



Estimation de la résistance coronarienne par analyse du réseau vasculaire du fond de l'œil

Charles Jabour

► To cite this version:

Charles Jabour. Estimation de la résistance coronarienne par analyse du réseau vasculaire du fond de l'œil. Imagerie médicale. Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2023. Français. NNT : . tel-04104565v1

HAL Id: tel-04104565

<https://hal.science/tel-04104565v1>

Submitted on 24 May 2023 (v1), last revised 28 Sep 2023 (v2)

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

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



THESE de DOCTORAT DE L'INSA LYON,
membre de l'Université de Lyon

Ecole Doctorale N° 160
Mécanique, Énergétique, Génie civil, Acoustique
Spécialité/ discipline de doctorat :
Biomécanique

Soutenue publiquement le 10/02/2023, par :
Charles Jabour

Estimation de la résistance
coronarienne par analyse du réseau
vasculaire du fond de l'œil

Devant le jury composé de :

Vignon-Clementel Irène
Quellec Gwenolé
Puybureau Elodie
Bernard Olivier
Harbaoui Brahim
Garcia Damien
Merveille Odysée

Directrice de recherche INRIA, Saclay
Chargé de recherche INSERM, Brest
Chargée de recherche, LRDE, Epita
Professeur, INSA Lyon
Professeur-Praticien Hospitalier, CHU Lyon
Chargé de recherche INSERM, Lyon
Maître de conférence, INSA Lyon

Rapporteuse
Rapporteur
Examinatrice
Examineur
Co-encadrant
Directeur de thèse
Co-directrice de thèse

TH0935_Charles JABOUR_Manuscrit

3%
Similarities



5% Text between quotes
2% similarities between quotation marks
< 1% Language not recognised

Document name: TH0935_Charles JABOUR_Manuscrit.pdf
Original document size: 10.67 Mo

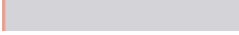
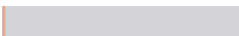
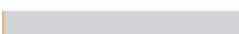
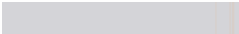
Submitter: Mickael Lallart
Submission date: 12/6/2022
Upload type: interface
analysis end date: 12/6/2022

Number of words: 47,176
Number of characters: 316,540

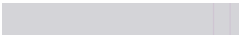
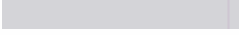
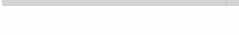
Location of similarities in the document:



Main sources detected

No.	Description	Similarities	Locations	Additional information
1	Document from another user #80f3c0 The document is from another group 13 similar sources	< 1%		Identical words : < 1% (237 words)
2	1_thesis_dabankah.Thesis_Dabankah.pdf #17e527 The document is from my group 13 similar sources	< 1%		Identical words : < 1% (211 words)
3	tel.archives-ouvertes.fr Apprentissage statistique des interactions entre forme et ... https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03587380v2/file/these.pdf 9 similar sources	< 1%		Identical words : < 1% (148 words)
4	www.nature.com Foveal avascular zone segmentation in optical coherence tomogr... https://www.nature.com/articles/s41598-020-80058-x	< 1%		Identical words : < 1% (85 words)
5	www.nature.com Retinal and choriocapillaris perfusion are associated with ankle-... https://www.nature.com/articles/s41598-021-90900-5	< 1%		Identical words : < 1% (65 words)

Sources with incidental similarities

No.	Description	Similarities	Locations	Additional information
1	hal.archives-ouvertes.fr Prediction of Cardiovascular Parameters With Supervised ... https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03435632/file/Prediction-Cardiovascular-Parameters-Supervised-...	< 1%		Identical words : < 1% (38 words)
2	hal.archives-ouvertes.fr Standardization of optical coherence tomography angiogr... https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03164097/file/BPH_OR_2020_Munk.pdf	< 1%		Identical words : < 1% (30 words)
3	Document from another user #1aacbf The document is from another group	< 1%		Identical words : < 1% (34 words)
4	www.nature.com Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by O... https://www.nature.com/articles/s41598-018-36474-1	< 1%		Identical words : < 1% (30 words)
5	www.ncbi.nlm.nih.gov Predicting CT-Based Coronary Artery Disease Using Vascula... https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9221688/#:-text=Predicting CT-Based Coronary Artery...	< 1%		Identical words : < 1% (27 words)

Referenced sources (without similarities detected) These sources were cited in the paper without finding any similarities.

