

I Revues générales

Évaluation du risque cardiovasculaire à partir d'images rétinienne : intérêt du *deep learning*

RÉSUMÉ : Au cours de la dernière décennie, l'ophtalmologie a bénéficié du développement exponentiel des modalités d'imagerie en haute résolution. Leur caractère non invasif, rapide et reproductible permet de les classer comme des examens de routine clinique.

Ces examens d'imagerie sont principalement utilisés dans le dépistage, le diagnostic et le suivi des pathologies oculaires. Mais à l'aube de l'automatisation de la médecine, les travaux évaluant leur rôle potentiel dans l'identification des biomarqueurs de maladies systémiques, notamment des maladies cardiovasculaires, en font des outils prometteurs dans les domaines de l'intelligence artificielle et de la recherche clinique.

Dans cette revue, nous tentons de mettre en lumière l'intérêt de l'intelligence artificielle et notamment du *deep learning* dans l'évaluation du risque cardiovasculaire à partir d'imageries rétiniennes.



C. GERMANÈSE, L. ARNOULD
Service d'Ophtalmologie, CHU de DIJON.

Rétine et maladies vasculaires systémiques

Depuis plusieurs années, l'imagerie vasculaire rétinienne suscite un intérêt croissant compte tenu de l'évolution technologique des modalités d'imagerie telles que la rétinothotographie, l'angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A) ou encore l'optique adaptative (OA). Ces examens, à l'aide de logiciels d'analyse plus ou moins automatisés, permettent d'obtenir des mesures quantitatives précises de la vascularisation rétinienne parmi lesquelles se trouvent les données sur le calibre des vaisseaux, leur tortuosité, leurs angles de ramification et la dimension fractale rétinienne [1].

Avec l'OCT-A, il est possible de décrire le réseau vasculaire rétinien au niveau capillaire dans les différents plexus vasculaires. Des mesures quantitatives descriptives de la vascularisation réti-

nienne, telles que la densité de vaisseaux, la perfusion des vaisseaux et les caractéristiques de la zone avasculaire centrale sont disponibles avec les appareils OCT-A [2]. Il a été démontré que ces métriques vasculaires rétiniennes mesurées en rétinothotographie et OCT-A étaient corrélées à la détection, la gravité et la progression de diverses pathologies oculaires (rétinopathie diabétique, occlusion vasculaire, glaucome, etc.) [3].

Ces caractéristiques ont non seulement été associées aux pathologies vasculaires rétiniennes mais aussi aux maladies vasculaires systémiques [4]. En effet, il est reconnu que les dysfonctions microvasculaires jouent un rôle majeur dans le développement physiopathologique des maladies cardiovasculaires (MCV) et de leurs facteurs de risque. Cependant, la microcirculation est difficilement analysable *in vivo* et des biomarqueurs microvasculaires robustes n'ont pas encore été développés et validés. La

vascularisation rétinienne, accessible de manière non invasive, représente donc un modèle biologique unique pour l'étude indirecte des anomalies macro- et microvasculaires associées aux MCV.

De nombreuses études ont examiné la relation entre les anomalies microvasculaires rétinienne et le système vasculaire systémique. Ainsi, l'altération du réseau vasculaire rétinien a été associée à un accroissement des scores d'évaluation du risque cardiovasculaire, de la mortalité cardiovasculaire et des facteurs de risque cardiovasculaire [5]. Cette corrélation appartient au domaine appelé "oculomics" et implique l'association des biomarqueurs ophtalmologiques aux maladies systémiques [6].

Parallèlement à ce constat, le développement de l'intelligence artificielle (IA) dans le domaine de l'imagerie médicale paraît prometteur pour le perfectionnement du dépistage, du diagnostic et de l'ensemble du système de soins en général. La stratification du risque cardio-

vasculaire a récemment été présentée comme une évaluation accessible aux algorithmes d'IA et à l'imagerie vasculaire rétinienne.

