts, and their interaction with cognitive impairment. *Int J Stroke*. 2023;18(1):70-77. doi:[10.1177/17474930221097737](https://doi.org/10.1177/17474930221097737)
48. Rifai OM, McGrory S, Robbins CB, et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2021;13(1):e12149. doi:[10.1002/dad2.12149](https://doi.org/10.1002/dad2.12149)
49. Abraham AG, Guo X, Arsiwala LT, et al. Cognitive decline in older adults: what can we learn from optical coherence tomography (OCT)-based retinal vascular imaging? *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(9):2524-2535. doi:[10.1111/jgs.17272](https://doi.org/10.1111/jgs.17272)
50. Yang K, Cui L, Chen X, et al. Decreased vessel density in retinal capillary plexus and thinner ganglion cell complex associated with cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:872466. doi:[10.3389/fnagi.2022.872466](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.872466)

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Rebouçás SCL, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, et al. Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The Three-City-Alienor cohort. *Alzheimer's Dement*. 2023;15:e12480. <https://doi.org/10.1002/dad2.12480>

### *Discussion des analyses des paramètres vasculaires rétiens menées dans 3C-Aliénor*

Dans nos travaux, nous avons analysé si les calibres des vaisseaux, la tortuosité et la dimension fractale mesurés à l'inclusion d'Aliénor étaient associés à la survenue d'une démence au cours d'un suivi allant jusqu'à 10 ans. Une plus grande tortuosité des vaisseaux était associée à la démence ; ces associations étaient retrouvées indépendamment de facteurs socio-démographiques, du statut de l'allèle ApoE4 et de facteurs vasculaires.

Comme déjà mentionné, des analyses des paramètres du réseau microvasculaire rétinien restent encore peu fréquentes. Des résultats parfois contradictoires ont été obtenus par les quelques études transversales antérieures évaluant les liens entre ces paramètres et la MA (145,147,148). Une réduction de l'arborescence du réseau rétinien (mesurée par la dimension fractale) a été associée à la MA dans ces études. En ce qui concerne la tortuosité des vaisseaux, à la fois une augmentation (147), et une réduction (145,148) ont été associées à la MA. Dans notre étude, contrairement à ces précédentes études, aucune association n'a été mise en évidence avec la MA. Cela pourrait être dû à un manque de puissance statistique, aux différences de design notamment pour le diagnostic de démence, ou encore au type de populations incluses, les études antérieures étant menées dans des populations cliniques et pas en population générale.

En ce qui concerne les calibres des vaisseaux rétiens, de façon générale, un rétrécissement des artérioles (44,142,144,146,147) était associé au risque de démence. Dans la *Rotterdam study*, un élargissement des veinules a été également associé au risque de démence (146). Dans notre étude, ces associations ont été surtout retrouvées pour les démences vasculaires et mixtes. En outre, un élargissement des veinules était également associé à un risque augmenté de démence, mais uniquement dans une analyse de sensibilité restreinte à l'échantillon sur lequel nous avons étudié la dimension fractale. Cet échantillon était composé des sujets pour lesquels le logiciel SIVA a identifié au moins 6 veinules et artérioles, ces sujets ayant à priori une meilleure qualité d'image et donc sans doute une

meilleure mesure des calibres vasculaires.

L'originalité de notre étude réside dans sa réalisation en population générale, son design longitudinal avec un suivi allant jusqu'à 10 ans et l'analyse de paramètres rétiens encore peu étudiés dans la littérature. Nos résultats suggèrent que des mécanismes physiopathologiques différents pourraient être impliqués dans les liens entre les paramètres rétiens et la démence, notamment selon l'étiologie de la démence ou selon la présence des facteurs vasculaires comme l'hypertension et le diabète. Cependant, des études supplémentaires incluant un plus grand nombre de cas de démence, notamment selon l'étiologie de la démence, sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Comme déjà précisé, l'analyse de ces paramètres de réseau à plus large échelle est limitée à cause notamment du coût élevé des logiciels semi-automatiques et du temps de traitement pour chaque photo. Quelques travaux récents ont été menés avec l'utilisation de méthodes en intelligence artificielle, soit pour mesurer des paramètres rétiens notamment les calibres vasculaires, soit pour développer des algorithmes de détection de la MA à partir des photos rétiennes. Actuellement, notre équipe de recherche travaille en collaboration avec le Laboratoire Bordelais de Recherche en Informatique (LaBRI) pour le développement d'une analyse plus automatisée des vaisseaux rétiens (thèse en cours, Idris Dulau (194)). L'étude Aliénor possédant des photos rétiennes répétées à plusieurs reprises, l'analyse automatisée de ces photos permettra de mieux caractériser les modifications du réseau rétinien au cours du temps, la plupart des études présentant uniquement des données transversales. Cela permettra également d'approfondir l'étude des liens entre les paramètres vasculaires rétiens et le déclin cognitif et la démence. Au-delà de l'étude Aliénor, cet algorithme de détection des vaisseaux rétiens pourra être appliqué sur d'autres études bordelaises telles qu'i-Share possédant des photos rétiennes ainsi que sur des études extérieures.



Travaux en cours

### **3.2.2 Association entre la microvascularisation rétinienne et les marqueurs de maladie des petits vaisseaux à l'IRM cérébrale : une revue systématique et méta-analyse**

#### *Introduction*

Comme déjà mentionné, la « maladie des petits vaisseaux cérébraux » est caractérisée par la survenue d'un ensemble d'affections fragilisant les petits vaisseaux cérébraux. Cette pathologie requiert ainsi une imagerie cérébrale pour sa détection et est très impliquée dans le déclin cognitif et la démence. A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique ni de recommandations pour sa prévention. L'un des objectifs du projet SHIVA (Prévenir le déclin cognitif et la démence en combattant la pathologie cérébrovasculaire occulte ; PI : Stéphanie Debette) est d'évaluer l'intérêt de l'utilisation de nouvelles technologies d'imagerie rétinienne pour la détection de la maladie des petits vaisseaux cérébraux.

A ce jour, quelques revues non systématiques et très peu de revues systématiques ont été publiés sur les liens entre paramètres vasculaires rétiniens et altérations à l'IRM cérébrale, aucune n'ayant évalué les paramètres vasculaires dans leur ensemble (en considérant à la fois les techniques d'imagerie rétinienne classiques et les techniques plus récentes), et aucune n'ayant réalisé une méta-analyse sur les marqueurs classiques et potentiels de maladie des petits vaisseaux cérébraux. Dans le cadre du projet SHIVA, nous avons débuté une méta-analyse dont l'objectif est d'étudier les liens entre des modifications microvasculaires rétiniennes (évaluées à partir des photos du fond d'œil, de l'OCT-A, de l'optique adaptative, du doppler et du *dynamic vessel analysis*) et des marqueurs IRM de la maladie des petits vaisseaux cérébraux. Au niveau de l'IRM cérébrale, nous nous intéressons aux marqueurs classiques de cette maladie (les hypersignaux de la substance blanche, les infarctus cérébraux, les espaces périvasculaires, les lacunes et les microsaignements) et à des marqueurs émergents, qui sont des paramètres de la microstructure de la substance blanche

(l'AF, la MD, les diffusivités axiale et radiale, le PSMD et les paramètres du modèle NODDI). Cette méta-analyse est menée par Aicha Soumaré (équipe ELEANOR) et moi-même, en association avec deux autres lecteurs (Constances Bordes, doctorante, et Louis Arnould, ophtalmologue).

Une méta-analyse est un processus long, nécessitant plusieurs étapes. Elle est actuellement en cours et nous présentons ici uniquement les étapes déjà réalisées :

- le protocole de recherche pour cette méta-analyse a été publié dans PROSPERO, le registre pour les revues systématiques et méta-analyses ([https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=327471](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=327471)) ;
- l'algorithme de recherche permettant d'identifier l'ensemble des articles potentiels dans PUBMED et EMBASE a été mis au point (Annexe 5) ;
- la sélection des articles a été réalisée par les quatre lecteurs, en double lecture.

D'abord une sélection sur les titres et abstracts des 4 331 articles identifiés ; puis une sélection sur le texte intégral sur les 92 articles retenus sur le titre et l'abstract (Figure 29).

A ce jour, nous avons retenu 31 articles et nous sommes en train de réaliser l'extraction des données.

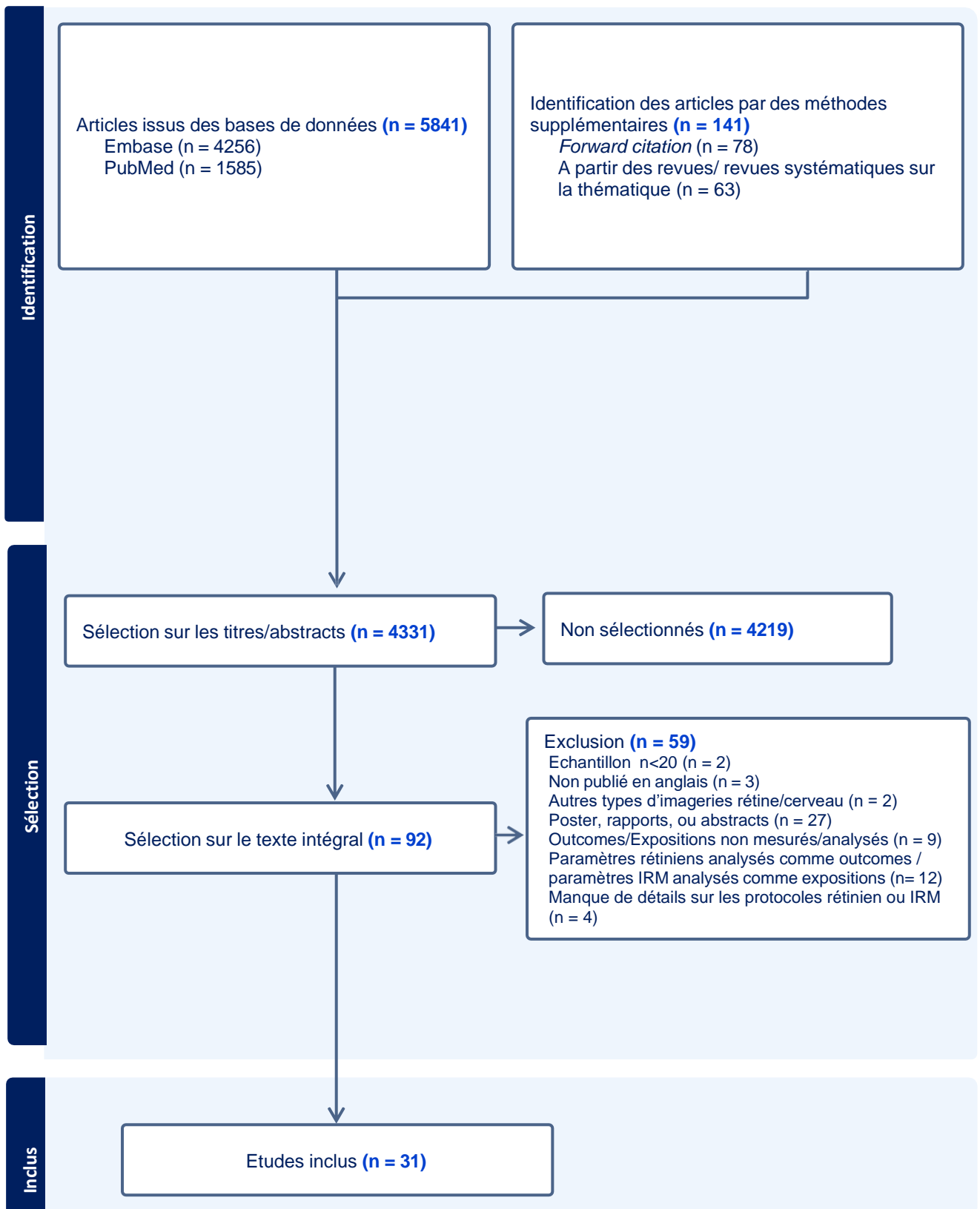


Figure 29 : Diagramme de flux pour la revue systématique/méta-analyse

### **3.2.3 Association entre facteurs vasculaires et paramètres d'OCT-A dans la cohorte 3C-Aliénor**

#### *Introduction*

L'utilisation des paramètres rétinien mesurés en OCT-A est très récente. Quelques études, mais portant sur peu de sujets, ont examiné les associations entre ces paramètres et les facteurs vasculaires (47). Des études récentes ont également étudié les associations de ces paramètres avec la cognition (124,195–202) ; très peu de ces études étaient cependant menées en population (197,198,202), et leurs résultats étaient peu concordants. Enfin, quelques études ont été menées en lien avec la démence et la MA, ces dernières portant sur des petits effectifs (8,203).

#### *Méthodes*

##### *Présentation de la population et analyses statistiques*

Dans l'étude Aliénor, des examens avec un appareil OCT-A de type *Swept source* (PLEX Elite 9000 en 200 kHz, Carl Zeiss Meditec) ont été réalisés au cinquième suivi de l'étude chez 85 participants, ce qui nous a permis d'acquérir une première expérience de ces données en population générale. Afin d'avoir une meilleure connaissance de ces paramètres rétinien dans une population âgée, l'objectif de ce travail était d'étudier les associations entre les facteurs de risque vasculaires et les paramètres rétinien mesurés en OCT-A.

En collaboration avec une ophtalmologue de notre équipe de recherche, nous avons vérifié toutes les acquisitions OCT-A centrées sur la macula, car ces données n'avaient jamais été analysées auparavant. Nous avons comparé chaque image acquise lors de l'examen OCT-A aux images montrant la segmentation des paramètres avec l'algorithme Zeiss (aire de la ZAC et cartographie pour les paramètres de densité et perfusion). Nous avons classé les erreurs d'acquisition en quatre types : 1/ de fixation et mouvements, 2/ de segmentation (lié à une mauvaise définition de l'image), 3/ de centrage 4/ et lié au participant.

Les associations entre chaque facteur de risque vasculaire (exposition) et chaque paramètre vasculaire rétinien (*outcome*) ont été étudiées à partir de modèles linéaires mixtes. Les expositions étudiées étaient les suivants : le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète, la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, l'IMC et le débit de filtration glomérulaire (DFG). Les covariables incluses dans les modèles étaient l'âge et le sexe. Les définitions des variables étaient les mêmes que pour l'étude sur les couches rétiniennes dans 3C (article 2). Ces variables ont été recueillies au cinquième suivi de la cohorte 3C (soit 10 ans avant l'acquisition OCT-A), car il s'agissait du suivi le plus proche de l'acquisition OCT-A où les participants avaient bénéficié d'une prise de sang (les valeurs biologiques étant prises en compte dans la définition du diabète, de l'hypercholestérolémie et pour le DFG). Les associations ont été étudiées pour la densité vasculaire et la perfusion rétinienne au niveau du plexus superficiel (cercle 3 - 3 mm) et l'aire de la ZAC.

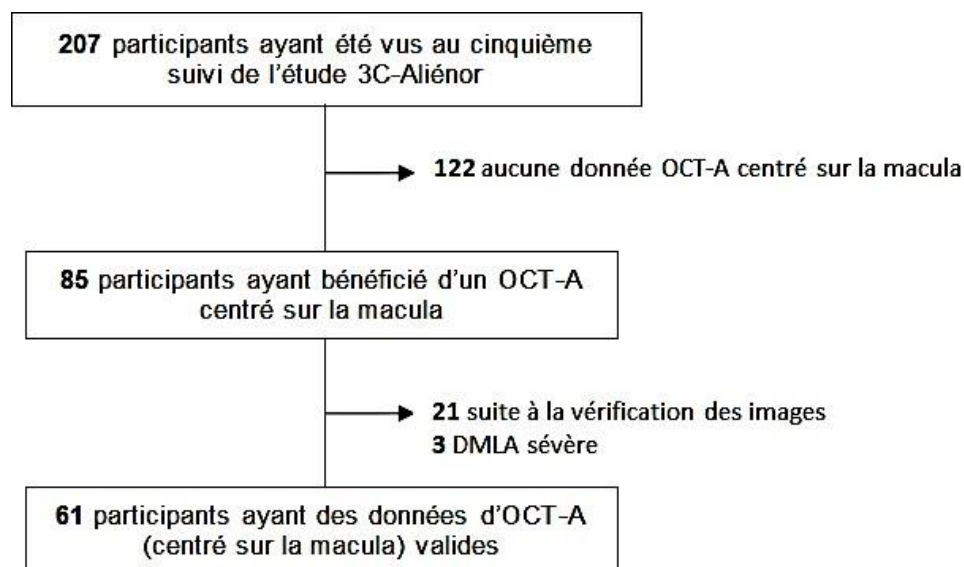
Des analyses de sensibilité ont été réalisées. Premièrement, une analyse a été menée avec un ajustement supplémentaire sur la longueur axiale. Cet ajustement n'a pas été réalisé dans l'analyse principale car 17 participants n'avaient pas de mesure de la longueur axiale dans notre échantillon. Deuxièmement, nous avons réalisé des analyses en considérant les facteurs vasculaires recueillis à différents temps : i) à l'inclusion de 3C (1999- 2001) soit très en amont de l'acquisition OCT-A ; ii) et au huitième suivi de 3C (2016-2018) soit environ 3 ans avant l'acquisition OCT-A.