-  <http://arxiv.org/abs/2007.05201>
-  <https://github.com/facebookresearch/detectron2>
-  <https://www.edchimie-lyon.fr>
-  <https://edeea.universite-lyon.fr>
-  <http://e2m2.universite-lyon.fr>

Département FEDORA – INSA Lyon - Ecoles Doctorales

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
CHIMIE	CHIMIE DE LYON https://www.edchimie-lyon.fr Sec : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage secretariat@edchimie-lyon.fr	M. Stéphane DANIELE C2P2-CPE LYON-UMR 5265 Bâtiment F308, BP 2077 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69616 Villeurbanne directeur@edchimie-lyon.fr
E.E.A.	ÉLECTRONIQUE, ÉLECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE https://edeea.universite-lyon.fr Sec. : Stéphanie CAUVIN Bâtiment Direction INSA Lyon Tél : 04.72.43.71.70 secretariat.edeea@insa-lyon.fr	M. Philippe DELACHARTRE INSA LYON Laboratoire CREATIS Bâtiment Blaise Pascal, 7 avenue Jean Capelle 69621 Villeurbanne CEDEX Tél : 04.72.43.88.63 philippe.delachartre@insa-lyon.fr
E2M2	ÉVOLUTION, ÉCOSYSTÈME, MICROBIOLOGIE, MODÉLISATION http://e2m2.universite-lyon.fr Sec. : Bénédicte LANZA Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.e2m2@univ-lyon1.fr	Mme Sandrine CHARLES Université Claude Bernard Lyon 1 UFR Biosciences Bâtiment Mendel 43, boulevard du 11 Novembre 1918 69622 Villeurbanne CEDEX sandrine.charles@univ-lyon1.fr
EDISS	INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ http://ediss.universite-lyon.fr Sec. : Bénédicte LANZA Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.ediss@univ-lyon1.fr	Mme Sylvie RICARD-BLUM Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) - UMR 5246 CNRS - Université Lyon 1 Bâtiment Raulin - 2ème étage Nord 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69622 Villeurbanne Cedex Tél : +33(0)4 72 44 82 32 sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr
INFOMATHS	INFORMATIQUE ET MATHÉMATIQUES http://edinfomaths.universite-lyon.fr Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage Tél : 04.72.43.80.46 infomaths@univ-lyon1.fr	M. Hamamache KHEDDOUCI Université Claude Bernard Lyon 1 Bât. Nautibus 43, Boulevard du 11 novembre 1918 69 622 Villeurbanne Cedex France Tél : 04.72.44.83.69 hamamache.kheddouci@univ-lyon1.fr
Matériaux	MATÉRIAUX DE LYON http://ed34.universite-lyon.fr Sec. : Yann DE ORDENANA Tél : 04.72.18.62.44 yann.de-ordenana@ec-lyon.fr	M. Stéphane BENAYOUN Ecole Centrale de Lyon Laboratoire LTDS 36 avenue Guy de Collongue 69134 Ecully CEDEX Tél : 04.72.18.64.37 stephane.benayoun@ec-lyon.fr
MEGA	MÉCANIQUE, ÉNERGÉTIQUE, GÉNIE CIVIL, ACOUSTIQUE http://edmega.universite-lyon.fr Sec. : Stéphanie CAUVIN Tél : 04.72.43.71.70 Bâtiment Direction INSA Lyon mega@insa-lyon.fr	M. Jocelyn BONJOUR INSA Lyon Laboratoire CETHIL Bâtiment Sadi-Carnot 9, rue de la Physique 69621 Villeurbanne CEDEX jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr
ScSo	ScSo* https://edsciencessociales.universite-lyon.fr Sec. : Mélina FAVETON INSA : J.Y. TOUSSAINT Tél : 04.78.69.77.79 melina.faveton@univ-lyon2.fr	M. Bruno MILLY Université Lumière Lyon 2 86 Rue Pasteur 69365 Lyon CEDEX 07 bruno.milly@univ-lyon2.fr

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

Remerciements

TL ; DR : Merci pour tout, je vous aime.