En effet, les modèles historiques de prédiction du risque cardiovasculaire, tels que le score Framingham et le SCORE2 récemment mis à jour dans la population générale, peuvent présenter certaines limites dans des groupes ethniques spécifiques et chez des patients présentant un profil de risque intermédiaire. C'est pourquoi l'étude des algorithmes d'analyse automatique d'images s'est développée dans l'objectif de mettre en évidence des biomarqueurs rétinien et de confirmer les résultats précédents sur l'association entre paramètres vasculaires rétinien et état cardiovasculaire systémique.

L'apprentissage automatique et l'apprentissage profond ont montré un énorme potentiel pour l'analyse et la quantification de ces biomarqueurs, afin de prédire les facteurs de risque et les

événements cardiovasculaires majeurs (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et décès cardiovasculaire) [7]. L'association de l'oculomics à des paramètres cardiovasculaires cliniques et biologiques connus pourrait potentiellement affiner la prédiction de ces événements cardiovasculaires majeurs (**fig. 1**).

Outils d'intelligence artificielle pour extraire les paramètres vasculaires rétinien

1. Machine learning

Le *machine learning* (ML) est l'un des nombreux sous-ensembles de l'intelligence artificielle. Il se réfère à la création de programmes basés sur des données quantitatives par opposition à la création de programmes basés sur des règles. Le ML s'appuie sur de grands ensembles de données et identifie de manière automatisée les relations entre les différentes variables d'entrées appelées