#### *Diagramme de flux*

Parmi 207 participants ayant été vus au cinquième suivi de l'étude Aliénor, 85 ont bénéficié d'un examen par OCT-A. Dans cette population très âgée, près de 25% des sujets n'avaient pas des données de qualité suffisante. Parmi les erreurs rencontrées, 10 sujets avaient des données non valides à cause d'erreurs de fixation et mouvements, 4 sujets à

cause d'erreurs de segmentation, 2 à cause d'erreurs de centrage et 5 à cause d'anomalies maculaires. Après l'exclusion de 3 sujets supplémentaires ayant une DMLA sévère pouvant avoir un effet sur les paramètres d'OCT-A, notre l'échantillon d'étude était constitué de 61 sujets (61 sujets ayant des données pour l'analyse de la ZAC et 53 pour la densité/perfusion).

Figure 30 : Diagramme de flux de la population d'étude. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.



### Résultats préliminaires

#### Description de la population

Les caractéristiques de ces participants sont décrites dans le Tableau 7. Les moyennes et les écart-types sont présentés pour les variables continues et les pourcentages pour chaque modalité sont précisés pour les variables qualitatives. Notre population était constituée d'une majorité de femmes (62,3%), les participants avaient en moyenne 88,3 ans (ET = 2,2) au moment de leur OCT-A et 43% avaient un niveau d'études correspondant au lycée ou plus élevé. Environ 16% de ces participants étaient porteurs d'au moins un allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'APOE. Concernant les facteurs de risque vasculaires, 36,1% étaient ex-fumeurs ou fumeurs actuels, 86,9% avaient une hypertension artérielle, 52,5% une hypercholestérolémie et 9,8% un diabète. Par ailleurs, le DFG moyen était de 68,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et l'IMC moyen était de 25,8 kg/m<sup>2</sup>. En ce qui concerne les paramètres OCTA, les valeurs moyennes étaient de 0,4mm

<sup>1</sup> pour la perfusion, de 17,9 % pour la perfusion et de 0,3 mm<sup>2</sup> pour l'aire de la ZAC.

Tableau 7. Caractéristiques des sujets de notre population issus de la cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux

<b>Caractéristiques</b>	<b>Moyenne ou N</b>	<b>ET ou %</b>
<b>Sociodémographiques</b>		
Age (années)	88,3	2,2
Sexe		
- Homme	23	37,7
- Femme	38	62,3
Niveau d'études		
- sans études/primaires/secondaires court	35	57,4
- secondaire long / enseignement supérieur	26	42,6
<b>Génétiques</b>		
Apoε4	10	16,4
<b>Facteurs de risque vasculaires</b>		
Statut tabagique		
- Non-fumeur	39	63,9
- Fumeur ancien/actuel	22	36,1
Tension artérielle (mmHg)		
- Systolique moyenne	140,1	19,1
- Diastolique moyenne	76,0	10,5
- Pulsée	64,2	14,4
Hypertension, HTA	53	86,9
Indice de masse corporelle, IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,8	4,0
Diabète	6	9,8
Hypercholestérolémie	32	52,5
<b>Marqueur de la fonction rénale</b>		
Débit de filtration glomérulaire, DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )*	68,9	13,7
<b>Paramètres rétiens</b>		
Longueur axiale, mm	23,3	1,1
Perfusion vasculaire, %	0,4	0,03
Densité des vaisseaux, %	17,9	1,7
Aire de la ZAC, mm <sup>2</sup>	0,3	0,1

\*11 sujets n'avaient pas de mesure pour le débit de filtration glomérulaire

### *Associations entre facteurs de risque vasculaires, DFG et paramètres OCT-A*

Aucune association statistiquement significative ou des tendances n'ont été mises en évidence entre les facteurs de risque vasculaires et les paramètres OCT-A dans notre échantillon. Par contre, une augmentation du débit de filtration glomérulaire était associée à une diminution de la densité et de la perfusion vasculaires (Tableau 8). Des résultats similaires ont été retrouvés après l'ajustement sur la longueur axiale.

Tableau 8 : Associations entre facteurs vasculaires et paramètres d'OCT-A. Cohorte 3C-Aliénor, Bordeaux.

	ZAC		Densité Vasculaire		Perfusion Vasculaire	
	B	P	$\beta$	P	$\beta$	P
<b>Statut tabagique</b>	0,041	0,330	-0,034	0,951	-0,002	0,901
<b>Hypercholestérolémie (oui/non)</b>	0,040	0,313	-0,180	0,730	-0,010	0,449
<b>Diabète (oui/non)</b>	0,040	0,539	0,378	0,712	0,005	0,836
<b>Pression artérielle systolique</b>	-0,0009	0,381	0,009	0,511	0,0003	0,313
<b>Pression artérielle diastolique</b>	0,0002	0,924	0,008	0,761	0,0002	0,736
<b>Débit de filtration glomérulaire</b>	0,0003	0,865	-0,055	<b>0,017</b>	-0,0012	<b>0,022</b>
<b>Indice de masse Corporelle</b>	0,003	0,584	0,078	0,224	0,0017	0,261

### *Discussion*

#### *Perspectives concernant les travaux en cours*

L'OCT-A permet une vue en haute résolution de la microvascularisation rétinienne, de façon non invasive et sans injection de produit de contraste. Cependant, ces données d'OCT-A, encore peu étudiées à large échelle, notamment dans les études de cohorte, présentent certaines limites techniques telles que la présence d'artefacts sur les images, qui restent assez fréquents malgré l'amélioration constante de l'acquisition des images. Le fait d'acquérir ces données d'OCT-A dans une population très âgée (88 ans en moyenne) a probablement contribué à une fréquence encore plus élevée de ces artefacts. Une autre étude s'intéressant aux liens entre des paramètres OCT-A et la cognition incluant également des personnes âgées (78 ans en moyenne) n'a obtenu des images valides que pour 55% de l'échantillon (535



participants sur 976). Leurs principales causes d'exclusion d'images étaient : une faible force du signal (66%), des mouvements (22%), des opacités (5%) et d'autres artefacts (7%) (198).

Nous n'avons pas trouvé d'associations avec les facteurs de risque vasculaires lors de nos analyses. Cela pourrait être expliqué notamment par une faible puissance statistique, car il s'agissait d'un petit échantillon. Par ailleurs, cet échantillon pourrait être a priori en meilleure santé comparé aux personnes de même âge, car il s'agit des participants qui ont pu se déplacer au centre d'examen pour participer au suivi Aliénor. Enfin, contrairement à ce qui était attendu (47), une augmentation du DFG était associée à des paramètres indiquant une moins bonne densité/perfusion vasculaires dans notre échantillon lors des analyses principales. Dans les analyses de sensibilité cette association n'était plus significative quand on considérait le DFG à l'inclusion (20 ans avant la mesure OCT-A). Ces résultats très préliminaires, méritent d'être explorés. De plus, comme déjà mentionné, cette étude présente un certain nombre de limites avec une population de petite taille, très âgée et des analyses supplémentaires, dans des échantillons plus larges sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

#### 4. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

---

Le terme de "biomarqueur" désigne une caractéristique permettant de mesurer de manière précise et reproductible des changements liés à la présence de processus pathologiques ou d'une maladie. Les biomarqueurs peuvent être utilisés dans différentes situations, notamment pour aider à détecter des altérations précoces liées à la présence de processus pathologiques, ou à suivre les réponses des participants à un traitement ou à une intervention. Ainsi, ils constituent un élément important de la recherche. La mise en place d'une stratégie de prévention utilisant des biomarqueurs s'appuie sur des études ayant un haut niveau de preuve de leur relation avec la pathologie d'intérêt.

En ce qui concerne la démence, le développement des biomarqueurs fiables et utiles pourrait notamment aider dans la détection précoce des sujets à risque avant l'apparition de tout symptôme. Des études antérieures ont montré des altérations au niveau cérébral identifiées à l'aide de la tomographie à émission de positons, de l'IRM cérébrale (e.g. des altérations caractéristiques de la maladie des petits vaisseaux cérébraux) ou des changements des marqueurs du LCS avant la survenue des symptômes (204–208). Néanmoins, il s'agit de techniques d'imagerie coûteuses et/ou invasives qui ne sont pas appropriées pour un dépistage à grande échelle, particulièrement dans le cadre des processus pathologiques évoluant sur plusieurs années comme dans la démence. Ainsi, au cours des dernières années, il y a eu un effort majeur pour le développement de potentiels biomarqueurs pouvant être utilisés à plus grande échelle.

Plusieurs études épidémiologiques, dont celles menées lors de cette thèse, se sont ainsi intéressées aux liens rétine-cerveau, à travers l'analyse des structures rétiniennes, en relation avec l'imagerie cérébrale ou la démence, afin d'explorer la rétine comme un potentiel biomarqueur pour l'évaluation des structures cérébrales. Ces études antérieures ont présenté une hétérogénéité entre les populations incluses (e.g. études menées en population clinique ou en population générale, incluant des sujets présentant différents profils sociodémographiques et vasculaires), ce qui complexifie la comparaison de leurs résultats, mais a un intérêt pour l'évaluation des marqueurs rétiniens dans différentes populations

et situations cliniques. Des associations ont été retrouvées entre les structures rétiniennes et cérébrales, suggérant que l'imagerie rétinienne pourrait fournir des informations sur le cerveau. Cependant, à ce jour, les résultats de ces recherches ne semblent pas encore suffisamment cohérents pour que les structures rétiniennes puissent être considérées comme des biomarqueurs des structures cérébrales et être utilisées en pratique clinique, notamment dans la détection des sujets à risque de démence.

Les études précédentes ont mis en évidence un certain nombre de questions/problématiques pour l'utilisation de l'imagerie rétinienne pour l'étude du cerveau, incluant :

*Un manque de standardisation des données rétiniennes*

- Les études ont utilisé des appareils de différents types, des logiciels et des algorithmes différents, et ont mesuré des zones et utilisé des terminologies différentes pour l'évaluation des structures rétiniennes. Même si des efforts ont été faits avec la mise en place de consensus pour l'OCT (22,23), il existe des différences dans la segmentation des paramètres rétiniens selon l'appareil ou l'algorithme utilisé. Par exemple, une différence dans la définition des limites pour les couches rétiniennes ou pour les différents plexus peut impacter l'épaisseur des couches, pour l'OCT, ou les valeurs des paramètres de densité, pour l'OCT-A (8). En ce qui concerne l'OCT-A, il serait souhaitable de définir des critères de qualité d'acquisition des images (e.g. OSCAR-IB pour l'OCT (21)), car comme nous l'avons montré dans cette thèse, la qualité de l'acquisition a un impact sur la mesure des paramètres et l'évaluation uniquement de la qualité du signal n'est pas suffisante. En ce qui concerne les paramètres quantitatifs obtenus à partir des photos du fond d'œil, une étude évaluant la comparabilité entre les mesures obtenues avec les logiciels SIVA et VAMPIRE suggère une faible concordance entre les logiciels (209). Ainsi, il est important d'obtenir une standardisation de ces données quantitatives rétiniennes et en parallèle d'améliorer la description du protocole d'imagerie rétinienne utilisé dans les études (e.g.

zones mesurées, logiciel, méthodes de calcul des paramètres), afin d'améliorer la comparabilité entre les résultats.

*L'accès à des données d'imagerie cérébrale et d'évaluation cognitive*

- A ce jour, peu d'études ont effectué une évaluation parallèle des paramètres rétiens et d'IRM cérébrale, et dans ces cas il s'agissait surtout d'études transversales, notamment en raison du coût élevé de l'imagerie cérébrale. Une évaluation répétée de ces paramètres pourrait permettre de mieux préciser : i) les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la relation entre les structures rétiennes et cérébrales ; ii) la temporalité des altérations au niveau rétien et cérébral. Sont-elles concomitantes ? Y-a-t-il des mécanismes de dégénérescence antérograde ou rétrograde ? iii) dans quelle mesure ces altérations rétiennes pourraient être corrélées à la progression des altérations cérébrales ? Par ailleurs, l'accès à des données d'imagerie cérébrale et à des données cognitives en parallèle des données rétiennes pourrait aider à mieux préciser s'il existe des altérations cérébrales spécifiques dans certaines régions ou avec certaines fonctions cognitives.

*Quelles techniques d'imagerie ou paramètres rétiens seraient les plus susceptibles d'être utilisés comme biomarqueurs ?*

- A ce jour, il n'y a pas de consensus sur l'imagerie rétienne ou les paramètres rétiens les plus pertinents à étudier en lien avec les structures cérébrales. Plusieurs revues systématiques et méta-analyses se sont intéressées aux liens entre les paramètres structurels et l'imagerie cérébrale, ou la démence (6–12,203). Ces études ont montré que les limites méthodologiques telles que l'hétérogénéité entre les études, le manque d'études longitudinales, et le nombre limité de données pour certains paramètres, notamment les paramètres vasculaires quantitatifs obtenus avec le fond d'œil ou des techniques d'imagerie plus récentes (e.g OCT-A, OA), limitent les conclusions sur

l'utilité clinique de ces paramètres rétinien. Des études évaluant les performances prédictives de ces paramètres pour la démence ou les altérations à l'IRM cérébrale sont nécessaires. L'évaluation des performances des paramètres rétinien permettrait également : i) d'apporter des informations sur les éventuelles spécificités des associations avec les marqueurs d'IRM cérébrale ou selon l'étiologie de la démence ; ii) de montrer les éventuelles différences de performance des marqueurs rétinien pour la détection des altérations au niveau cérébral d'une part, et pour l'évaluation de la progression de ces altérations d'autre part.

#### *Quel est l'intérêt de l'IA ?*

- En ophtalmologie, depuis plusieurs années, des méthodes en IA sont utilisées pour identifier des altérations rétinien telles que les signes de rétinopathie ou pour aider à la détection des pathologies oculaires comme la DMLA ou le glaucome. Depuis quelques années, certaines études utilisant l'IA ont également été mises en place afin d'évaluer l'intérêt de l'imagerie rétinien dans la détection des altérations à l'IRM cérébrale, du déclin cognitif ou de la MA (193,210–214). Globalement, les modèles ont de bonnes performances, cependant la plupart des études ont été réalisées sur de petits échantillons. Une étude plus large récente incluant 648 cas de MA et 3 240 témoins, a développé un algorithme de *deep learning* pour discriminer les personnes atteintes de MA des témoins (193). Des valeurs élevées de sensibilité (93,2%) et de spécificité (82,0%) ont été obtenues, avec des résultats similaires pour les modèles discriminant les participants selon le statut amyloïde. Ces résultats méritent cependant d'être répliqués. Il serait également intéressant : i) d'étudier les différences de performance des modèles d'IA dans la détection des troubles cognitifs, des différents stades de la MA (prodromale, préclinique et clinique), et selon l'étiologie de la démence ; ii) d'utiliser les informations issues de plusieurs types d'imagerie rétinien ; iii) et de combiner l'imagerie rétinien à l'imagerie cérébrale, aux informations cliniques comme l'évaluation cognitive, voire aux autres biomarqueurs notamment plasmatiques

de la MA dans une approche multimodale, afin de mieux évaluer les intérêts respectifs de chaque examen (215). Ainsi, des études de validation sont encore nécessaires pour confirmer l'intérêt et la place de l'IA dans l'association entre l'imagerie rétinienne et le cerveau.

#### *Perspectives de recherche*

Plusieurs études s'intéressant aux liens rétine-cerveau sont en cours, évaluant différents aspects de la relation entre ces deux structures. Dans des cohortes existantes, l'acquisition de données rétinienne longitudinales (OCT et photos du fond d'œil, acquises en 2009 pour la première fois et répétées de 2022-2028), parallèlement à des données cliniques et d'imagerie cérébrale, est prévue dans la large cohorte *UK Biobank* (216). Dans la cohorte Aliénor, l'analyse des photos rétinienne répétées, à l'aide de méthodes en IA en cours de développement, est également planifiée. Ces études longitudinales aideront à mieux évaluer les modifications structurelles rétinienne au cours du vieillissement et lors des processus pathologiques, notamment neurodégénératifs ; ces modifications peuvent ne pas être linéaires (217).

En ce qui concerne la démence, pendant plusieurs années de nombreux travaux de recherche, notamment sur la MA, se sont concentrés sur le développement de stratégies préventives visant à réduire le risque de démence et sur le développement de traitements. Actuellement, en raison de l'arrivée de nouveaux traitements, la recherche de potentiels nouveaux biomarqueurs, au-delà de l'imagerie cérébrale et des biomarqueurs biologiques du LCS, suscite de plus en plus d'intérêt et ces biomarqueurs sont en développement constant, notamment dans le but de pouvoir détecter précocement la maladie. Outre les biomarqueurs plasmatiques de la MA pour lesquels de plus en plus de résultats existent, plusieurs études sur les paramètres rétinienne comme biomarqueur cérébral ou de démence / MA sont en cours chez l'homme et chez l'animal.