Approchez, approchez ! Venez écouter la déclamation du docteur ! Si vous vous sentez veinards, vous pourriez bien gagner un bouquet d'émotions. Moi, chanceux et heureux que je suis de vous connaître, j'espère bien le partager à un maximum d'entre vous.

Il y a 4 ans maintenant, je suis tombé sur cette offre de stage qui proposait de « garder un œil sur le cœur à travers le cœur de l'œil ». Déjà, pour cette poétique opportunité, Damien, je te suis grandement reconnaissant. Cette expérience était également unique, notamment parce que j'ai pu travailler avec la large équipe du projet COREYE. Merci Brahim, Olivier et Thibaud, pour tout ce temps, pourtant précieux, que vous m'avez accordé, permettant à chaque de faire progresser la thèse. Merci également à Fatma et Christelle pour leur assistance dans la récupération des données. Merci enfin à Pierre, grâce à qui je peux conclure sereinement mes travaux. Rares sont les doctorants ayant pu côtoyer une si large équipe du milieu médical, quelle chance !

Damien, merci de m'avoir laissé mener ma barque à ma guise, tout en équilibrant les masses pour éviter que le bateau ne chavire. J'espère que cet équilibre instable ne t'a pas trop donné la nausée (promis la métaphore s'arrête là), pour moi il était réconfortant. C'est également cette sérénité, par le recul que tu me donnais, que je retiens de nos discussions Didier. Je te souhaite une retraite la plus sportive possible. Enfin, Odyssée, j'ai de la chance que tu aies vu du coin de l'œil les fonds d'œil sur mon ordi ! Ton expertise et ta bienveillance, étaient des moteurs constants. Avoir une telle équipe d'encadrants, quelle chance !

Si vous en doutiez, la vie de doctorant à CREATIS, c'est chouette. Pour les discussions passionnantes pendant les pauses (parfois raccourcies à cause du taf), les addictifs mots fléchés (*ze old pedantix*), les jeux de société, les pots de thèse suivies de folles soirées/afters, et tous les autres moments qui m'échappent là maintenant, mais qui m'apporteront des flashes de tendresse plus tard, un immense merci à Audrey, Maxime, Nina, Suzanne, Antonio, Anne-Lise, Frank, Benoît, Sébastien, Matthis, Juliette, Daria, Sophie, Louise, Mehdi, Samaneh, Valentin baby-foot, PJ, Cyril, Pierre, Gaspard, Flora, Robin, Morgane, Maylis, Alexandre, Baptiste, Émile, Romain, Valentin, Raoul, Zexian (the mahjong master !), Julia, Ludmilla, Iris, Nico , Clara et Florian (big up particulier au bureau 13, *aka* le bureau de l'ambiance, titre durement gagné à la sueur de Ricard, et dont je ne doute pas qu'il sera réhabilité grâce à la nouvelle génération). Surtout, merci pour votre savant cocktail de savoir, de dynamisme et de bonne humeur, quotidien, communicatif et inspirant. Quelle chance !

Nico et Flo, j'en remets une couche juste pour vous pour vous dire que j'attends avec impatience les prochaines vacances à Maurs. Ou ailleurs, peu importe. De toute façon, avec vous, ça ne peut être que bieng. Et puis il faudra reprendre les JdR ! Et il y a sûrement pleins d'autres trucs à faire. Quelle chance !

Et vous, les amis de plus loin, je ne vous oublie pas ! Les retrouvailles sont plus rares, mais elles n'en sont que plus belles à chaque fois ! Thomas, Marie, Louis, Yohan, Mathieu, Victor, Sandrine, Nicolas, Marie, Rémi, Guilhem, Éva, Mam, sans oublier Caro ! Chaque occasion où l'on se voit s'accompagne de bonnes nouvelles, alors j'espère qu'on continuera à se voir longtemps, et qu'on se lassera le plus tard possible de chanter les chansons de Kfet. Je ne le montre sûrement pas assez, mais croyez-le, vous prenez une place importante dans mon cœur. Et mon bon Arnaud, c'est encore plus rare,

et plus court, lorsqu'on se voit ! Mais c'est bon de savoir que tu es toujours là après toutes ces années. Quelle chance !