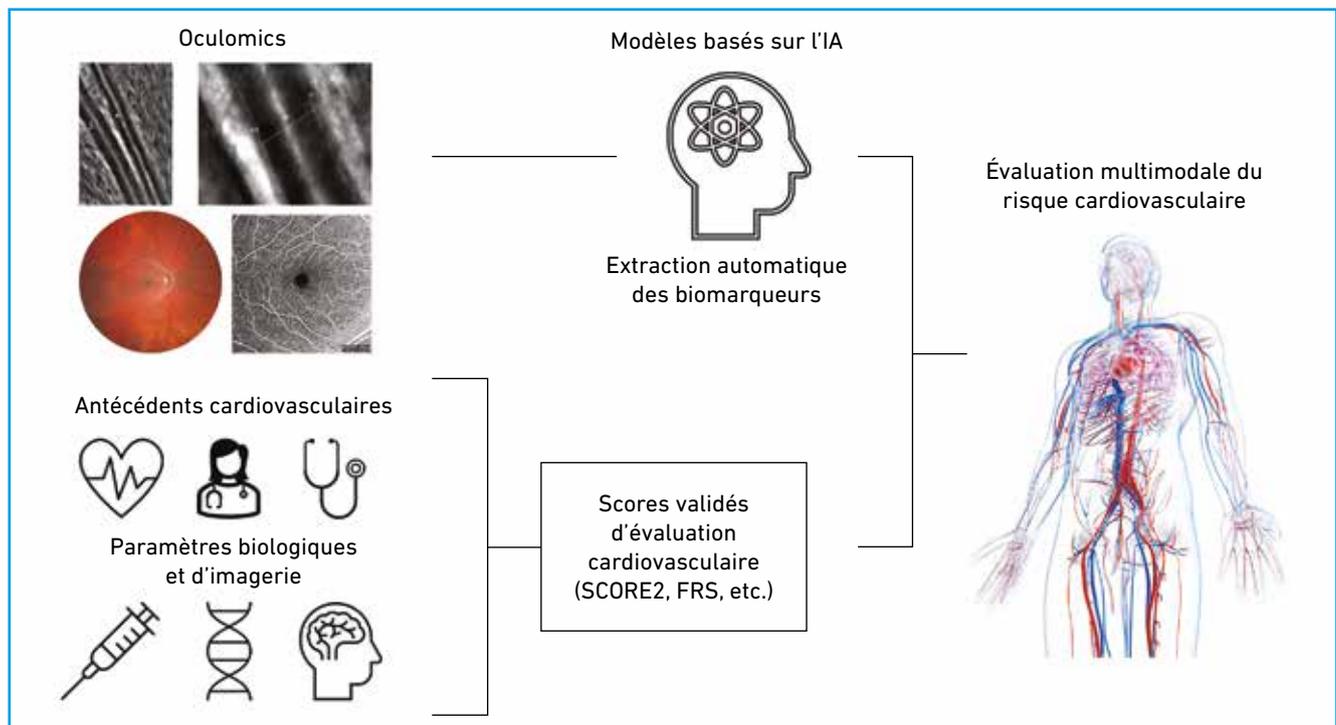


Fig. 1 : Valeur ajoutée de l'oculomics basé sur l'IA pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Revue générale

“inputs”. Ces techniques permettent de mettre en lumière des associations entre des variables précédemment inconnues et ainsi de générer de nouvelles hypothèses.

En médecine, le ML est utilisé pour développer des algorithmes de décision automatisée. La plupart des approches de ML se répartissent en deux catégories principales : les méthodes d'apprentissage dites supervisées et les méthodes dites non supervisées [8].

L'apprentissage non supervisé ne nécessite pas de données cibles étiquetées et appelées “label”. Il vise à identifier les relations cachées entre les données et en permet l'exploitation pour générer de nouvelles hypothèses.

L'apprentissage supervisé se définit par l'objectif de prédire en sortie d'algorithme une cible connue appelée “output”. Il se concentre, d'une part, sur la classification qui consiste à choisir les données qui décrivent au mieux la donnée cible étiquetée et, d'autre part, sur la prédiction qui consiste à estimer la donnée cible à partir des inférences calculées lors de l'entraînement du modèle.

2. Deep learning

Le *deep learning* (DL), ou apprentissage profond, est un sous-ensemble spécialisé du ML qui imite la structure neuronale du système nerveux central en reproduisant des réseaux de neurones artificiels (RNA). On parle de DL lorsque les réseaux neuronaux profonds constituent l'architecture de base des algorithmes d'IA. Un réseau neuronal profond (RNP) est un RNA avec plusieurs couches intermédiaires placées entre les couches d'entrée et de sortie (fig. 2). Il permet à chaque niveau de transformer le signal d'entrée en une représentation de plus en plus complexe et de plus haut niveau, ce qui rend l'apprentissage plus efficace.

L'un des principaux avantages d'un RNP réside dans le fait que ses performances s'améliorent continuellement avec le temps et la taille de l'ensemble des données d'apprentissage. En ophtalmologie, l'architecture la plus adaptée aux données d'imagerie vasculaire rétinienne est celle des réseaux neuronaux convolutifs (*convolutional neural network*, CNN). Les CNN codent des modèles de connexion entre neurones qui imitent l'organisation du cortex visuel des mammifères. Entraînés à partir de vastes

ensembles de données d'imagerie annotées, les CNN permettent d'identifier des patterns et sont principalement à l'origine de la récente résurgence de l'IA et de l'intérêt qu'elle suscite dans le domaine de l'imagerie rétinienne [9].

Évaluation du risque cardiovasculaire

1. À partir de photographies du fond d'œil

La photographie du fond d'œil est l'un des examens d'imagerie les plus couramment employés en ophtalmologie pour aider au diagnostic de pathologies rétinienne et de maladies vasculaires systémiques telles que l'hypertension et le diabète. Cependant, l'interprétation manuelle des images du fond d'œil peut prendre du temps et être sujette à la variabilité inter-observateur. C'est pourquoi le développement de systèmes basés sur l'IA pour l'interprétation automatisée des photographies du fond d'œil suscite un intérêt croissant.