Plusieurs études cliniques en cours ont intégré l'imagerie rétinienne afin d'évaluer les

performances diagnostiques des paramètres rétiens dans la détection des altérations cérébrales ou dans la progression de ces altérations dans le cadre de la maladie des petits vaisseaux cérébraux, d'un déclin cognitif et de la MA. Certaines études cherchent également à comparer les performances des marqueurs rétiens avec d'autres biomarqueurs (imagerie cérébrale des dépôts amyloïdes notamment) (218) (<https://clinicaltrials.gov/>). Si ces études et essais s'intéressent notamment aux marqueurs OCT et aux marqueurs vasculaires rétiens, d'autres cherchent également à identifier les dépôts amyloïdes au niveau rétien, qui pourraient être corrélés aux dépôts amyloïdes au niveau cérébral, comme cela a été retrouvé dans une étude pilote (219).

Certains travaux de recherche ont également étudié les paramètres rétiens chez des personnes pour lesquelles des marqueurs spécifiques de la MA étaient disponibles, cherchant notamment à évaluer les performances prédictives de l'imagerie rétienne pour l'identification des personnes selon leur statut amyloïde. Une revue systématique et méta-analyse récente s'est intéressée à l'étude de paramètres rétiens obtenus à partir de plusieurs types d'imagerie, dont l'OCT, l'OCT-A et des photos du fond d'œil, chez les cas de MA définis à partir des critères du *National Institute on Aging – Alzheimer's Association*, basés notamment sur le statut amyloïde (220). Le seul paramètre présentant une réduction statistiquement significative chez des cas de MA était la dimension fractale. Cependant, les études incluses avaient des petits échantillons et présentaient une grande hétérogénéité à cause notamment des variations des protocoles pour l'imagerie rétienne et des différents seuils utilisés pour les biomarqueurs de la MA.

Quelques études ont analysé plus spécifiquement l'épaisseur ou le volume des couches rétiennes chez les personnes ayant une disponibilité des marqueurs de la MA ; comme déjà mentionné, il s'agissait surtout de petites études (médiane autour de 65 sujets)



et les résultats ne sont pas tous cohérents, retrouvant soit seulement certaines couches associées au statut amyloïde, soit aucune association significative (121,221–229). Ces résultats renforcent la nécessité de poursuivre l'évaluation des potentiels liens entre l'épaisseur des couches rétiniennes et les marqueurs amyloïdes.

En France, la cohorte Memento dispose de données au niveau cérébral et rétinien. Cette cohorte a été construite spécifiquement pour étudier la MA et les maladies apparentées et dispose de marqueurs d'IRM cérébrale, de données cognitives et de marqueurs spécifiques de la MA (mesurés dans le plasma, le LCS ou en imagerie par tomographie par émission de positrons). Une partie de la cohorte a également bénéficié d'un examen OCT. Ainsi, analyser les associations entre l'épaisseur des couches nerveuses rétiniennes et les marqueurs cérébraux dans cette cohorte, permettrait de mener une étude dans un échantillon plus large que les études précédentes.

Les études expérimentales et post-mortem sont également pertinentes, car elles aident à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques entre la rétine et le cerveau. Il est important de souligner que dans cette thèse nous nous sommes intéressés aux paramètres structurels rétiens, cependant l'étude d'autres paramètres (e.g. en imagerie fonctionnelle ou des marqueurs amyloïdes) pourrait être complémentaire. En ce qui concerne la MA, des études expérimentales et post-mortem ont mis en évidence des altérations rétiniennes dont les dépôts de protéine amyloïde et de protéine tau (218,230– 238). Cependant, ces liens sont loin d'être clairs, avec des questions notamment sur les différences dans la composition et la physiopathologie entre des dépôts amyloïdes rétiens et cérébraux ou sur les régions les plus pertinentes pour l'évaluation de ces dépôts.

Certaines études histopathologiques suggèrent que les dépôts d'amyloïde au niveau rétinien se produisent principalement dans la rétine périphérique. Il est important de mentionner que peu d'études ont pris en compte les atteintes périphériques à ce jour dans les études d'observation, car les examens sont le plus souvent centrés sur la macula ou le nerf optique. Cela pourrait changer avec la mise en place des examens à plus large champ

d'acquisition. Les progrès dans l'imagerie rétinienne, grâce à la nouvelle génération d'appareils combinant OCT et photographie du fond d'œil offrent notamment la possibilité d'obtenir des images avec un plus large champ de visualisation, sans augmentation du temps d'acquisition.

En ce qui concerne les liens entre la rétine et l'imagerie cérébrale, d'autres études intéressantes sont en cours telles que le consortium MarkVCID (239) ou le projet SHIVA, déjà mentionné dans cette thèse (<https://rhu-shiva.com/en/>), qui cherchent notamment à mettre en évidence et à évaluer les potentiels biomarqueurs rétiniens récents obtenus grâce à l'OCT-A ou l'optique adaptative pour la maladie des petits vaisseaux cérébraux. L'une des originalités du projet SHIVA est d'évaluer ces marqueurs microvasculaires de la rétine et du cerveau chez l'adulte jeune avec la cohorte SHIVA-Share, en vue d'identifier d'éventuelles altérations cérébrales précoces. Au cours de cette thèse, nous avons pu débuter une analyse des données d'optique adaptative (camera RTX1, Imagine Eyes, France) dans SHIVA-Share en lien avec des marqueurs IRM de la maladie des petits vaisseaux cérébraux ; ces analyses, encore très préliminaires, n'ont pas été présentées dans cette thèse, mais ces travaux seront poursuivis après la thèse.

## **Conclusion**

Les travaux de recherche menés au cours de cette thèse suggèrent que l'imagerie rétinienne pourrait fournir des informations pour l'étude du cerveau, que ce soit au niveau des structures cérébrales ou en lien avec la démence. Cependant, ces travaux et les précédents sur les liens rétine-cerveau ont mis en évidence des défis méthodologiques importants, notamment de standardisation des données rétinienne, un manque de données longitudinales et de méthodes d'analyse de ces données quantitatives. Par ailleurs, une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant les relations entre ces deux organes, notamment de la temporalité entre les changements au niveau des deux structures est nécessaire. Plusieurs études chez l'homme et chez l'animal sont en cours et pourraient apporter des informations afin de mieux comprendre ces relations.

Si les liens entre les structures rétinienne et cérébrales sont confirmés, plusieurs pistes peuvent être explorées pour l'utilisation des examens rétinienne comme un biomarqueur cérébral, notamment pour détecter des personnes à risque d'altérations au niveau cérébral ou dans le cadre du recrutement pour des essais cliniques, comme ceux s'intéressant à la maladie des petits vaisseaux cérébraux ou à la démence. Cependant, à l'heure actuelle, il faut rester prudent avant de pouvoir réellement envisager les structures rétinienne comme un biomarqueur cérébral. Les futurs travaux de recherche doivent également évaluer l'intérêt clinique de ces paramètres dans plusieurs situations, notamment afin de définir une ou plusieurs populations cibles. Une meilleure évaluation des performances et un meilleur niveau de preuve de l'utilisation de ces marqueurs rétinienne dans l'évaluation cérébrale sont essentiels avant d'envisager de potentielles stratégies en Santé Publique utilisant ces marqueurs dans des conditions réelles tels que des programmes de dépistage.

## REFERENCES

1. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013 Jan;9(1):44–53.
2. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anatomy*. 2005 Apr;206(4):319–48.
3. Korobelnik JF, Société française d'ophtalmologie, Agard É, Aharchi F, Aptel F. OCT en ophtalmologie: rapport 2019. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
4. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
5. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003 Nov;21(11):1361–7.
6. Cheung CY, Iu, Ikram MK, Chen C, Wong TY. Imaging retina to study dementia and stroke. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017 Mar;57:89–107.
7. Dumitrascu OM, Demaerschalk BM, Valencia Sanchez C, Almader-Douglas D, O'Carroll CB, Aguilar MI, et al. Retinal Microvascular Abnormalities as Surrogate Markers of Cerebrovascular Ischemic Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018 Jul;27(7):1960–8.
8. Rifai OM, McGrory S, Robbins CB, Grewal DS, Liu A, Fekrat S, et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's Dement*. 2021;13:e12149.
9. Heringa SM, Bouvy WH, van den Berg E, Moll AC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Associations Between Retinal Microvascular Changes and Dementia, Cognitive Functioning, and Brain Imaging Abnormalities: A Systematic Review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Jul;33(7):983–95.
10. McGrory S, Cameron JR, Pellegrini E, Warren C, Doubal FN, Deary IJ, et al. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: A systematic review. *Alzheimer's Dement*. 2017 Jan;6(1):91–107.
11. Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, Cameron JR, Pal S. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015 Jun;1(2):136–43.
12. Biffi E, Turple Z, Chung J, Biffi A. Retinal biomarkers of Cerebral Small Vessel Disease: A systematic review. Malik RA, editor. *PLoS ONE*. 2022 Apr 14;17(4):e0266974.
13. Irsch K, Guyton DL. Anatomy of Eyes. In: Li SZ, Jain A, editors. *Encyclopedia of Biometrics*. Boston, MA: Springer US; 2009. p. 11–6.
14. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Anatomy of the eye and orbit. In: *The Eye*. Elsevier; 2016. p. 1-102.e2.

15. Toomedical. L'œil humain : anatomie et pathologie [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://www.toomed.com/blog/l-oeil-humain-anatomie-et-pathologie/>
16. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV, editors. *Developments in Ophthalmology*. S. Karger AG; 2016. p. 7–17.
17. Masland RH. The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron*. 2012 Oct;76(2):266–80.
18. Yang S, Zhou J, Li D. Functions and Diseases of the Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 28;12:727870.
19. Barrett-Young A, Abraham WC, Cheung CY, Gale J, Hogan S, Ireland D, et al. Associations Between Thinner Retinal Neuronal Layers and Suboptimal Brain Structural Integrity in a Middle-Aged Cohort. *EB*. 2023 Mar;Volume 15:25–35.
20. Puech M. *Imagerie en ophtalmologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
21. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS ONE*. 2012 Apr 19;7(4):e34823.
22. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiscina EH, Lagreze WA, et al. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology*. 2016 Jun 14;86(24):2303–9.
23. Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, Balcer LJ, Balk L, Barboni P, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. *Neurology*. 2021 Jul 13;97(2):68–79.
24. Burns SA, Elsner AE, Gast TJ. Imaging the Retinal Vasculature. *Annu Rev Vis Sci*. 2021 Sep 15;7(1):129–53.
25. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-Retinal Barrier. *European Journal of Ophthalmology*. 2011 Nov;21(6\_suppl):3–9.
26. Luo X, Shen Y meng, Jiang M nan, Lou X feng, Shen Y. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015:1–7.
27. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008 May;27(3):284–330.
28. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2008 Jun;43(3):308–12.
29. Cornut PL. La vascularisation oculaire [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available from: [https://www.polevision.fr/Anatomie\\_oeil\\_normal\\_la\\_vascularisation\\_du\\_globe\\_oculaire\\_ophtalmologie\\_Centre\\_Pole\\_Vision\\_Lyon.php](https://www.polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_la_vascularisation_du_globe_oculaire_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php)
30. Hanssen H, Streese L, Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2022 Nov;91:101095.
31. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci*

- Rep. 2017 Feb 10;7(1):42201.
32. Hormel TT, Jia Y, Jian Y, Hwang TS, Bailey ST, Pennesi ME, et al. Plexus-specific retinal vascular anatomy and pathologies as seen by projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021 Jan;80:100878.
  33. Nesper PL, Fawzi AA. Human Parafoveal Capillary Vascular Anatomy and Connectivity Revealed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Aug 1;59(10):3858.
  34. Jackman W, Webster J. On photographing the retina of the living eye. *Philadel Photogr* 1886. 23:340–1.
  35. Witmer MT, Kiss S. Wide-field Imaging of the Retina. *Survey of Ophthalmology*. 2013 Mar;58(2):143–54.
  36. Stanford Medicine 25. Fundoscopic / Ophthalmoscopic Exam [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://stanfordmedicine25.stanford.edu/the25/fundosopic.html>
  37. Parr JC, Spears GFS. General Caliber of the Retinal Arteries Expressed as the Equivalent width of the Central Retinal Artery. *American Journal of Ophthalmology*. 1974 Apr;77(4):472–7.
  38. Parr JC, Spears GFS. Mathematic Relationships Between the width of a Retinal Artery and the Widths of its Branches. *American Journal of Ophthalmology*. 1974 Apr;77(4):478–83.
  39. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*. 1999 Dec;106(12):2269–80.
  40. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current Eye Research*. 2003 Jan;27(3):143–9.
  41. Ikram MK, Cheung CY, Wong TY, Chen CPLH. Retinal pathology as biomarker for cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Sep;83(9):917–22.
  42. Cheung CY, Xu D, Cheng CY, Sabanayagam C, Tham YC, Yu M, et al. A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal- vessel calibre. *Nat Biomed Eng*. 2020 Oct 12;5(6):498–508.
  43. Welikala RA, Foster PJ, Whincup PH, Rudnicka AR, Owen CG, Strachan DP, et al. Automated arteriole and venule classification using deep learning for retinal images from the UK Biobank cohort. *Computers in Biology and Medicine*. 2017 Nov;90:23–32.
  44. Cheung CY, Wong WLE, Hilal S, Kan CN, Gyanwali B, Tham YC, et al. Deep-learning retinal vessel calibre measurements and risk of cognitive decline and dementia. *Brain Communications*. 2022 Jul 4;4(4):fcac212.
  45. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jan 1;133(1):45.
  46. Czako C, Kovacs T, Ungvari Z, Csiszar A, Yabluchanskiy A, Conley S, et al. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early

- diagnosis and prognosis. *GeroScience*. 2020 Dec;42(6):1499–525.
47. Monteiro-Henriques I, Rocha-Sousa A, Barbosa-Breda J. Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A Review. *Acta Ophthalmologica*. 2022 Feb;100(1):e1-e15.
  48. Lim HB, Kang TS, Won YK, Kim JY. The Difference in Repeatability of Automated Superficial Retinal Vessel Density according to the Measurement Area Using OCT Angiography. *Journal of Ophthalmology*. 2020 Apr 17;2020:1–9.
  49. Morgan JIW, Chui TYP, Grieve K. Twenty-five years of clinical applications using adaptive optics ophthalmoscopy [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2023 Jan 1;14(1):387.
  50. Bakker E, Dikland FA, Van Bakel R, Andrade De Jesus D, Sánchez Brea L, Klein S, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: a systematic review of vascular biomarkers. *Survey of Ophthalmology*. 2022 Mar;67(2):369–87.
  51. Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A*. 1997 Nov 1;14(11):2884.
  52. Rosenbaum D, Koch E, Girerd X, Rossant F, Pâques M. Imagerie des artérioles rétiniennes par optique adaptative, faisabilité et reproductibilité. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2013 Jun;62(3):184–8.
  53. Jäkel S, Dimou L. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Front Cell Neurosci*. 2017 Feb 13;11:24.
  54. Allen NJ, Lyons DA. Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science*. 2018 Oct 12;362(6411):181–5.
  55. Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM, Schoëvaert D, Tosca L. *Embryologie et histologie humaines*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
  56. Drake RL. *Gray's anatomie pour les etudiants*. Place of publication not identified: Educa Books; 2010.
  57. Nave KA, Werner HB. Myelination of the Nervous System: Mechanisms and Functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014 Oct 11;30(1):503–33.
  58. UF Health. White matter of the brain [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://ufhealth.org/conditions-and-treatments/white-matter-of-the-brain>
  59. Encyclopædia Universalis France. Cerveau humain [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/cerveau-humain/>
  60. The University of Queensland. The limbic system [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/limbic-system>
  61. Coupé P, Catheline G, Lanuza E, Manjón JV, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: A MRI analysis: Towards a Unified Analysis of Brain. *Hum Brain Mapp*. 2017 Nov;38(11):5501–18.
  62. Kochunov P, Glahn DC, Lancaster J, Thompson PM, Kochunov V, Rogers B, et al. Fractional