Il ne me reste plus qu'à parler de vous, famille Jabour. Il paraît qu'on ne choisit pas sa famille ? Et bien tant mieux, je n'aurais pas mieux choisi. Antoine, Lara, Maman, Papa, ces remerciements vont bien au-delà d'une simple thèse, et mériteraient que je vous les répète plus souvent. Je vous suis reconnaissant pour votre indéfectible soutien. Je suis fier de notre héritage socio-culturel. Nos discussions sont passionnées et sincères (après tout, on a tous raisons !). Grâce à vous, je suis un homme comblé et aimé. Pour vous, ce n'est pas de la gratitude que je ressens. Je vous aime.

Résumé

La plupart des maladies coronariennes sont liées à la présence d'une sténose, qui entrave l'écoulement coronaire. Le diagnostic repose généralement sur la caractérisation de cette sténose et néglige la microcirculation coronarienne, caractérisée par sa résistance et sa réserve de débit. Dans cette thèse, nous proposons d'analyser la microvascularisation de l'œil pour estimer celle du cœur.

Pour ce faire, nous avons utilisé la base de données COREYE. Elle associe des mesures de résistance coronarienne basale (BMR), en hyperhémie (HMR) et de réserve de débit coronaire (CFR) à 124 images de la perfusion rétinienne et de la choriocapillaire, acquises par angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A). Une base supplémentaire de données de rétinopathie radique nous a permis de valider les différentes étapes de notre méthodologie.

L'analyse des images a d'abord nécessité de segmenter des régions d'intérêt : le réseau vasculaire et la zone avasculaire centrale (ZAC) dans la rétine, et la perfusion dans la choriocapillaire. En particulier, notre méthode d'extraction de la ZAC par apprentissage profond, sous une contrainte basée sur la distance de Hausdorff, a produit des segmentations de formes concordant avec les annotations d'experts. Nous avons ensuite extrait des descripteurs de ces régions.

Par recherche exhaustive, nous avons sélectionné les meilleurs descripteurs pour nos différentes tâches de prédiction. Nos prédictions de grade rétinopathie radique se sont appuyées sur des descripteurs de chaque région. Elles se sont montrées robustes pour les grades les plus sévères.

Nous avons classé la BMR, HMR et CFR en valeurs hautes et basses, à partir des descripteurs oculaires anatomiques, et démographiques. Les prédictions de HMR et CFR se sont démarquées par leur généralisation à de nouvelles données. Seule la CFR a bénéficié des descripteurs démographiques. Nos recherches exhaustives ont mis en évidence l'importance des *flow voids* dans ces estimations. Notamment, leur nombre, qui était statistiquement discriminant entre classes de CFR, favorisait la détection des CFR < 2 , c'est-à-dire la détection des patients avec risque d'ischémie myocardique. Ces résultats tendent à montrer qu'une estimation des résistance et réserve coronaires est possible par analyse ophtalmique.

MOTS-CLÉS : Résistance coronarienne ; CFR ; rétine ; choriocapillaire ; *flow voids* ; apprentissage automatique et profond ; segmentation

Abstract

Most coronary diseases are related to the presence of a stenosis, which hinders the coronary flow. The diagnosis usually relies on the characterization of this stenosis and neglects the coronary microcirculation, described by its resistance and flow reserve. In this thesis, we propose to analyze the microvascularization of the eye to estimate that of the heart.

To do this, we used the COREYE database. It combines measurements of coronary resistance at rest (BMR), in hyperemia (HMR), and coronary flow reserve (CFR) with 124 images of retinal perfusion and choriocapillaris acquired by optical coherence tomography angiography (OCT-A). We validated the different steps of our methodology on an additional database of radiation retinopathy data.