Ainsi, des biomarqueurs vasculaires rétiens qualitatifs et quantitatifs pourraient être automatiquement extraits des

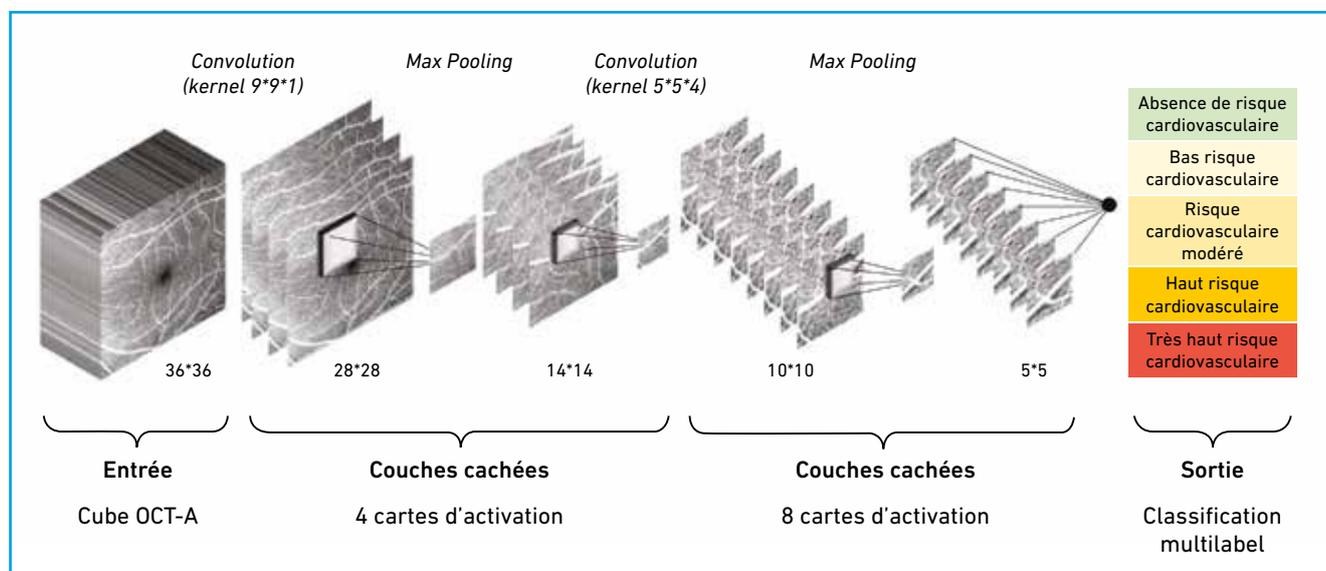


Fig. 2 : Apprentissage profond, modèle de CNN.

POINTS FORTS

- De nouvelles modalités d'imagerie rétinienne comme l'OCT-A ont ouvert la voie à de nouvelles explorations indirectes du système cardiovasculaire systémique.
- La nouvelle notion d'oculomics correspond à l'étude des biomarqueurs ophtalmologiques et de leur corrélation aux maladies systémiques.
- Le développement exponentiel de l'IA au service de la médecine (Computer Vision) montre l'intérêt croissant des CNN pour la segmentation et l'analyse automatiques des images rétiniennes.
- Plusieurs modèles validés permettent de segmenter et d'extraire des biomarqueurs rétiniens à partir de photographies du fond d'œil comme l'algorithme QUARTZ.
- Les CNN entraînés à partir d'acquisitions OCT-angiographiques sembleraient montrer des résultats plus prometteurs dans la prédiction du risque cardiovasculaire global.

photographies du fond d'œil. Plusieurs programmes comme l'algorithme Quantitative Analysis of Retinal Vessel Topology and size (QUARTZ) sont capables de segmenter automatiquement les vaisseaux rétiniens, de différencier les artérioles et les veinules (**fig. 3**) et d'extraire des caractéristiques géométriques rétiniennes quantitatives [10].