- anisotropy of cerebral white matter and thickness of cortical gray matter across the lifespan. *NeuroImage*. 2011 Sep;58(1):41–9.
63. Koolschijn PCMP, Crone EA. Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2013 Jul;5:106– 18.
  64. Lebel C, Beaulieu C. Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *Journal of Neuroscience*. 2011 Jul 27;31(30):10937–47.
  65. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*. 2012 Mar;60(1):340–52.
  66. Pines AR, Cieslak M, Larsen B, Baum GL, Cook PA, Adebimpe A, et al. Leveraging multi-shell diffusion for studies of brain development in youth and young adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2020 Jun;43:100788.
  67. Simmonds DJ, Hallquist MN, Asato M, Luna B. Developmental stages and sex differences of white matter and behavioral development through adolescence: A longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study. *NeuroImage*. 2014 May;92:356–68.
  68. Tamnes CK, Østby Y, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. Brain Maturation in Adolescence and Young Adulthood: Regional Age-Related Changes in Cortical Thickness and White Matter Volume and Microstructure. *Cerebral Cortex*. 2010 Mar;20(3):534–48.
  69. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Bjornerud A, Due-Tønnessen P, Engvig A, et al. Life- Span Changes of the Human Brain White Matter: Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Volumetry. *Cerebral Cortex*. 2010 Sep 1;20(9):2055–68.
  70. Yeatman JD, Wandell BA, Mezer AA. Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nat Commun*. 2014 Sep 17;5(1):4932.
  71. Zhou D, Lebel C, Treit S, Evans A, Beaulieu C. Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence. *NeuroImage*. 2015 Jan;104:138–45.
  72. Beaudet G, Tsuchida A, Petit L, Tzourio C, Caspers S, Schreiber J, et al. Age-Related Changes of Peak Width Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) Across the Adult Lifespan: A Multi-Cohort Study. *Front Psychiatry*. 2020 May 4;11:342.
  73. Tsuchida A, Laurent A, Crivello F, Petit L, Joliot M, Pepe A, et al. The MRi-Share database: brain imaging in a cross-sectional cohort of 1870 university students. *Brain Struct Funct*. 2021 Sep;226(7):2057–85.
  74. Tsuchida A, Laurent A, Crivello F, Petit L, Pepe A, Beguedou N, et al. Age-Related Variations in Regional White Matter Volumetry and Microstructure During the Post- adolescence Period: A Cross-Sectional Study of a Cohort of 1,713 University Students. *Front Syst Neurosci*. 2021 Aug 3;15:692152.
  75. Li M, Gao Y, Lawless RD, Xu L, Zhao Y, Schilling KG, et al. Changes in white matter functional networks across late adulthood. *Front Aging Neurosci*. 2023 Jun 30;15:1204301.
  76. Cox SR, Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, Liewald DC, Hagenaars SP, Davies G, et al. Ageing and



- brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants. *Nat Commun.* 2016 Dec 15;7(1):13629.
77. Dima D, Modabbernia A, Papachristou E, Doucet GE, Agartz I, Aghajani M, et al. Subcortical volumes across the lifespan: Data from 18,605 healthy individuals aged 3–90 years. *Human Brain Mapping.* 2022 Jan;43(1):452–69.
  78. Merluzzi AP, Dean DC, Adluru N, Suryawanshi GS, Okonkwo OC, Oh JM, et al. Age- dependent differences in brain tissue microstructure assessed with neurite orientation dispersion and density imaging. *Neurobiology of Aging.* 2016 Jul;43:79–88.
  79. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology.* 2004 May 1;46(5):339–50.
  80. Kastler B, Vetter D. *Comprendre l'IRM: manuel d'auto-apprentissage.* 6th ed. Issy-les- Moulineaux: Masson; 2018.
  81. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage.* 2012 Jul;61(4):1000–16.
  82. Baykara E, Gesierich B, Adam R, Tuladhar AM, Biesbroek JM, Koek HL, et al. A Novel Imaging Marker for Small Vessel Disease Based on Skeletonization of White Matter Tracts and Diffusion Histograms: Novel SVD Imaging Marker. *Ann Neurol.* 2016 Oct;80(4):581–92.
  83. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health.* 2022 Feb;7(2):e105–25.
  84. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Zhu LQ, editor. *JAD.* 2020 Feb 4;73(3):1157–66.
  85. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
  86. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009 [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2009/>
  87. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2022/>
  88. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet.* 2020 Aug;396(10248):413–46.
  89. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
  90. American Psychiatric Association, editor. *Diagnostic criteria from DSM-IV.* Reprint. Washington,

DC: American Psychiatric Association; 1994. 358 p.

91. Frisoni GB, Molinuevo JL, Altomare D, Carrera E, Barkhof F, Barkhof J, et al. Precision prevention of Alzheimer's and other dementias: Anticipating future needs in the control of risk factors and implementation of disease-modifying therapies. *Alzheimer's & Dementia*. 2020 Oct;16(10):1457–68.
92. Milleret C. Traitement physiologique de l'information visuelle [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2017/file\\_100013.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2017/file_100013.html)
93. Kashani AH, Asanad S, Chan JW, Singer MB, Zhang J, Sharifi M, et al. Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021 Jul;83:100938.
94. Jindal V. Interconnection Between Brain and Retinal Neurodegenerations. *Mol Neurobiol*. 2015 Jun;51(3):885–92.
95. Lauwers F, Cassot F, Lauwers-Cances V, Puwanarajah P, Duvernoy H. Morphometry of the human cerebral cortex microcirculation: General characteristics and space-related profiles. *NeuroImage*. 2008 Feb;39(3):936–48.
96. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Koller A. Retinal microvascular network alterations: potential biomarkers of cerebrovascular and neural diseases. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017 Feb 1;312(2):H201–12.
97. Abbas K, Lu Y, Bavishi S, Mishra N, TomThundyil S, Sawant S, et al. A Simple Review of Small Vessel Disease Manifestation in the Brain, Retina, and Kidneys. *JCM*. 2022 Sep 22;11(19):5546.
98. Hilal S, Ong YT, Cheung CY, Tan CS, Venketasubramanian N, Niessen WJ, et al. Microvascular network alterations in retina of subjects with cerebral small vessel disease. *Neuroscience Letters*. 2014 Aug;577:95–100.
99. Shi Z, Cao X, Hu J, Jiang L, Mei X, Zheng H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with hippocampus and lingual gyrus volumes in nondemented older adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020 Apr;99:109824.
100. Shi Z, Zheng H, Hu J, Jiang L, Cao X, Chen Y, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thinning Is Associated With Brain Atrophy: A Longitudinal Study in Nondemented Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2019 Apr 11;11:69.
101. Méndez-Gómez JL, Pelletier A, Rougier MB, Korobelnik JF, Schweitzer C, Delyfer MN, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Brain Alterations in the Visual and Limbic Networks in Elderly Adults Without Dementia. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 9;1(7):e184406.
102. Mutlu U, Ikram MK, Roshchupkin GV, Bonnemaier PWM, Colijn JM, Vingerling JR, et al. Thinner retinal layers are associated with changes in the visual pathway: A population- based study. *Hum Brain Mapp*. 2018 Nov;39(11):4290–301.
103. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiology of Aging*. 2017

Dec;60:183–91.

104. Ong YT, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neuroscience Letters*. 2015 Jan;584:12–6.
105. Casaletto KB, Ward ME, Baker NS, Bettcher BM, Gelfand JM, Li Y, et al. Retinal thinning is uniquely associated with medial temporal lobe atrophy in neurologically normal older adults. *Neurobiology of Aging*. 2017 Mar;51:141–7.
106. Van Der Heide FCT, Steens ILM, Limmen B, Mokhtar S, Van Boxtel MPJ, Schram MT, et al. Thinner inner retinal layers are associated with lower cognitive performance, lower brain volume, and altered white matter network structure-The Maastricht Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2023 Aug 23;alz.13442.
107. Mauschitz MM, Lohner V, Koch A, Stöcker T, Reuter M, Holz FG, et al. Retinal layer assessments as potential biomarkers for brain atrophy in the Rhineland Study. *Sci Rep*. 2022 Feb 17;12(1):2757.
108. Chua SYL, Lascaratos G, Atan D, Zhang B, Reisman C, Khaw PT, et al. Relationships between retinal layer thickness and brain volumes in the UK Biobank cohort. *Eur J Neurol*. 2021 May;28(5):1490–8.
109. Jorge L, Canário N, Quental H, Bernardes R, Castelo-Branco M. Is the Retina a Mirror of the Aging Brain? Aging of Neural Retina Layers and Primary Visual Cortex Across the Lifespan. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan 8;11:360.
110. Mejia-Vergara AJ, Karanjia R, Sadun AA. OCT parameters of the optic nerve head and the retina as surrogate markers of brain volume in a normal population, a pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021 Jan;420:117213.
111. Cheung CY lui, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal Ganglion Cell Analysis Using High-Definition Optical Coherence Tomography in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *JAD*. 2015 Mar 3;45(1):45–56.
112. Sánchez D, Castilla-Martí M, Marquíe M, Valero S, Moreno-Grau S, Rodríguez-Gómez O, et al. Evaluation of macular thickness and volume tested by optical coherence tomography as biomarkers for Alzheimer's disease in a memory clinic. *Sci Rep*. 2020 Jan 31;10(1):1580.
113. Gao L, Liu Y, Li X, Bai Q, Liu P. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015 Jan;60(1):162–7.
114. Jindahra P, Hengsiri N, Witoonpanich P, Poonyathalang A, Pulkes T, Tunlayadechanont S, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography. *OPHTH*. 2020 Oct;Volume 14:2995–3000.
115. Shao Y, Jiang H, Wei Y, Shi Y, Shi C, Wright CB, et al. Visualization of Focal Thinning of the Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Cheung CY lui, editor. *JAD*. 2018 Jul 24;64(4):1261–73.

116. Ueda E, Hirabayashi N, Ohara T, Hata J, Honda T, Fujiwara K, et al. Association of Inner Retinal Thickness with Prevalent Dementia and Brain Atrophy in a General Older Population. *Ophthalmology Science*. 2022 Jun;2(2):100157.
117. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, et al. Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurol*. 2018 Oct 1;75(10):1256.
118. Van Der Heide FCT, Khawaja A, Berendschot TTJM, Littlejohns TJ, Kuźma E, Luben R, et al. Associations of inner retinal layers with risk of incident dementia: An individual participant data analysis of four prospective cohort studies. *Alzheimer's & Dementia*. 2023 Aug 8;alz.13167.
119. Wiseman SJ, Zhang JF, Gray C, Hamid C, Valdés Hernández MDC, Ballerini L, et al. Retinal capillary microvessel morphology changes are associated with vascular damage and dysfunction in cerebral small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023 Feb;43(2):231–40.
120. Kwapong WR, Jiang S, Yan Y, Wan J, Wu B. Macular Microvasculature Is Associated With Total Cerebral Small Vessel Disease Burden in Recent Single Subcortical Infarction. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jan 20;13:787775.
121. Lee JY, Kim JP, Jang H, Kim J, Kang SH, Kim JS, et al. Optical coherence tomography angiography as a potential screening tool for cerebral small vessel diseases. *Alz Res Therapy*. 2020 Dec;12(1):73.
122. Peng C, Kwapong WR, Xu S, Muse FM, Yan J, Qu M, et al. Structural and Microvascular Changes in the Macular Are Associated With Severity of White Matter Lesions. *Front Neurol*. 2020 Jun 30;11:521.
123. Wang X, Wei Q, Wu X, Cao S, Chen C, Zhang J, et al. The vessel density of the superficial retinal capillary plexus as a new biomarker in cerebral small vessel disease: an optical coherence tomography angiography study. *Neurol Sci*. 2021 Sep;42(9):3615–24.
124. Ma L, Wang M, Chen H, Qu Y, Yang L, Wang Y. Association between retinal vessel density and neuroimaging features and cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022 Oct;221:107407.
125. Wong TY, Mosley TH, Klein R, Klein BEK, Sharrett AR, Couper DJ, et al. Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):806–11.
126. Kawasaki R, Cheung N, Mosley T, Islam AFM, Sharrett AR, Klein R, et al. Retinal Microvascular Signs and 10-Year Risk of Cerebral Atrophy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1826–8.
127. Ikram MK, De Jong FJ, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, Van Der Lugt A, et al. Retinal Vascular Calibers Associate Differentially With Cerebral Gray Matter and White Matter Atrophy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2013 Oct;27(4):351–5.
128. Longstreth W, Larsen EKM, Klein R, Wong TY, Sharrett AR, Lefkowitz D, et al. Associations

- between Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging and Retinal Photography in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2006 Oct 13;165(1):78–84.
129. Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, Shibata D, Knopman DS, Klein R, et al. Retinal Microvascular Abnormalities Predict Progression of Brain Microvascular Disease: An Atherosclerosis Risk in Communities Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1012–7.
130. Cheung N, Mosley T, Islam A, Kawasaki R, Sharrett AR, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study. *Brain*. 2010 Jul;133(7):1987–93.
131. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al. Retinal Microvascular Abnormalities and MRI-Defined Subclinical Cerebral Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):82–6.
132. Wong TY. Cerebral White Matter Lesions, Retinopathy, and Incident Clinical Stroke. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):67.
133. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Garcia M, Klein R, Jonasson F, et al. Retinal and Cerebral Microvascular Signs and Diabetes. *Diabetes*. 2008 Jun 1;57(6):1645–50.
134. Qiu C, Ding J, Sigurdsson S, Fisher DE, Zhang Q, Eiriksdottir G, et al. Differential associations between retinal signs and CMBs by location: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2018 Jan 9;90(2):e142–8.
135. Mutlu U, Adams HHH, Hofman A, Lugt A van der, Klaver CCW, Vernooij MW, et al. Retinal Microvascular Calibers Are Associated With Enlarged Perivascular Spaces in the Brain. *Stroke*. 2016 May;47(5):1374–6.
136. Mutlu U, Cremers LGM, De Groot M, Hofman A, Niessen WJ, Van Der Lugt A, et al. Retinal microvasculature and white matter microstructure: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2016 Sep 6;87(10):1003–10.
137. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MMB, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain*. 2006 Jan 1;129(1):182–8.
138. Ballerini L, McGrory S, Valdés Hernández MDC, Lovreglio R, Pellegrini E, MacGillivray T, et al. Quantitative measurements of enlarged perivascular spaces in the brain are associated with retinal microvascular parameters in older community-dwelling subjects. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior*. 2020;1:100002.
139. McGrory S, Ballerini L, Doubal FN, Staals J, Allerhand M, Valdes-Hernandez M del C, et al. Retinal microvasculature and cerebral small vessel disease in the Lothian Birth Cohort 1936 and Mild Stroke Study. *Sci Rep*. 2019 Apr 19;9(1):6320.
140. Hughes AD, Falaschetti E, Witt N, Wijetunge S, Thom SAMcG, Tillin T, et al. Association of Retinopathy and Retinal Microvascular Abnormalities With Stroke and Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2862–4.

141. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson PV, Jonsdottir MK, Sveinbjrnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2221–8.
142. Baker ML, Marino Larsen EK, Kuller LH, Klein R, Klein BEK, Siscovick DS, et al. Retinal Microvascular Signs, Cognitive Function, and Dementia in Older Persons: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2007 Jul;38(7):2041–7.
143. Schrijvers EMC, Buitendijk GHS, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, et al. Retinopathy and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):365–70.
144. Deal JA, Sharrett AR, Albert M, Bandeen-Roche K, Burgard S, Thomas SD, et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Alzheimer's & Dementia*. 2019 Mar;15(3):477–86.
145. Frost S, Kanagasigam Y, Sohrabi H, Vignarajan J, Bourgeat P, Salvado O, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2013 Feb;3(2):e233–e233.
146. de Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PTVM, Hofman A, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2011 Mar 1;76(9):816–21.
147. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, Ong SY, Li X, Hilal S, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014 Mar;10(2):135–42.
148. Williams MA, McGowan AJ, Cardwell CR, Cheung CY, Craig D, Passmore P, et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015 Jun;1(2):229–35.
149. Macalli M, Côté S, Tzourio C. Perceived parental support in childhood and adolescence as a tool for mental health screening in students: A longitudinal study in the i-Share cohort. *Journal of Affective Disorders*. 2020 Apr;266:512–9.
150. Montagni I, Cariou T, Tzourio C, González-Caballero JL. “I don't know”, “I'm not sure”, “I don't want to answer”: a latent class analysis explaining the informative value of nonresponse options in an online survey on youth health. *International Journal of Social Research Methodology*. 2019 Nov 2;22(6):651–67.
151. Mazoyer B, Mellet E, Tzourio-Mazoyer N, Perchey G, Hervé PY, Crivello F, et al. Le projet MRi-Share : IRM d'une cohorte de 2000 étudiants. État d'avancement et résultats préliminaires. *Journal of Neuroradiology*. 2017 Mar;44(2):74.
152. Alfaro-Almagro F, Jenkinson M, Bangerter NK, Andersson JLR, Griffanti L, Douaud G, et al. Image processing and Quality Control for the first 10,000 brain imaging datasets from UK Biobank. *NeuroImage*. 2018 Feb;166:400–24.
153. Groupe d'imagerie neurofonctionnelle. MRi-Share [Internet]. [cited 2023 Sep 16]. Available from: <https://www.gin.cnrs.fr/fr/projets/mri-share/>
154. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated

- labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 2006 Jul;31(3):968–80.
155. Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K. Brodmann's Areas 17 and 18 Brought into Stereotaxic Space—Where and How Variable? *NeuroImage*. 2000 Jan;11(1):66–84.
156. Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, Rokem A, Van Der Walt S, Descoteaux M, et al. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front Neuroinform*. 2014 Feb 21;8:8.
157. Daducci A, Canales-Rodríguez EJ, Zhang H, Dyrby TB, Alexander DC, Thiran JP. Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization (AMICO) from diffusion MRI data. *NeuroImage*. 2015 Jan;105:32–44.
158. Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*. 2008 Apr;40(2):570–82.
159. 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(6):316–25.
160. Delcourt C, Korobelnik JF, Barberger-Gateau P, Delyfer MN, Rougier MB, Le Goff M, et al. Nutrition and age-related eye diseases: The Alienor (Antioxydants, lipides essentiels, nutrition et maladies oculaires) study. *J Nutr Health Aging*. 2010 Dec;14(10):854–61.
161. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *Journal of Psychiatric Research*. 1975 Nov;12(3):189–98.
162. Benton L A. Test de rétention visuelle. Paris: les Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1965.
163. Isaacs B, Kennie AT. The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. *Br J Psychiatry*. 1973 Oct;123(575):467–70.
164. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*. 1958 Dec;8(3):271–6.
165. Reitan RM. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*. 1955;19(5):393–4.
166. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*. 1987 Jan;3(1):13–36.
167. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indice à 16 items (RL/RI-16). In: M.Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset Mouly et les membres du GREMEM (Eds.). *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Solal Editeur. 2004 Jan 1;25–47.
168. Cheung CY lui, Tay WT, Ikram MK, Ong YT, De Silva DA, Chow KY, et al. Retinal Microvascular Changes and Risk of Stroke: The Singapore Malay Eye Study. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2402–8.
169. Schweitzer C, Korobelnik JF, Le Goff M, Rahimian O, Malet F, Rougier MB, et al. Diagnostic Performance of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Detection of Glaucoma in an

- Elderly Population: The ALIENOR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Nov 1;57(14):5882.
170. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA*. 1994 Sep 14;272(10):828.
171. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul 1;34(7):939–939.
172. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995 Jan;57(1):289–300.
173. Mauschitz MM, Bonnemaier PWM, Diers K, Rauscher FG, Elze T, Engel C, et al. Systemic and Ocular Determinants of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements in the European Eye Epidemiology (E3) Population. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1526–36.
174. Yamashita T, Sakamoto T, Yoshihara N, Terasaki H, Tanaka M, Kii Y, et al. Correlations Between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Axial Length, Peripapillary Retinal Tilt, Optic Disc Size, and Retinal Artery Position in Healthy Eyes. *Journal of Glaucoma*. 2017 Jan;26(1):34–40.
175. Wagner M. Approche longitudinale des facteurs de risque dans la démence : modélisation de trajectoires et d'effets cumulés. Thèse de doctorat : Médecine humaine et pathologie : Option Biostatistiques : Bordeaux : 2019 ; 402.
176. Islam FMA, Nguyen TT, Wang JJ, Tai ES, Shankar A, Saw SM, et al. Quantitative retinal vascular calibre changes in diabetes and retinopathy: the Singapore Malay eye study. *Eye*. 2009 Aug;23(8):1719–24.
177. Kifley A, Wang JJ, Cugati S, Wong TY, Mitchell P. Retinal Vascular Caliber, Diabetes, and Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2007 Jun;143(6):1024–6.
178. Nguyen TT, Wang JJ, Sharrett AR, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, et al. Relationship of Retinal Vascular Caliber With Diabetes and Retinopathy. *Diabetes Care*. 2008 Mar 1;31(3):544–9.
179. Tapp RJ, Owen CG, Barman SA, Strachan DP, Welikala RA, Foster PJ, et al. Retinal microvascular associations with cardiometabolic risk factors differ by diabetes status: results from the UK Biobank. *Diabetologia*. 2022 Oct;65(10):1652–63.
180. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *Journal of Hypertension*. 2014 Feb;32(2):207–15.
181. Cheng L, Wang M, Deng J, Lv M, Jiang W, Xiong S, et al. Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer, Ganglion Cell Complex, and Outer Retinal Layer Thicknesses in a Large Cohort of Chinese Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Nov 1;60(14):4792.
182. Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, et al. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. *Acta Ophthalmologica*.



2013 Feb;91(1):e56–63.

183. Söhnle T, Meigen C, Hiemisch A, Wahl S, Ziemssen F, Truckenbrod C, et al. Normative data for macular and retinal nerve fibre layer thickness in healthy German children and adolescents using optical coherence tomography. *Ophthalmic Physiologic Optic*. 2023 Jul;43(4):922–34.
184. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK, Liebmann JM, et al. Profile and Predictors of Normal Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness Measured with Frequency-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 4;52(11):7872.
185. Kamiya K, Hori M, Aoki S. NODDI in clinical research. *Journal of Neuroscience Methods*. 2020 Dec;346:108908.
186. Girbardt J, Luck T, Kynast J, Rodriguez FS, Wicklein B, Wirkner K, et al. Reading cognition from the eyes—association of retinal nerve fiber layer thickness with cognitive performance in a population-based study. *Brain Communications*. 2021 Nov 8;fcab258.
187. Jeevakumar V, Sefton R, Chan J, Gopinath B, Liew G, Shah TM, et al. Association between retinal markers and cognition in older adults: a systematic review. *BMJ Open*. 2022 Jun;12(6):e054657.
188. Khawaja AP, Chan MPY, Yip JLY, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Measures and Cognitive Function in the EPIC-Norfolk Cohort Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Apr 19;57(4):1921.
189. Ko F, Muthy ZA, Gallacher J, Sudlow C, Rees G, Yang Q, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning With Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography. *JAMA Neurol*. 2018 Oct 1;75(10):1198.
190. Merten N, Paulsen AJ, Pinto AA, Chen Y, Dillard LK, Fischer ME, et al. Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer as a Marker of Cognitive and Sensory Function in Midlife. Newman A, editor. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020 Sep 16;75(9):e42–8.
191. Barrett-Young A, Ambler A, Cheyne K, Guiney H, Kokaua J, Steptoe B, et al. Associations Between Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer in Middle Age and Cognition From Childhood to Adulthood. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Mar 1;140(3):262.
192. Méndez-Gómez JL, Rougier MB, Tellouck L, Korobelnik JF, Schweitzer C, Delyfer MN, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and the Evolution of Cognitive Performance in an Elderly Population. *Front Neurol*. 2017 Mar 21;8:93.
193. Cheung CY, Ran AR, Wang S, Chan VTT, Sham K, Hilal S, et al. A deep learning model for detection of Alzheimer’s disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study. *The Lancet Digital Health*. 2022 Nov;4(11):e806–15.
194. Dulau I, Recur B, Helmer C, Delcourt C, Beurton-Aimar M. Connected-Components- based Post-processing for Retinal Vessels Deep-Learning Segmentation. In: 2023 IEEE 13th International Conference on Pattern Recognition Systems (ICPRS) [Internet]. Guayaquil, Ecuador: IEEE; 2023 [cited 2023 Oct 25]. p. 1–7. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10179039/>
195. Yeh TC, Kuo CT, Chou YB. Retinal Microvascular Changes in Mild Cognitive Impairment and

- Alzheimer's Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Aging Neurosci.* 2022 Apr 28;14:860759.
196. Marquíe M, Valero S, Martínez J, Alarcón-Martín E, García-Sánchez A, De Rojas I, et al. Differences in macular vessel density in the superficial plexus across cognitive impairment: the NORFACE cohort. *Sci Rep.* 2022 Oct 8;12(1):16938.
197. Ashimatey BS, D'Orazio LM, Ma SJ, Jann K, Jiang X, Lu H, et al. Lower retinal capillary density in minimal cognitive impairment among older Latinx adults. *Alzheimers Dement (Amst).* 2020 Aug 25;12(1):e12071.
198. Abraham AG, Guo X, Arsiwala LT, Dong Y, Sharrett AR, Huang D, et al. Cognitive decline in older adults: What can we learn from optical coherence tomography ( OCT )- based retinal vascular imaging? *J American Geriatrics Society.* 2021 Sep;69(9):2524–35.
199. Xie J, Yi Q, Wu Y, Zheng Y, Liu Y, Macerollo A, et al. Deep segmentation of OCTA for evaluation and association of changes of retinal microvasculature with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Br J Ophthalmol.* 2023 Jan 3;bjophthalmol-2022- 321399.
200. Wang R, Kwapong WR, Tao W, Cao L, Ye C, Liu J, et al. Association of retinal thickness and microvasculature with cognitive performance and brain volumes in elderly adults. *Front Aging Neurosci.* 2022 Nov 16;14:1010548.
201. Ma X, Xie Z, Wang H, Tian Z, Bi Y, Li Y, et al. A cross-sectional study of retinal vessel changes based on optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 2023 Apr 11;15:1101950.
202. Yang K, Cui L, Chen X, Yang C, Zheng J, Zhu X, et al. Decreased Vessel Density in Retinal Capillary Plexus and Thinner Ganglion Cell Complex Associated With Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2022 Apr 26;14:872466.
203. Zhang JF, Wiseman S, Valdés-Hernández MC, Doubal FN, Dhillon B, Wu YC, et al. The Application of Optical Coherence Tomography Angiography in Cerebral Small Vessel Disease, Ischemic Stroke, and Dementia: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2020 Sep 10;11:1009.
204. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010 Feb;6(2):67–77.
205. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology.* 2019 Jul;18(7):684–96.
206. Dettle S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 Jan 1;76(1):81.
207. Lawrence E, Vegvari C, Ower A, Hadjichrysanthou C, De Wolf F, Anderson RM. A Systematic Review of Longitudinal Studies Which Measure Alzheimer's Disease Biomarkers. Ikram MA, editor. *JAD.* 2017 Aug 14;59(4):1359–79.
208. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's

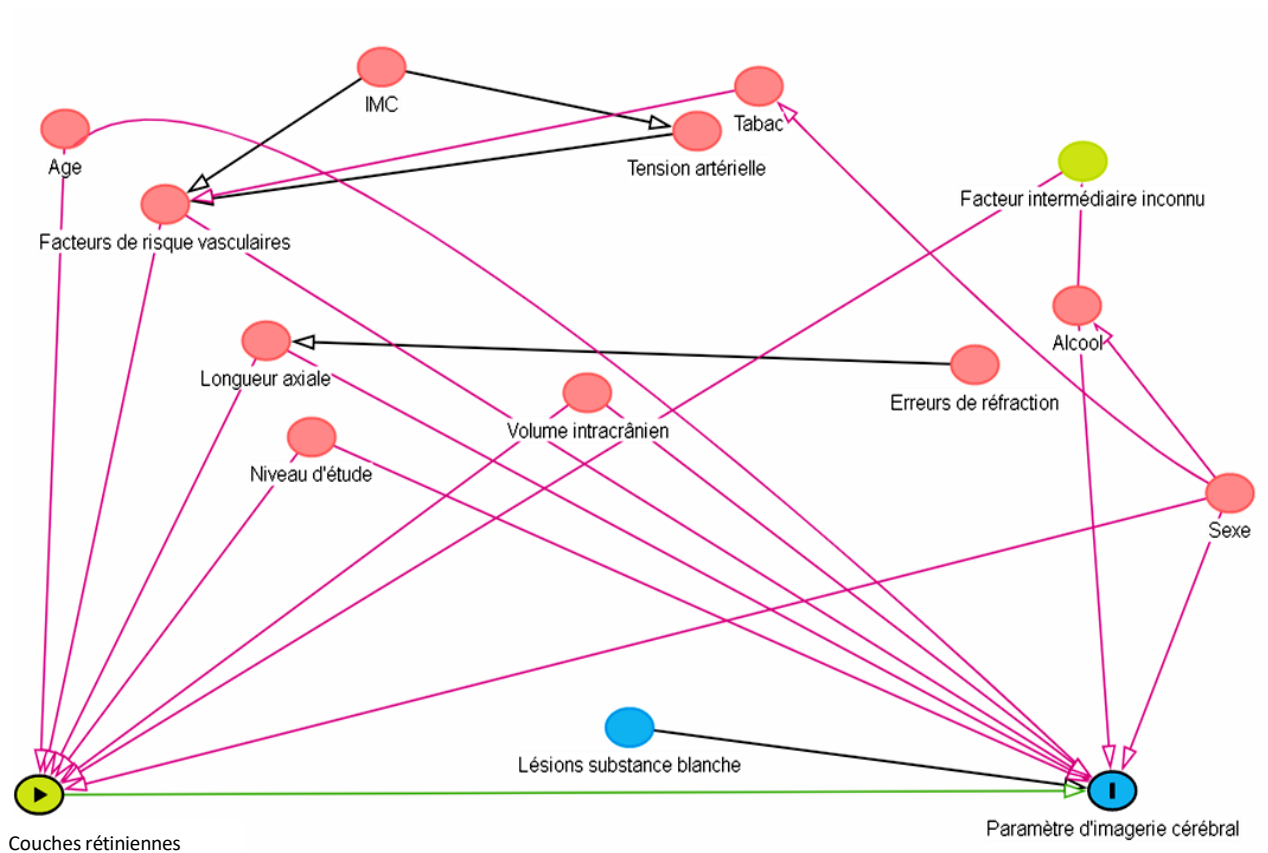
- disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016 Mar;12(3):292–323.
209. McGrory S, Taylor AM, Pellegrini E, Ballerini L, Kirin M, Doubal FN, et al. Towards Standardization of Quantitative Retinal Vascular Parameters: Comparison of SIVA and VAMPIRE Measurements in the Lothian Birth Cohort 1936. *Trans Vis Sci Tech*. 2018 Mar 23;7(2):12.
210. Gao H, Zhao S, Zheng G, Wang X, Zhao R, Pan Z, et al. Using a dual-stream attention neural network to characterize mild cognitive impairment based on retinal images. *Computers in Biology and Medicine*. 2023 Nov;166:107411.
211. Lau AY, Mok V, Lee J, Fan Y, Zeng J, Lam B, et al. Retinal image analytics detects white matter hyperintensities in healthy adults. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Jan;6(1):98– 105.
212. Wisely CE, Wang D, Henao R, Grewal DS, Thompson AC, Robbins CB, et al. Convolutional neural network to identify symptomatic Alzheimer's disease using multimodal retinal imaging. *Br J Ophthalmol*. 2022 Mar;106(3):388–95.
213. Zee B, Wong Y, Lee J, Fan Y, Zeng J, Lam B, et al. Machine-learning method for localization of cerebral white matter hyperintensities in healthy adults based on retinal images. *Brain Communications*. 2021 Jul 1;3(3):fcab124.
214. Tian J, Smith G, Guo H, Liu B, Pan Z, Wang Z, et al. Modular machine learning for Alzheimer's disease classification from retinal vasculature. *Sci Rep*. 2021 Jan 8;11(1):238.
215. Hilal S, Cheung CY, Wong TY, Schmetterer L, Chen C. Retinal parameters, cortical cerebral microinfarcts, and their interaction with cognitive impairment. *International Journal of Stroke*. 2023 Jan;18(1):70–7.
216. Foster PJ, Atan D, Khawaja A, Lotery A, MacGillivray T, Owen CG, et al. Cohort profile: rationale and methods of UK Biobank repeat imaging study eye measures to study dementia. *BMJ Open*. 2023 Jun;13(6):e069258.
217. Liu Y, Hsieh Y, Chen T, Chiou J, Tsai M, Chen J, et al. Retinal ganglion cell–inner plexiform layer thickness is nonlinearly associated with cognitive impairment in the community-dwelling elderly. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019 Dec;11(1):19–27.
218. Gupta VB, Chitranshi N, Den Haan J, Mirzaei M, You Y, Lim JKh, et al. Retinal changes in Alzheimer's disease— integrated prospects of imaging, functional and molecular advances. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021 May;82:100899.
219. Ngolab J, Donohue M, Belsha A, Salazar J, Cohen P, Jaiswal S, et al. Feasibility study for detection of retinal amyloid in clinical trials: The Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4) trial. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021 Jan;13(1):e12199.
220. Ashraf G, McGuinness M, Khan MA, Obtinalla C, Hadoux X, Van Wijngaarden P. Retinal imaging biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of studies using brain amyloid beta status for case definition. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023 Apr;15(2):e12421.
221. Asanad S, Fantini M, Sultan W, Nassisi M, Felix CM, Wu J, et al. Retinal nerve fiber layer thickness