Image analysis first required segmenting regions of interest: the vascular network and foveal avascular zone (FAZ) in the retina, and perfusion in the choriocapillaris. In particular, our deep learning-based FAZ extraction method, under a Hausdorff distance-based constraint, produced shape segmentations consistent with expert annotations. We then extracted descriptors from these regions.

By exhaustive search, we selected the best descriptors for our different prediction tasks. Our radial retinopathy grade predictions were based on descriptors from each region. Predictions were robust for the most severe grades.

We classified BMR, HMR, and CFR into high and low values, based on ocular and demographic descriptors. The predictions of HMR and CFR stood out for their generalizability to new data. Only CFR benefited from the demographic descriptors. Our extensive research highlighted the importance of flow voids in these estimates. In particular, their number, which was statistically discriminant between CFR classes, favored the detection of pathological CFRs below two. These results tend to show that an estimation of coronary resistance and reserve is possible by ophthalmic analysis.

KEYWORDS: Coronary resistance, CFR, retina, choriocapillaris, flow voids, machine and deep learning, segmentation.

Table des Matières

Introduction générale	1
Le contexte médical	2
1. Les maladies coronariennes	3
1.1. Les artères coronaires	3
1.2. Causes des maladies coronariennes	4
1.3. Parcours de soin des maladies coronariennes	5
2. La vascularisation du fond de l'œil	8
2.1. Le fond de l'œil	8
2.2. Visualisation du fond de l'œil	8
3. Le cœur à travers l'œil	13
Bases de données de travail	16
1. Introduction	17
2. Présentation de la base de données COREYE	17
2.1. Protocole d'intégration des patients – cardiologie interventionnelle	17
1.1. Protocole d'intégration des patients – ophtalmologie	17
2. Présentation de la base de données de rétinopathie radique	19
2.1. Description de la rétinopathie radique	19
2.2. Construction de la base de données	20
3. Présentation de la base de données FAZID	21
4. Discussion sur le choix des bases de données	21
5. Description qualitative des pathologies	22
6. Méthodologie globale de prédiction de la résistance coronarienne	24
7. Conclusion	24
Apprentissage automatique et profond	28
1. Introduction	29
2. L'apprentissage automatique	29
2.1. Présentation	29
2.2. Exemples d'algorithmes de classification	30
2.3. Bonnes pratiques de la phase d'entraînement	35
3. L'apprentissage profond	37
3.1. Les réseaux de neurones convolutifs	37
3.2. U-Net	38
3.3. Entraînement d'un réseau de neurones	38

3.4.	Fonctions de perte usuelles	39
4.	Métriques d'évaluation	40
4.1.	Classification	40
4.2.	Segmentation	42
5.	Conclusion.....	43
Etat de l'art de l'analyse d'images OCT-A de la rétine superficielle et de la choriocapillaire.....		44
1.	Introduction	45
2.	Méthodes de segmentation	45
2.1.	Réseau vasculaire rétinien.....	45
2.2.	ZAC	49
2.3.	Segmentation conjointe du réseau vasculaire rétinien et de la ZAC.....	52
2.4.	Perfusion dans la choriocapillaire	54
3.	Descripteurs	55
3.1.	Réseau vasculaire rétinien.....	55
3.2.	Zone avasculaire centrale (ZAC)	60
3.3.	Perfusion dans la choriocapillaire	62
Méthodologie d'analyse de la rétine superficielle et de la choriocapillaire.....		64
1.	Introduction	65
2.	Segmentation des régions d'intérêt du fond de l'œil	66
2.1.	Segmentation du réseau vasculaire rétinien	66
2.2.	Segmentation de la ZAC.....	68
2.3.	Segmentation de la perfusion dans la choriocapillaire	70
3.	Résultats de segmentation	70
3.1.	Segmentation des larges vaisseaux rétiniens	70
3.2.	Segmentation de la ZAC.....	74
4.	Extraction des descripteurs du fond de l'œil	78
4.1.	Descripteurs du réseau vasculaire rétinien.....	78
4.2.	Descripteurs de la ZAC.....	80
4.3.	Descripteurs de la choriocapillaire	81
4.4.	Evaluation de l'extraction des descripteurs.....	81
5.	Conclusion.....	82
Prédiction de la résistance coronarienne et de la rétinopathie radique		86
1.	Introduction	87
2.	Méthodes de sélection de descripteurs	87
2.1.	Méthodes de filtrage.....	88