D'autres algorithmes d'apprentissage profond pourraient être utilisés pour classer les troubles vasculaires systé-

miques directement à partir des rétinophotographies sans en extraire les caractéristiques. L'étude de référence présentée par Poplin *et al.* en 2018 tentait de prédire les facteurs de risque cardiovasculaire à partir des seules images du fond d'œil avec un modèle CNN entraîné à partir de deux bases de données (UK Biobank et EyePACS) [11]. Les résultats étaient pertinents, notamment pour la prédiction de l'âge (MAE en années [IC95 %] 3,26 [3,22-3,31]), du sexe (AUC [IC95 %] 0,97 [0,96-0,97]), du statut taba-

gique (AUC [IC95 %] 0,71 [0,70-0,73]) et de la pression artérielle systolique (MAE en mmHg [IC95 %] 11,35 [11,18-11,51]).

L'équipe de Cheung *et al.* a développé un algorithme de mesure du calibre des vaisseaux rétiniens et a démontré qu'un calibre artériolaire plus étroit mesuré automatiquement (HR [IC95 %] 1,13 [1,02-1,26]) était associé à un risque accru d'événement cardiovasculaire majeur après ajustement des facteurs de risque cardiovasculaire [7].

Ces résultats, parmi d'autres, indiquent que les algorithmes de DL pourraient potentiellement améliorer la détection des troubles vasculaires systémiques grâce aux photographies du fond d'œil et pourraient être utilisés comme outil de dépistage pour la détection précoce de ces troubles en pratique clinique.

2. À partir d'acquisitions OCT-A

L'OCT-A fait l'objet de développements constants et pourrait faciliter les descriptions qualitatives et quantitatives détaillées du réseau microvasculaire rétinien. Les paramètres vasculaires rétiniens mesurés en OCT-A ont déjà été signalés comme ayant des associations significatives avec le profil cardiovasculaire, les facteurs de risque cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires majeurs [12]. Cependant et à l'heure actuelle, peu de travaux ont évalué l'apport du DL dans l'évaluation du risque cardiovasculaire à partir d'images OCT-angiographiques.

De la même manière, la segmentation automatique des vaisseaux rétiniens en OCT-A n'a pas été suffisamment étudiée en raison des difficultés que posent à la fois la faible visibilité et la grande complexité des capillaires, ainsi que l'absence d'ensemble de données OCT-A annotées à la main et accessibles en *open source*.

Les premiers et récents travaux de segmentation de l'équipe pionnière de

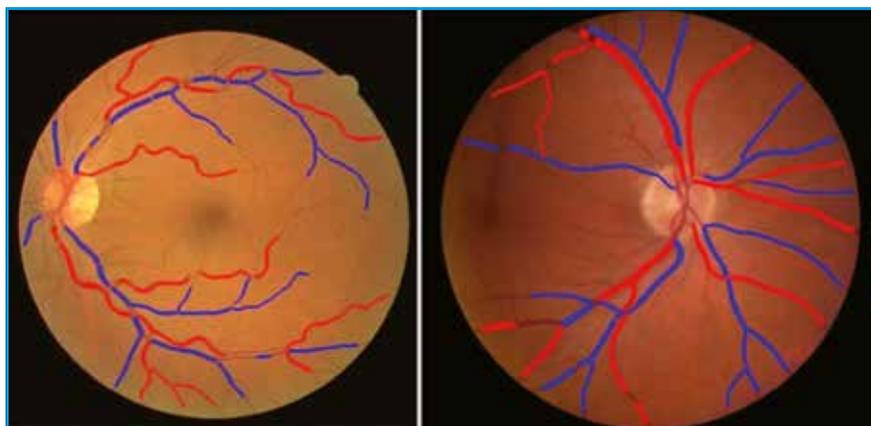


Fig. 3 : Segmentation et classification des artérioles et veinules par l'algorithme QUARTZ.