- predicts CSF amyloid/tau before cognitive decline. Lewin AS, editor. PLoS ONE. 2020 May 29;15(5):e0232785.
222. Den Haan J, Csinscik L, Parker T, Paterson RW, Slattery CF, Foulkes A, et al. Retinal thickness as potential biomarker in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy*. 2019 Dec;11(1):62.
223. López-de-Eguileta A, Lage C, López-García S, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019 Jan;5(1):570–8.
224. López-de-Eguileta A, López-García S, Lage C, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. The retinal ganglion cell layer reflects neurodegenerative changes in cognitively unimpaired individuals. *Alz Res Therapy*. 2022 Dec;14(1):57.
225. Van De Kreeke JA, Nguyen H, Den Haan J, Konijnenberg E, Tomassen J, Den Braber A, et al. Retinal layer thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmologica*. 2019 Dec;97(8):798–804.
226. Van De Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, Tomassen J, Den Braber A, Ten Kate M, et al. Longitudinal retinal layer changes in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmologica*. 2021 Aug;99(5):538–44.
227. Snyder PJ, Johnson LN, Lim YY, Santos CY, Alber J, Maruff P, et al. Nonvascular retinal imaging markers of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016 Jan;4(1):169–78.
228. Santos CY, Johnson LN, Sinoff SE, Festa EK, Heindel WC, Snyder PJ. Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018 Jan;10(1):196–209.
229. Santangelo R, Huang SC, Bernasconi MP, Falautano M, Comi G, Magnani G, et al. Neuro-Retina Might Reflect Alzheimer's Disease Stage. *JAD*. 2020 Oct 13;77(4):1455– 68.
230. Chiasseu M, Alarcon-Martinez L, Belforte N, Quintero H, Dotigny F, Destroismaisons L, et al. Tau accumulation in the retina promotes early neuronal dysfunction and precedes brain pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration*. 2017 Dec;12(1):58.
231. Hadoux X, Hui F, Lim JKH, Masters CL, Pébay A, Chevalier S, et al. Non-invasive in vivo hyperspectral imaging of the retina for potential biomarker use in Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2019 Sep 17;10(1):4227.
232. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *NeuroImage*. 2011 Jan;54:S204–17.
233. Koronyo Y, Salumbides BC, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Alzheimer's Disease in the Retina: Imaging Retinal A $\beta$  Plaques for Early Diagnosis and Therapy Assessment. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1–4):285–93.
234. Chibhabha F, Yang Y, Ying K, Jia F, Zhang Q, Ullah S, et al. Non-invasive optical imaging of retinal

- A $\beta$  plaques using curcumin loaded polymeric micelles in APP swe /PS1  $\Delta$ E9 transgenic mice for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Mater Chem B*. 2020;8(33):7438–52.
235. Sidiqi A, Wahl D, Lee S, Ma D, To E, Cui J, et al. In vivo Retinal Fluorescence Imaging With Curcumin in an Alzheimer Mouse Model. *Front Neurosci*. 2020 Jul 3;14:713.
236. Koronyo Y, Biggs D, Barron E, Boyer DS, Pearlman JA, Au WJ, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight*. 2017 Aug 17;2(16):e93621.
237. Schön C, Hoffmann NA, Ochs SM, Burgold S, Filser S, Steinbach S, et al. Long-Term In Vivo Imaging of Fibrillar Tau in the Retina of P301S Transgenic Mice. *PLoS ONE*. 2012 Dec 31;7(12):e53547.
238. Koronyo Y, Rentsendorj A, Mirzaei N, Regis GC, Sheyn J, Shi H, et al. Retinal pathological features and proteome signatures of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2023 Apr;145(4):409–38.
239. Lu H, Kashani AH, Arfanakis K, Caprihan A, DeCarli C, Gold BT, et al. MarkVCID cerebral small vessel consortium: II. Neuroimaging protocols. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Apr;17(4):716–25.

## Annexes

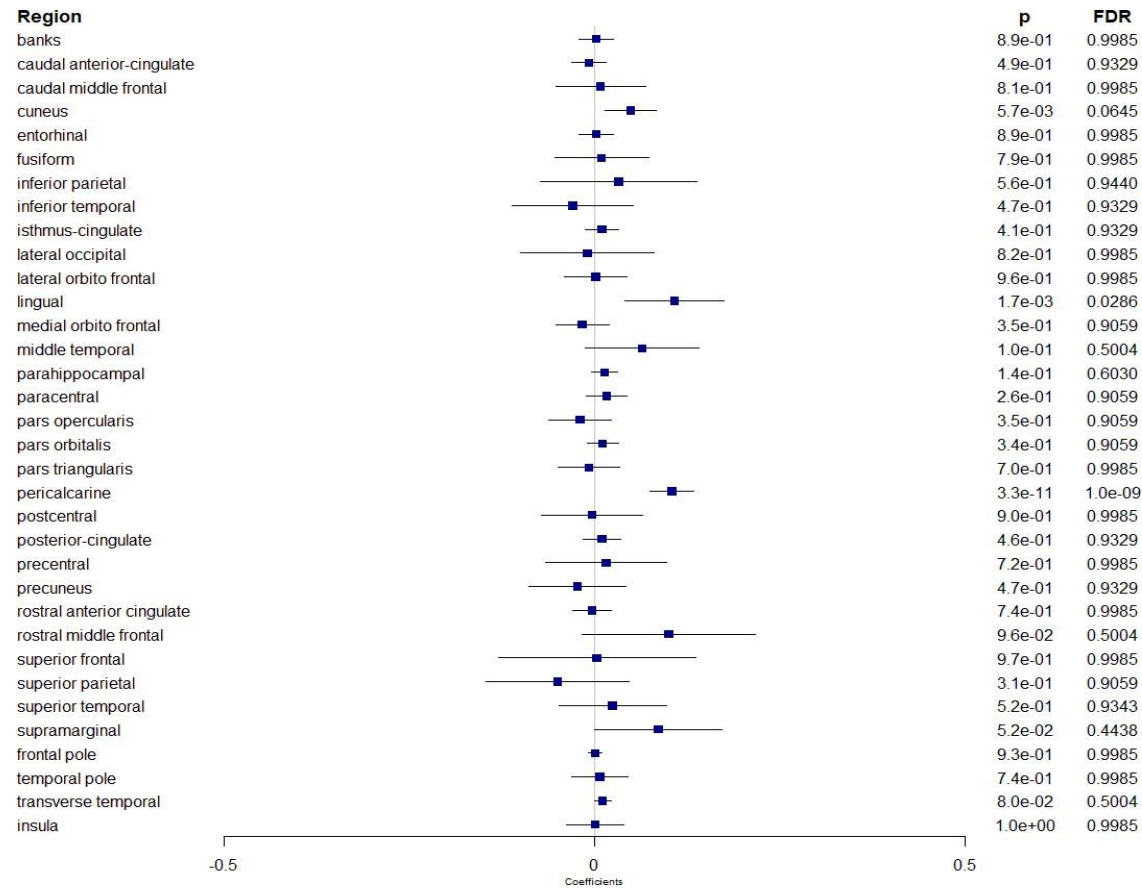
### Annexe 1 : Directed Acyclic Graph



### Hypothèses

1. Association sexe/RNFL : les femmes pourraient avoir une RNFL plus épaisse. Il peut exister des différences au niveau du cerveau liées au sexe
2. Association sexe/alcool : les hommes pourraient avoir une consommation plus élevée
3. Association sexe/tabac : les hommes pourraient avoir une consommation plus élevée
4. Association IMC > tension artérielle : un IMC élevée pourraient causer une tension artérielle élevée, ce qui pourrait amener à des altérations vasculaires rétinienne, cela peut induire à une altération de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes
5. Association tabac > facteurs de risque vasculaire : le tabac est un facteur de risque vasculaire avéré
6. Association niveau d'étude/couches rétiniennes et niveau d'étude/paramètres d'IRM cérébrale : facteur d'ajustement très utilisé dans les études antérieures
7. Association erreur de réfraction/longueur axiale/couches rétiniennes : Les personnes myopes pourraient avoir une épaisseur rétinienne moins élevée
8. Association alcool /épaisseur de couches rétiniennes : pas d'association évidente à ce jour selon la littérature
9. Association volume intracrânien/couches rétiniennes et volume intracrânien/volume cérébral : facteur d'ajustement très utilisé dans les études antérieures s'intéressant au lien couches rétiniennes/imagerie cérébrale car il peut exister une variabilité des volumes intracrânien entre les individus

**Annexe 2.** Eléments supplémentaires de l'article 1 : Association of retinal nerve layers thickness and brain imaging in healthy young subjects from the i-Share-Bordeaux

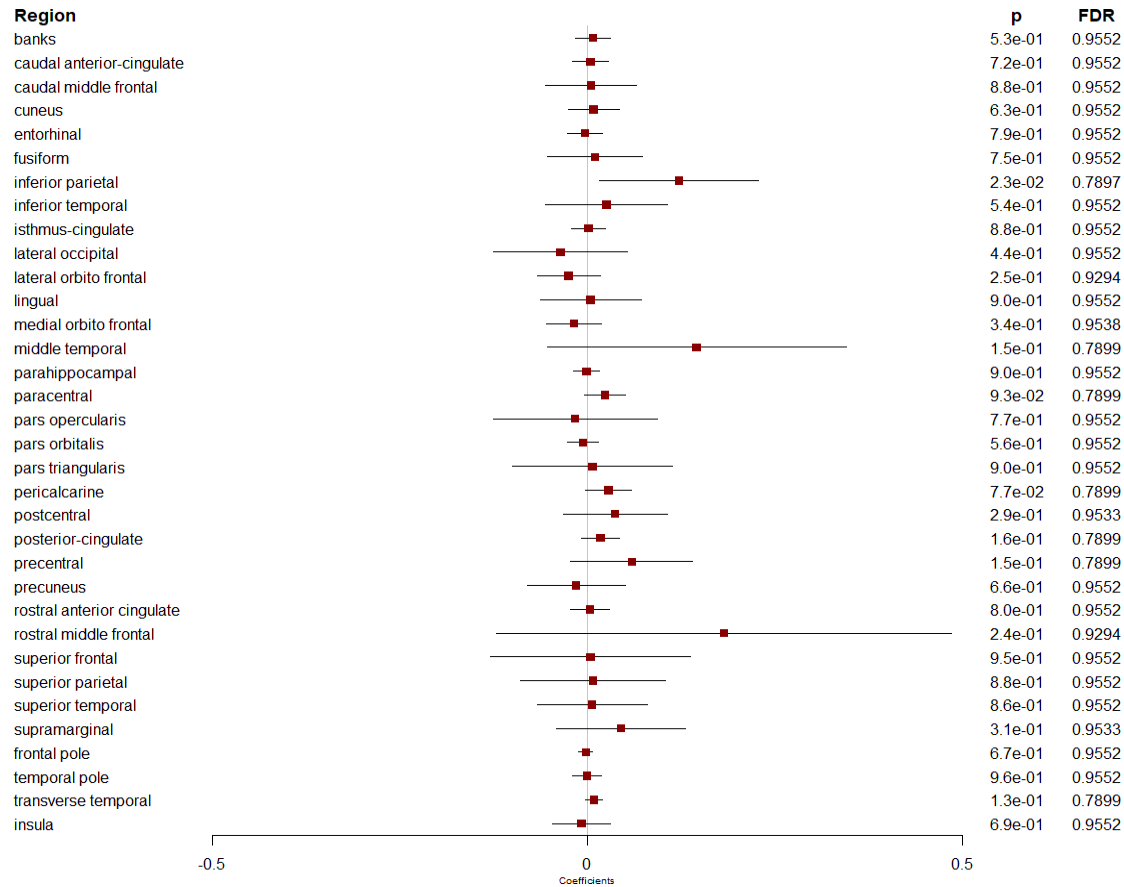


Abbreviations: FDR, false discovery rate.

Supplementary Figure 1. Forest plot showing associations between peripapillary RNFL and brain regional volumes.

Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume.

Boxes represent coefficients and horizontal lines represent 95% Confidence Intervals (non-corrected). A positive  $\beta$  coefficient corresponds to an increase in both peripapillary RNFL and brain volumes. Binary RNFL for the temporal pole model.



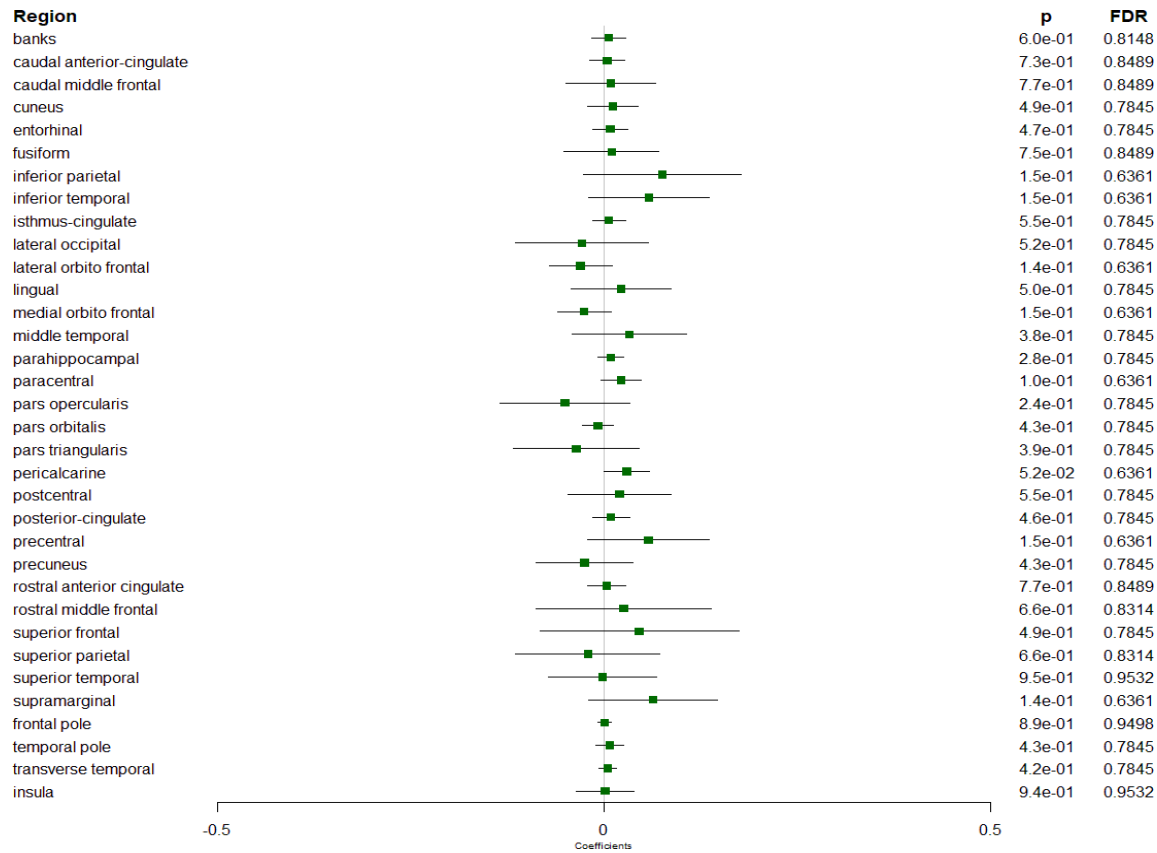
Abbreviations: FDR, false discovery rate.

Supplementary Figure 2. Forest plot showing associations between GC-IPL and brain regional volumes.

Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume.

Boxes represent coefficients and horizontal lines represent 95% Confidence Intervals (non-corrected). A positive  $\beta$  coefficient corresponds to an increase in both GC-IPL and brain volumes. Binary GC-IPL for the middle temporal, pars opercularis, pars triangularis and rostral middle frontal models.





Abbreviations: FDR, false discovery rate.

Supplementary Figure 3. Forest plot showing associations between GCC and brain regional volumes.

Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume. Boxes represent coefficients and horizontal lines represent 95% Confidence Intervals (non-corrected). A positive  $\beta$  coefficient corresponds to an increase in both GCC and brain volumes. Binary GCC for the pars opercularis and pars triangularis models.

Supplementary Table 1. Association between retinal thickness layers and regional volumes or regional cortical thickness in areas linked to the visual system (Brodmann classification), i-Share study, n = 857.

	ppRetinal nerve fiber layer			Ganglion cell-inner plexiform layer			Ganglion cell complex layer		
	$\beta$ (95% CI)*	p value	FDR	$\beta$ (95% CI)*	p value	FDR	$\beta$ (95% CI)*	p value	FDR
<b>Brodmann areas - volumes</b>									
Primary visual cortex (V1)	0.13 (0.08 ; 0.18)	6.5 <sup>e-08</sup>	2.0 <sup>e-07</sup>	0.02 (-0.03 ; 0.07)	0.46	0.46	0.03 (-0.02 ; 0.07)	0.27	0.61
Secondary visual cortex (V2)	0.07 (-0.02 ; 0.17)	0.13	0.20	-0.04 (-0.14 ; 0.06)	0.41	0.46	-0.02 (-0.11 ; 0.07)	0.68	0.70
Associative visual cortex (V5)	0.01 (-0.03 ; 0.04)	0.58	0.58	0.02 (-0.01 ; 0.06)	0.26	0.46	0.01 (-0.02 ; 0.05)	0.40	0.61
<b>Brodmann areas – cortical thickness</b>									
Primary visual cortex (V1)	0.0004 (-0.0078 ; 0.0086)	0.93	0.93	-0.0081 (-0.0163 ; 0.0001)	0.05	0.08	-0.0075 (-0.0154 ; 0.0004)	0.06	0.09
Secondary visual cortex (V2)	-0.009 (-0.017 ; -0.002)	0.02	0.05	-0.011 (-0.019 ; -0.004)	0.004	0.01	-0.009 (-0.016 ; -0.001)	0.02	0.06
Associative visual cortex (V5)	0.001 (-0.007 ; 0.009)	0.82	0.93	-0.003 (-0.011 ; 0.005)	0.45	0.45	-0.001 (-0.009 ; 0.006)	0.75	0.75

\* Multiple linear regression models adjusted for sex, age, axial length of the eye, pulse pressure, body mass index, smoking status and total intracranial volume. The  $\beta$  coefficients correspond to the variation in neuroimaging outcomes per one standard deviation increase in the retinal sublayer thickness. A positive  $\beta$  coefficient corresponds to higher volume or thinner cortical thickness.