2.2.	Méthodes d’emballage.....	90
3.	Prédiction de la résistance coronarienne.....	91
3.1.	Processus de sélection des descripteurs.....	91
3.2.	Résultats de prédiction de la BMR, HMR et CFR.....	93
3.3.	Influence du classifieur sur la prédiction.....	100
3.4.	Conclusion sur la prédiction de la BMR, HMR et CFR.....	101
4.	Prédiction de la rétinopathie radique	102
4.1.	Tâches de prédiction	102
4.2.	Résultats de prédiction de la rétinopathie radique	102
5.	Conclusion.....	104
	Conclusion générale et perspectives de travail.....	106
	Références	110

Introduction générale

Les maladies coronariennes sont une sous-catégorie de maladie cardiovasculaire. On y retrouve notamment l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde. Ces maladies surviennent lorsque le cœur n'est plus suffisamment irrigué en sang. La vascularisation du cœur est assurée par les artères coronaires. La principale raison d'une sous-irrigation du cœur est l'obstruction d'une artère de la macrocirculation coronarienne. C'est pourquoi le diagnostic des maladies coronariennes, et la décision thérapeutique qui en suit, dépendent de la sévérité de cette obstruction. Or, la sévérité de l'obstruction n'informe que de l'état de la macrocirculation, et omet celle de la microcirculation. Tenir compte de l'état de la microcirculation améliorerait le diagnostic chez 30% des sujets présentant une obstruction de sévérité intermédiaire. L'état de la microcirculation coronarienne est estimé via la résistance microvasculaire coronarienne. Pour mesurer la résistance coronarienne, il est nécessaire d'évaluer la vitesse d'écoulement du sang dans l'artère. L'examen alors requis est chronophage, onéreux et peu maniable, ce qui explique qu'il ne soit pas pratiqué en routine clinique. C'est pourquoi il est nécessaire de trouver une alternative pour mesurer la résistance microvasculaire coronarienne.

Le projet COREYE, dans lequel s'inscrit cette thèse, vise à proposer une alternative de mesure de cette résistance. Pour ce faire, nous nous basons sur le lien établi entre la vascularisation du cœur et de l'œil. Ce lien est marqué par les facteurs de risque communs aux maladies cardiovasculaires et oculaires, à l'origine d'altérations des réseaux vasculaires de chacun de ces organes. La vascularisation de l'œil a en outre l'avantage d'être facilement accessible, permettant son analyse.

La vascularisation de l'œil siège principalement dans la rétine et la choriocapillaire. Ces couches, que nous regroupons sous l'appellation de « fond de l'œil », peuvent être observées par angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A). Cette modalité d'imagerie récente, non-invasive et de haute résolution, a montré son utilité dans le diagnostic des rétinopathies diabétique, radique et de la myopie, par l'analyse des altérations de la vascularisation du fond de l'œil.

Les cardiologues interventionnels et ophtalmologues investis dans le projet COREYE ont participé à la création d'une base de données unique. Elle combine les mesures de résistances microvasculaires coronariennes de patients aux images de vascularisation du fond de l'œil acquises par OCT-A. Dans cette thèse, nous voulions prédire la résistance microvasculaire coronarienne en analysant le réseau vasculaire du fond de l'œil. Il n'existe pas dans la littérature de travaux partageant cet objectif. C'est pourquoi nous avons transposé notre méthode d'analyse à la prédiction de pathologies rétinienues, en utilisant des bases de données autres que COREYE. La suite de la thèse est organisée ainsi :