Revue générale

Ma *et al.* en 2021 ont mis à disposition le dataset Retinal OCTA SEgmentation (ROSE) et ont développé un premier modèle de segmentation automatique appelé OCTA-Net qui montraient de meilleurs résultats que les architectures communes de DL dans le plexus superficiel (AUC = 0,9453) et profond (AUC = 0,9673) [13]. Depuis, de nouveaux biomarqueurs microvasculaires ont été développés pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, tels que la mesure automatisée de la zone avasculaire centrale, les mesures de calibre et de la tortuosité des capillaires rétinien [14]. Ces algorithmes expérimentaux pourraient être utilisés dans de futures études pour étudier les associations micro- et macrovasculaires.

Conclusion

Le développement des techniques d'IA, et notamment de *deep learning*, pourrait potentiellement révolutionner le domaine de l'ophtalmologie et améliorer la prise en charge générale des patients. Toutefois, l'adoption généralisée des systèmes basés sur l'IA en pratique clinique se heurte encore à certaines limites. Tout d'abord, le développement d'algorithmes nécessite une quantité importante de données de qualité pour l'entraînement et la validation. En outre, le manque de standardisation des acquisitions en imagerie et les variations de qualité d'image peuvent également affecter la précision de l'interprétation automatique.

D'autres travaux sont nécessaires afin d'évaluer la fiabilité, la précision et le rapport coût-efficacité que l'interprétation automatisée des imageries rétinien peut avoir en milieu clinique.

En conclusion, les modèles d'IA basés sur des CNN, à partir d'images rétinien, apportent des résultats prometteurs dans la détection des troubles vasculaires systémiques. Ils pourraient être utilisés comme valeur ajoutée afin d'améliorer les modèles de prédiction traditionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIEW G, WANG JJ, CHEUNG N *et al.* The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology* 2008;115:1951-1956.
2. LEI J, DURBIN MK, SHI Y *et al.* Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En Face Images. *JAMA ophthalmology*, 2017;135:1092-1098.
3. SUN Z, YANG D, TANG Z *et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)*, 2021;35:149-161.
4. MONTEIRO-HENRIQUES I, ROCHA-SOUSA A, BARBOSA-BREDA J. Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A Review. *Acta Ophthalmol*, 2022;100:e1-e15.
5. ARNOULD L, BINQUET C, GUENANCIA C *et al.* Association between the retinal vascular network with Singapore "I" Vessel Assessment (SIVA) software, cardiovascular history and risk factors in the elderly: The Montrachet study, population-based study. *PLoS One*, 2018;13:e0194694.
6. WAGNER SK, FU DJ, FAES L *et al.* Insights into Systemic Disease through Retinal Imaging-Based Oculomics. *Transl Vis Sci Technol*, 2020;9:6.
7. CHEUNG CY, XU D, CHENG CY *et al.* A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal-vessel calibre. *Nat Biomed Eng*, 2021;5:498-508.
8. DEO RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*, 2015;132:1920-1930.
9. SCHMIDT-ERFURTH U, SADEGHIPOUR A, GERENDAS BS *et al.* Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*, 2018;67:1-29.
10. FRAZMM, WELIKALARA, RUDNICKAAR *et al.* QUARTZ: Quantitative Analysis of Retinal Vessel Topology and size - An automated system for quantification of retinal vessels morphology. *Expert Syst Appl*, 2015;42:7221-7234.
11. POPLIN R, VARADARAJAN AV, BLUMER K *et al.* Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via *deep learning*. *Nat Biomed Eng*, 2018;2:158-164.
12. WANG J, JIANG J, ZHANG Y *et al.* Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. *Biomed Opt Express*, 2019;10:1532-1544.
13. MA Y, HAO H, XIE J *et al.* ROSE: A Retinal OCT-Angiography Vessel Segmentation Dataset and New Model. *IEEE Trans Med Imaging*, 2021;40:928-939.
14. GAO M, GUO Y, HORMEL TT *et al.* A Deep learning Network for Classifying Arteries and Veins in Montaged Widefield OCT Angiograms. *Ophthalmology Sci*, 2022;2:100149.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.