## Supplemental Methods. MRI Processing

The quality control steps for MRI processing were extensively described previously (Tsuchida et al., 2021). Different procedures were used to structural and diffusion MRI processing quality control. For the structural MRI processing, the images were reviewed by three experienced and qualified MD investigators for any incidental and non-incidental findings and for visible artefacts, including ringing and reduced contrast in the raw images. Then, a trained rater evaluated the flagged images on four categories according to the rating system proposed by Backhausen *et al.* (2016) (Backhausen et al., 2016); 1) Image sharpness, 2) Ringing, 3) Contrast to noise ratio (CNR) of subcortical structures, and 4) CNR of GM and WM. A score was assigned for each category, given such that 0, 1, and 2 represented 'good', 'moderate', and 'bad' quality as described by Backhausen *et al.* (2016) (Backhausen et al., 2016). Besides, another trained rater (N.B) inspected individual qualitative QC images, independently of the initial flagging of the artefacts, originated by the pipeline used for all scanned participants. This last rater also inspected another set of images and movies using a modified version of ENIGMA Cortical QC scripts (package 2.0, April 2017: <http://enigma.ini.usc.edu/protocols/imaging-protocols/>), which generated multiple views of Freesurfer surface reconstructions and cortical and subcortical parcellations to detect any gross failures in surface reconstruction. No major failures were found at the global surface reconstructions among the 1,832 subjects with valid MRI data, during the inspection; however, segmentation problems were identified at the regional level. Finally, there no extreme outliers were detected in global surface-based measures including mean cortical thickness or in total grey and with matter volumes. Regarding the diffusion MRI processing quality control, both qualitative and quantitative quality control metrics were computed for each subject. These metrics were generated based on different tools including FSL EDDY (Bastiani et al., 2019) and other in-house custom tools inspired by QC described in Tournier *et al.* (2011) (Tournier et al., 2011) and Roalf *et al.* (2016) (Roalf et al., 2016)"

## References

- Backhausen, L. L., Herting, M. M., Buse, J., Roessner, V., Smolka, M. N., & Vetter, N. C. (2016). Quality Control of Structural MRI Images Applied Using FreeSurfer—A Hands-On Workflow to Rate Motion Artifacts. *Frontiers in Neuroscience, 10*.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00558>
- Bastiani, M., Cottaar, M., Fitzgibbon, S. P., Suri, S., Alfaro-Almagro, F., Sotiropoulos, S. N., Jbabdi, S., & Andersson, J. L. R. (2019). Automated quality control for within and between studies diffusion MRI data using a non-parametric framework for movement and distortion correction. *NeuroImage, 184*, 801–812.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.073>
- Roalf, D. R., Quarmley, M., Elliott, M. A., Satterthwaite, T. D., Vandekar, S. N., Ruparel, K., Gennatas, E. D., Calkins, M. E., Moore, T. M., Hopson, R., Prabhakaran, K., Jackson, C. T., Verma, R., Hakonarson, H., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2016). The impact of quality assurance assessment on diffusion tensor imaging outcomes in a large-scale population-based cohort. *NeuroImage, 125*, 903–919.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.068>
- Tournier, J.-D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond: Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Magnetic Resonance in Medicine, 65*(6), 1532–1556. <https://doi.org/10.1002/mrm.22924>
- Tsuchida, A., Laurent, A., Crivello, F., Petit, L., Joliot, M., Pepe, A., Beguedou, N., Gueye, M.-F., Verrecchia, V., Nozais, V., Zago, L., Mellet, E., Debette, S., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2021). The MRi-Share database: Brain imaging in a cross-sectional cohort of 1870 university students. *Brain Structure and Function, 226*(7), 2057–2085.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-021-02334-4>

**Annexe 3.** Association entre facteurs d'ajustement sociodémographiques et *outcomes*, étude i-Share.

Table supplémentaire 1. Association entre âge, sexe et paramètres d'Imagerie par résonance magnétique cérébrale, étude i-Share study, n = 853.

	Age	Sexe
	$\beta$ (IC à 95%)*	$\beta$ (IC à 95%)*
<b>Paramètres macrostructurels</b>		
Volume de substance grise, cm	-2,48 (-3,04 ; -1.92) <sup>3</sup>	-0,11 (- 0,16 ; -6,53) <sup>3</sup>
Volume de substance blanche, cm	0,94 (0,36 ; 1.51) <sup>2</sup>	6,85 (2,20 ; 0,11) <sup>1</sup>
Épaisseur corticale, mm (x10 <sup>-3</sup> )	-4,42 (-6,49 ; -2.36) <sup>3</sup>	-19,38 (-36,12 ; -2,64) <sup>1</sup>
<b>Paramètres de diffusion</b>		
Anisotropie fractionnelle (x10 <sup>-4</sup> )	-1,05 (-4,76 ; 2.67)	6,68 (-23,39 ; 36,75)
Diffusivité moyenne (x10 <sup>-6</sup> /mm <sup>2</sup> /s)	-0,76 (-1,18 ; -0.34) <sup>2</sup>	3,41 (-1,50 ; 0,74) <sup>1</sup>
<i>Peak-width of skeletonized mean diffusivity</i> (x10 <sup>-3</sup> /mm <sup>2</sup> /s)	5,18 (1,72 ; 8,65) <sup>1</sup>	-59,41 (-87,41 ; -31,41) <sup>3</sup>
<i>Neurite density index</i> (x10 <sup>-3</sup> )	1,08 (0,38 ; 1,78) <sup>1</sup>	-9,20 (-14,88 ; -3,52) <sup>1</sup>
<i>Orientation dispersion index</i> (x10 <sup>-4</sup> )	4,52 (2,47 ; 6,56) <sup>3</sup>	-40,00 (-56,51 ; -23,48) <sup>2</sup>

Abbréviations: IC à 95%, intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup>p<0.05, <sup>2</sup>p<0.001, <sup>3</sup>p<10<sup>-6</sup>

\*modèles ajustés sur âge, sexe, longueur axiale, pression pulsée, indice de masse corporelle, statut tabagique, épaisseur de la couche des fibres nerveuses au niveau péripapillaire et volume total intracranien. Les  $\beta$  correspondent à l'augmentation d'une année d'âge et sont présentés pour les femmes par rapport aux hommes.

**Annexe 4.** Eléments supplémentaires de l'article 3: Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The Three-City-Aliénor cohort

Supplementary Table 1. Etiologies of dementia among the incident dementia cases. The Three-City-Aliénor study, N = 128

Etiologies of dementia	N	%
Probable or possible Alzheimer's disease	85	66.4
Mixed or vascular dementia	36	28.1
<i>including</i> <i>mixed dementia</i>	19	14.8
<i>vascular dementia</i>	17	13.3
Other dementia types*	7	5.5

\* other dementia etiologies include 2 Parkinson's disease dementia, 3 dementia associated with a psychiatric disease, 1 dementia caused by a tumor and 1 unclassified dementia.

Supplementary Table 2. Demographic characteristics and cognitive performances of incident dementia cases at the time of their diagnosis. The Three-City-Aliénor study, N = 128

	Median	Q1; Q3
Age at diagnosis (years)	85.9	83.1; 89.1
MMSE	22.0	21.0; 24.0
Isaacs' set test at 30"	28.0	22.0; 33.0
BVRT	9.0	7.5; 11.0
TMTA (number of correct moves per minute)	24.0	12.0; 24.0
TMTB (number of correct moves per minute)	4.1	2.2; 7.5
FCSRT		
Score of three free recalls	9.0	5.0; 12.8
Score of three free plus cued recalls	30.0	24.0; 38.8

Abbreviations: MMSE, Mini-Mental State Examination; BVRT, Benton Visual Retention Test; TMT, Trail Making Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding.

Missing data: MMSE (n = 7), IST at 30" (n = 11), BVRT (n = 41), TMTA (n = 57), TMTB (n = 76), all FCSRT scores (n = 66).

The Mini-Mental-State-Examination (MMSE) assesses global cognitive function in 30 items (score ranges from 0 to 30, higher score indicating better cognition).<sup>1</sup> The Isaacs' Set Test (IST) assesses verbal fluency;<sup>2</sup> this test was truncated at 30 seconds (higher score indicates better cognition). The Benton Visual Retention Test (BVRT) assesses visuo-spatial memory in 15 items (score ranges from 0 to 15, higher score indicating better cognition).<sup>3</sup> The Trail Making Test Part A and B (TMT-A and TMT-B) assesses executive functioning;<sup>4</sup> the score corresponds to the number of correct moves per minute (higher score indicates better cognition). The Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) assesses episodic memory.<sup>5</sup> The scores presented are total free recall (sum of scores of the 3 free recall trials) and total recall (sum of scores of the 3 free recall plus cued recall trials). The maximum score for free and total recall is 48 (3x16) (higher score indicates better cognition).

## References

1. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-98.
2. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 1973;123:467-70.
3. Benton A. Manuel pour l'application du test de rétention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. 2ème édition française. Paris: Centre de Psychologie Appliquée. 1965.
4. Reitan R. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-6.
5. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987;3:13-36.



Supplementary Table 3. Association between retinal microvascular calibers and incident dementia over the 10-year follow-up period. The Three-City-Aliénor study, Fractal dimension sample N = 463

Retinal microvascular features	Model 1*			Model 2†		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	P
<b>Calibers</b>	<b>N = 463 (94 cases)</b>			<b>N = 426 (86 cases)</b>		
- AVR (per SD increase)	0.89	0.71; 1.12	0.333	0.86	0.67; 1.10	0.218
- CRAE (µm) (per SD decrease)	0.92	0.74; 1.15	0.468	0.85	0.67; 1.07	0.165
- CRVE (µm) (per SD increase)	1.15	0.95; 1.41	0.160	1.29	1.03; 1.61	<b>0.024</b>
<b>Tortuosity</b>	<b>N = 463 (94 cases)</b>			<b>N = 426 (86 cases)</b>		
- arteriole (per SD increase)	1.25	1.05; 1.50	0.013	1.27	1.06; 1.53	<b>0.010</b>
- venule (per SD increase)	1.07	0.87; 1.31	0.506	1.12	0.90; 1.40	0.293

Abbreviations: AVR, arteriole-venular ratio; CRAE, central retinal arteriolar equivalent; CRVE, central retinal venular equivalent; HR, Hazard Ratio; CI, Confidence Interval.

\*Model 1: Cox model adjusted for age, sex and education

† Model 2: Model 1 + Apoε4, tobacco consumption, diabetes, pulse pressure, hypercholesterolemia, Body Mass Index, history of coronary heart disease, history of stroke. 48 subjects with missing data for at least one of the adjustment factors were excluded in the Model 2

Supplementary Table 4. Association between retinal microvascular features and incident dementia over the 10-year follow-up period according to hypertensive and diabetes status. The Three-City-Aliénor study, N = 584

Retinal microvascular features	HR*	95%CI	p	HR*	95%CI	p
	<b>Persons without diabetes</b>			<b>Persons with diabetes</b>		
	<b>N = 464 (100 cases)</b>			<b>N = 74 (18 cases)</b>		
CRAE ( $\mu\text{m}$ ) <sup>‡</sup> (per SD decrease)	1.04	0.84; 1.28	0.720	0.45	0.23; 0.89	<b>0.022</b>
	<b>Persons without hypertension</b>			<b>Persons with hypertension</b>		
	<b>N = 95 (20 cases)</b>			<b>N = 416 (89 cases)</b>		
Arteriolar tortuosity <sup>§</sup> (per SD increase)	2.10	1.23; 3.56	<b>0.006</b>	1.13	0.93; 1.37	0.207

Abbreviations: AVR, arteriole-venular ratio; CRAE, central retinal arteriolar equivalent; HR, Hazard Ratio; CI, Confidence Interval.

\*Model 2: Cox model adjusted for age, sex and education, Apoε4, tobacco consumption, diabetes, pulse pressure, hypercholesterolemia, Body Mass Index, history of coronary heart disease, history of stroke.

† p-value for interaction diabetes\*CRAE = 0.047

‡ p-value for the interaction hypertension\*arteriolar tortuosity = 0.002

### *Retinal fractal dimension*

Fractal dimension is a geometric measure that summarizes complex ramification patterns in the retina<sup>1</sup>. It represents a global measure of retinal vascular network complexity, *branching pattern* and density of the retinal tree<sup>2</sup>.

### *Retinal vascular caliber*

Retinal vessel calibers were based on algorithms for automated optic disc detection with vascular structure extraction and tracing. Central retinal artery equivalent (CRAE) and central retinal vein equivalent (CRVE) *summarize the retinal arteriolar and venular caliber respectively from the biggest vessels in the zone B* (defined as the region from 0.5 to 1.0 disc diameters away from the optic disc margin). *AVR is the ratio of CRAE to CRVE*. Retinal vessel calibers measures were derived based on the Knudston-Parr-Hubbard formula<sup>3,4</sup>.

### *Retinal vascular tortuosity*

Retinal tortuosity represents the straightness/curliness of the vessels. Simple tortuosity was estimated as the difference between the actual path length of the vessel segment and the straight line length of the segment divided by the straight line length.

## References

1. Masters BR. Fractal Analysis of the Vascular Tree in the Human Retina. *Annu Rev Biomed Eng.* 2004;6(1):427-452. doi:10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140100
2. Mainster MA. The fractal properties of retinal vessels: Embryological and clinical implications. *Eye.* 1990;4(1):235-241. doi:10.1038/eye.1990.33
3. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study<sup>11</sup>The authors have no proprietary interest in the equipment and

techniques described in this article. *Ophthalmology*. 1999;106(12):2269-2280.

doi:10.1016/S0161-6420(99)90525-0

4. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res*. 2003;27(3):143-149.

doi:10.1076/ceyr.27.3.143.16049

**Annexe 5.** Algorithme de recherche de la revue systématique et méta-analyse : Association entre la microvascularisation rétinienne et des marqueurs de maladie des petits vaisseaux à l'IRM cérébrale : une revue systématique et méta-analyse

**Algorithme Pubmed**

((("Cerebral Small Vessel Disease"[Mesh] OR cSVD[Title/Abstract] OR "small vessel disease"[Title/Abstract] OR "SVD"[Title/Abstract] OR "cerebrovascular disease"[Title/Abstract] OR "cerebral vascular disease"[Title/Abstract] OR "cerebral microvascular disease"[Title/Abstract] OR "brain microvascular disease"[Title/Abstract] OR "cerebrovascular disorder"[Title/Abstract]) OR ((brain[Title/Abstract] OR cerebral[Title/Abstract]) AND ("magnetic resonance imag\*[Title/Abstract] OR "magnetic resonance imaging"[MeSH] OR MRI[Title/Abstract] OR "imaging abnormalit\*[Title/Abstract])) OR ("White matter hyperintens\*[Title/Abstract] OR "white matter lesion\*[Title/Abstract] OR "white matter disease"[Title/Abstract] OR "white matter change\*[Title/Abstract] OR "white matter damage\*[Title/Abstract] OR leukoaraiosis[Title/Abstract] OR leukoaraioses[MeSH] OR leukoaraiosis[MeSH] OR WMH[Title/Abstract] OR WMHs[Title/Abstract] OR WML[Title/Abstract] OR WMLs[Title/Abstract] OR Fazekas[Title/Abstract]) OR (("Lacun\*[Title/Abstract] OR "small deep infarct\*[Title/Abstract] OR "small subcortical infarct\*[Title/Abstract] OR "small deep stroke\*[Title/Abstract] OR "small subcortical stroke\*[Title/Abstract] OR "silent stroke\*[Title/Abstract] OR "silent brain infarct\*[Title/Abstract] OR "small vessel infarct\*[Title/Abstract] or "small vessel stroke\*[Title/Abstract]) OR ((infarct\*[Title/Abstract] OR microinfarct\*[Title/Abstract]) AND (brain[Title/Abstract] OR cerebr\*[Title/Abstract])) OR "brain infarction"[MeSH]) OR ((microbleed\*[Title/Abstract] OR micro-bleed\*[Title/Abstract] OR microhemorrhage\*[Title/Abstract] OR microhaemorrhage\*[Title/Abstract] OR micro-hemorrhage\*[Title/Abstract] OR micro-haemorrhage\*[Title/Abstract] OR CMB[Title/Abstract] OR CMBs[Title/Abstract] OR ("dot-like"[Title/Abstract] AND (suscept\*[Title/Abstract] OR hemosid\*[Title/Abstract]))) AND (brain[Title/Abstract] OR cerebr\*[Title/Abstract])) OR ("Virchow-Robin Space\*[Title/Abstract] OR "perivascular space\*[Title/Abstract] OR "peri-vascular space\*[Title/Abstract] OR EPVS\*[Title/Abstract] OR dPVS\*[Title/Abstract] OR PVS[Title/Abstract] OR PVSs[Title/Abstract]) OR ("Diffusion Tensor Imaging"[Mesh] OR "Diffusion Tensor Imaging"[Title/Abstract] OR "diffusion tensor MRI"[Title/Abstract] OR "diffusion MRI"[Title/Abstract] OR "diffusion imaging"[Title/Abstract] OR DTI[Title/Abstract] OR "Fractional anisotropy"[Title/Abstract] OR "Mean diffusivity"[Title/Abstract] OR "Axial diffusivity"[Title/Abstract] OR "Radial diffusivity"[Title/Abstract] OR "Mean diffusion"[Title/Abstract] OR "Axial diffusion"[Title/Abstract] OR "Radial diffusion"[Title/Abstract] OR "Peak width of skeletonized mean diffusivity"[Title/Abstract] OR PSMD[Title/Abstract] OR "Diffusion weighted Imaging"[Title/Abstract] OR DWI[Title/Abstract]) OR ("neurite orientation dispersion and density imaging"[Title/Abstract] OR "NODDI"[Title/Abstract] OR "neurite density index"[Title/Abstract] OR "orientation dispersion index"[Title/Abstract] OR "isotropic volume fraction"[Title/Abstract]) OR ("diffusion kurtosis"[Title/Abstract] OR "diffusional kurtosis"[Title/Abstract] OR "kurtosis imag\*[Title/Abstract])) AND (((("retina"[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract] OR retino\*[Title/Abstract] OR retina[MeSH Terms]) AND (vessel\*[Title/Abstract] OR vascula\*[Title/Abstract] OR microvascula\*[Title/Abstract] OR microvascula\*[Title/Abstract] OR microcirculation [Title/Abstract] OR capillar\*[Title/Abstract] OR

venul\*[Title/Abstract] OR arteriol\*[Title/Abstract] OR vein\*[Title/Abstract] OR arter\*[Title/Abstract]
 OR arteriovenous [Title/Abstract] OR "retinal vessels"[MeSH Terms]) AND
 (fundus\*[Title/Abstract] OR "fundus photo\*" [Title/Abstract] OR "fundus
 image\*" [Title/Abstract] OR photo\*[Title/Abstract] OR "fundus oculi" [Title/Abstract] OR
 imag\*[Title/Abstract] OR retinophotography[Title/Abstract] OR retinography[Title/Abstract] OR
 «semi-automated »[Title/Abstract] OR «semiautomated »[Title/Abstract] OR
 retinopathy\*[Title/Abstract] OR microhemorrhage\*[Title/Abstract] OR
 microhaemorrhage\*[Title/Abstract] OR microaneurysm\*[Title/Abstract]
 OR narrowing[Title/Abstract] OR nicking[Title/Abstract] OR "cotton-wool spots"[Title/Abstract]
 OR exudate\*[Title/Abstract] OR wiring[Title/Abstract] OR geometr\* [Title/Abstract] OR fractal\*
 [Title/Abstract] OR "fractal dimension" [Title/Abstract] OR "FD"[Title/Abstract]
 OR tortuosity[Title/Abstract] OR curvature[Title/Abstract] OR branching[Title/Abstract] OR width
 [Title/Abstract] OR angle\*[Title/Abstract] OR caliber\*[Title/Abstract] OR dilatation [Title/Abstract]
 OR diameter\*[Title/Abstract] OR "central retinal arteriolar equivalent\*" [Title/Abstract] OR
 "CRAE"[Title/Abstract] OR "central retinal venular equivalent\*" [Title/Abstract] OR
 "CRVE"[Title/Abstract] OR "arteriole-to-venule ratio"[Title/Abstract] OR "arteriolar-to-venular
 ratio"[Title/Abstract] OR "arterial-venous ratio"[Title/Abstract] OR "AVR"[Title/Abstract] OR "A/V"
 [Title/Abstract] OR "optical coherence tomography angiography"[Title/Abstract] OR 'optical
 coherence tomography angiography'/exp/mj OR "OCTA"[Title/Abstract] OR "OCT-
 A"[Title/Abstract] OR "OCT-angio\*" [Title/Abstract] OR "OCT angio\*" [Title/Abstract] OR "angio-
 OCT"[Title/Abstract] OR swept-source[Title/Abstract] OR densit\*[Title/Abstract] OR "vessel
 density"[Title/Abstract] OR « VD » [Title/Abstract] OR « foveal avascular zone » [Title/Abstract]
 OR "FAZ"[Title/Abstract] OR "perfusion density"[Title/Abstract] OR « PD » [Title/Abstract] OR
 "vessel skeleton density"[Title/Abstract] OR "VSD"[Title/Abstract] OR "vessel length"
 [Title/Abstract] OR "VLD" [Title/Abstract] OR plexus\*[Title/Abstract] OR "adaptive
 optics"[Title/Abstract] OR "wall to lumen ratio"[Title/Abstract] OR "WLR"[Title/Abstract] OR "wall
 thickness"[Title/Abstract] OR "wall index"[Title/Abstract] OR "wall diameter"[Title/Abstract] OR
 "artificial intelligence"[Title/Abstract] OR "machine learning"[Title/Abstract] OR "deep
 learning"[Title/Abstract] OR automat\*[Title/Abstract] OR "artificial intelligence"[MeSH Terms] OR
 flow[Title/Abstract] OR perfusion[Title/Abstract] OR doppler[Title/Abstract] OR "vessel analy\*"
 [Title/Abstract] OR "dynamic vessel analy\*" [Title/Abstract] OR "retinal vessel analy\*"
 [Title/Abstract] OR "DVA" [Title/Abstract] OR "neurovascular coupling" [Title/Abstract] OR
 flicker\*[Title/Abstract]))))

### Algorithme EMBASE

('cerebrovascular disease'/exp OR ('cerebrovascular disease\*' OR 'cerebral small vessel
 disease\*' OR cSVD OR 'small vessel disease\*' OR 'SVD' OR 'cerebral vascular disease\*' OR
 'cerebral microvascular disease\*' OR 'brain microvascular disease\*' OR 'cerebrovascular
 disorder\*'):ti,ab,kw) OR ((brain OR cerebral):ti,ab,kw AND ('nuclear magnetic resonance
 imaging'/exp OR ('magnetic resonance imag\*' OR MRI OR 'imaging abnormalit\*'):ti,ab,kw)) OR
 (leukoaraiosis/exp OR 'white matter lesion'/exp OR ('white matter lesion\*' OR 'white matter
 hyperintens\*' OR 'white matter disease\*' OR 'white matter change\*' OR 'white matter damage\*'
 OR leukoaraiosis OR WMH\* OR WML\* OR Fazekas):ti,ab,kw) OR (Lacun\*:ti,ab,kw OR 'brain
 infarction'/exp OR 'silent stroke\*':ti,ab,kw OR 'silent brain infarct\*':ti,ab,kw OR ((infarct\* OR
 microinfarct\*) AND (brain OR cerebr\*)):ti,ab,kw OR (small NEAR/2 (vessel OR deep OR
 subcortical) NEAR/2 (stroke OR infarct\*)):ti,ab,kw) OR ((microbleed\* OR 'micro-bleed\*' OR

microh\*morrhage\* OR micro-h\*morrhage\* OR CMB OR CMBs OR ('dot-like' AND (suscept\* OR hemosid\*)) AND (brain OR cerebr\*):ti,ab,kw OR ('perivascular space\*' OR 'peri-vascular space\*' OR 'Virchow-Robin Space\*' OR 'Virchow Robin Space\*' OR EPVS\* OR dPVS\* OR PVS OR PVSs):ti,ab,kw OR ('Diffusion Tensor Imaging'/exp OR ('Diffusion Tensor Imaging' OR 'diffusion tensor MRI' OR 'diffusion MRI' OR 'diffusion imaging' OR DTI OR 'Fractional anisotropy' OR 'Mean diffusivity' OR 'Axial diffusivity' OR 'Radial diffusivity' OR 'Mean diffusion' OR 'Axial diffusion' OR 'Radial diffusion' OR 'Peak width of skeletonized mean diffusivity' OR PSMD OR 'Diffusion weighted Imaging' OR DWI):ti,ab,kw OR 'Diffusion weighted Imaging'/exp) OR ('neurite orientation dispersion and density imaging' OR 'NODDI' OR 'neurite density index' OR 'orientation dispersion index' OR 'isotropic volume fraction'):ti,ab,kw OR ('diffusion kurtosis imaging'/exp OR ('diffusion\* kurtosis' OR 'kurtosis imag\*' OR (diffusion\* NEAR/2 kurtosis NEAR/2 imag\*)):ti,ab,kw) AND ('retina'/exp OR (retina OR retinal OR retino):ti,ab,kw) AND ('retina blood vessel'/exp OR (vessel\* OR vascula\* OR microvascula\* OR microvessel\* OR 'micro vascula\*' OR microcirculation OR capillar\* OR venul\* OR arteriol\* OR vein\* OR arter\* OR arteriovenous):ti,ab,kw) AND ('retinopathy'/exp OR 'optical coherence tomography angiography'/exp OR 'artificial intelligence'/exp OR (fundus\* OR 'fundus photo' OR 'fundus image' OR photo\* OR 'fundus oculi' OR imag\* OR retinophotography OR retinography OR 'semi-automated' OR 'semiautomated' OR retinopathy OR microhemorrhage OR micro-haemorrhage OR microaneurysm\* OR narrowing OR nicking OR 'cotton-wool spots' OR exudate\* OR wiring OR geometr\* OR fractal\* OR 'fractal dimension' OR tortuosity OR curvature OR branching OR width OR angle\* OR caliber OR dilatation OR diameter OR 'central retinal arteriolar equivalent\*' OR 'central retinal venular equivalent\*' OR 'arteriole-to-venule ratio' OR 'arteriolar-to-venular ratio' OR 'arterial-venous ratio' OR 'optical coherence tomography angiography' OR 'octa' OR 'oct-a' OR 'oct-angio\*' OR 'oct angio\*' OR 'angio-OCT' OR densit\* OR 'vessel density' OR 'foveal avascular zone' OR 'perfusion density' OR 'vessel skeleton density' OR 'vessel lenght' OR plexus\* OR 'adaptive optics' OR 'wall to lumen ratio' OR 'wall thickness' OR 'wall index' OR 'wall diameter' OR 'artificial intelligence' OR 'machine learning' OR 'deep learning' OR automat\* OR flow OR perfusion OR doppler OR "vessel analy\*" OR "dynamic vessel analysis" OR "DVA" OR (retin\* NEAR/5 (dynamic OR vessel OR analy\*)) OR "neurovascular coupling" OR flicker\*):ti,ab,kw)

## **Annexe 6. Activités et formations pendant la thèse**

### **Activités**

#### **Enseignement**

2020-2022 Missions d'enseignement (60h), Faculté de Psychologie dans l'UE Méthodes en psychologie, Université de Bordeaux

#### **Autres activités**

2020-2023 Membre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP 2019

2022 Membre du comité d'organisation du séminaire interdisciplinaire « Inégalités sociales de santé face au Covid 19, focus sur la jeunesse » organisé dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP. Online. 11 février 2022. <https://jec.sciencesconf.org/>



Affiche et programme du séminaire interdisciplinaire en Santé Publique organisé dans le cadre du Réseau doctoral animé par l'EHESP

L'affiche est divisée en deux parties principales. À gauche, un fond gris foncé sur lequel se trouvent des informations textuelles et des icônes. À droite, une image en noir et blanc montrant des personnes assises en rangées, probablement dans un auditorium ou une salle de conférence, avec un focus sur les pieds et les chaussures.

 Réseau doctoral  
en santé publique

# SÉMINAIRE INTERDISCIPLINAIRE

# INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ

# FACE AU COVID 19

# FOCUS SUR LA JEUNESSE

 Vendredi 11 février 2022

 De 14 heures à 18 heures

 Webinaire

Informations et inscription sur :  
<https://jec.sciencesconf.org>


Séminaire interdisciplinaire organisé par des doctorant.e.s du Réseau doctoral en santé publique : Alice Brégeon-Poirault, Théau Brigand, Marco Conte, Kateline Le Bourdonnec, Sara Rondeau.

Le réseau doctoral en santé publique est animé par l'EHESP

[www.ehesp.fr/reseau-doctoral](http://www.ehesp.fr/reseau-doctoral)  
Contact : [doctorate@ehesp.fr](mailto:doctorate@ehesp.fr)



## SÉMINAIRE INTERDISCIPLINAIRE

 11 février 2022

 De 14h à 18h

 Webinaire

Inscription sur :  
<https://jee.sciencesconf.org>



# PROGRAMME

- 14h** Ouverture du colloque par **Judith Mueller**
- 14h05** Accueil des participant.e.s par **Séverine Deguen**
- 14h15** "Les inégalités sociales de santé à l'heure de l'épidémie de Covid 19"  
↳ Par **Stéphanie Vandentorren**, médecin épidémiologiste
- 14h45** "Covid 19 : une jeunesse précarisée par la crise sanitaire"  
↳ Par **Philippe Askenazy**, économiste
- 15h15** **Questions et échanges**
- 15h30** Pause
- 15h45** "Des jeunes confinés : conditions de vie des 18-24 ans lors de l'épidémie de Covid 19"  
↳ Par **Yaëlle Amsellem-Mainguy** et **Arthur Vuattoux**, sociologues
- 16h15** "Inégalités sociales de santé, Covid 19 et jeunesse, une approche par les droits"  
↳ Par **Laurène Chesnel**, Vice-Présidente de la Commission nationale consultative des droits de l'homme
- 16h45** **Questions et échanges**
- 17h** Pause
- 17h15** "Une génération Covid ? Des implications multiples"  
↳ Par **Patricia Loncle** et **Tom Chevalier**, politologues et sociologues
- 17h45** **Échanges et synthèse de la journée**

## Récapitulatif de participation aux formations

### Catégorie 2. Mener à bien ses activités de recherche

- Séminaire interdisciplinaire : *What is Digital Health? History, definitions and policy strategies* - 12 novembre 2020 - 2 heures, mis en place par : Sociétés, Politique, Santé Publique
- *Mathematical Modelling of COVID-19* - 16 mars 2021 - 12 heures, mis en place par : Sociétés, Politique, Santé Publique (*Digital Public Health Program*)
- Introduction aux méthodes qualitatives – 19-22 avril 2021 - 26 heures, mise en place par : Réseau Doctoral en Santé Publique, EHESP
- Journée de l'Ecole doctorale - 17 mai 2021 - 8 heures, mise en place par : Sociétés, Politique, Santé Publique
- MOOC Éthique de la recherche - 18 mai 2021 - 15 heures, mise en place par : Université de Lyon
- MOOC Intégrité scientifique dans les métiers de la recherche - 01 juin 2021 - 15 heures, mise en place par : Université de Bordeaux
- Risques compétitifs et modèles multi-états en épidémiologie, 16-18 juin 2021, 18 heures, suivie dans le cadre du *Digital Public Health Program*
- *Prevention and lifestyle behaviour change* – 08-12 novembre 2021 - 30 heures, mise en place par : Réseau Doctoral en Santé Publique, EHESP
- *Modeling of infectious diseases* - 17-21 janvier 2022 - 30 heures, mise en place par : Réseau Doctoral en Santé Publique, EHESP
- Introduction à l'épidémiologie sociale - 24 au 28 janvier 2022 – 31 heures, mise en place par : l'ED 393, Réseau Doctoral en Santé Publique, EHESP
- Sociologie de l'action publique - Introduction aux politiques de santé 14-17 février 2022 – 10,5 heures, mise en place par : Réseau Doctoral en Santé Publique, EHESP
- Séminaire organisé par la chaire du management des technologies de santé - IA en santé, théorie et applications - efficience, éthique... - 8/04/22, 7,5 heures, mise en place par : Réseau Doctoral en Santé Publique, EHESP
- Journée de l'Ecole doctorale SP2 - 17 mai 2023 - 8 heures, mise en place par : Sociétés, Politique, Santé Publique
- *Latent Class Mixed Models for the analysis of longitudinal data in heterogeneous populations* – 13 juin 2023, 6 heures, suivie dans le cadre du *Digital Public Health Program*

### Catégorie 6. Préparer sa poursuite de carrière

- Construire et développer son projet professionnel - 31 mars 2022 - 9 heures, mise en place par : Sociétés, Politique, Santé Publique

### Catégorie 7. Enjeux sociétaux et environnementaux

- Introduction à la santé environnement – 23-25 mars 2021 - 12 heures, mise en place par : Réseau Doctoral en Santé Publique, EHESP

**Total participation : 240 heures**