- Le [chapitre I](#) précise le contexte médical de la thèse introduit précédemment. Nous y mettons en particulier l'accent sur les limites du diagnostic des maladies coronariennes et les liens entre l'œil et le cœur tels que présentés dans la littérature.
- Le [chapitre II](#) présente les différentes bases de données utilisées dans cette thèse, dont COREYE.
- Le [chapitre III](#) introduit des notions d'apprentissage automatique et profond, au cœur des analyses récentes d'images médicales.
- Le [chapitre IV](#) décrit les outils utilisés dans la littérature pour l'analyse du réseau vasculaire du fond de l'œil.
- Le [chapitre V](#) détaille notre méthode d'analyse du fond de l'œil et ses performances.
- Le [chapitre VI](#) montre les résultats de prédiction de la rétinopathie radique et de la résistance microvasculaire coronarienne.

Le contexte médical

Sommaire

1.	Les maladies coronariennes	3
1.1.	Les artères coronaires	3
1.2.	Causes des maladies coronariennes	4
1.3.	Parcours de soin des maladies coronariennes	5
1.3.1.	Diagnostic et traitement des maladies coronariennes	5
1.3.2.	Limites du diagnostic des maladies coronariennes	6
2.	La vascularisation du fond de l'œil	8
2.1.	Le fond de l'œil	8
2.2.	Visualisation du fond de l'œil	8
2.2.1.	La fondoscopie	8
2.2.2.	Tomographie en cohérence optique	9
2.2.3.	Angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A)	11
3.	Le cœur à travers l'œil	13

1. Les maladies coronariennes

1.1. Les artères coronaires

Les artères coronaires irriguent le muscle cardiaque en sang. Elles proviennent de la partie ascendante de l'aorte, et sillonnent l'épicaire, c'est-à-dire la paroi externe du muscle cardiaque, comme une couronne, d'où leur nom. Les artères coronaires se divisent en deux branches : l'artère coronaire droite et gauche. Elles vascularisent principalement l'atrium et le ventricule droits et gauches, respectivement. L'artère coronaire gauche est l'artère principale du réseau coronarien. Son tronc commun provient de l'aorte, et se divise en l'artère circonflexe et l'artère interventriculaire antérieure (IVA), sa branche principale. Elle rejoint l'artère coronaire droite au niveau de l'apex (voir [Figure 1](#)).

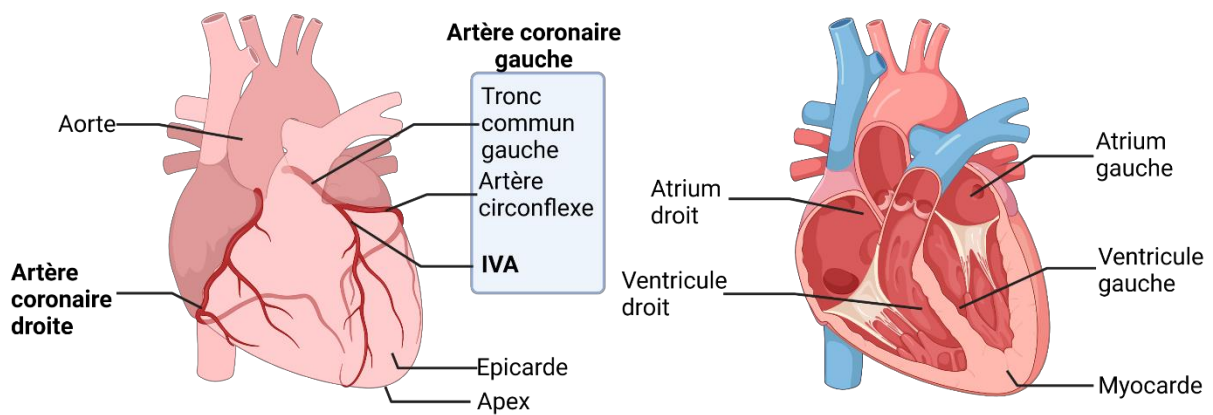


Figure 1 : Schémas simplifiés du cœur. À gauche, la macrocirculation coronarienne sur l'épicaire. À droite, la vue en coupe du cœur montre les principales cavités vascularisées par les artères coronaires. IVA : artère interventriculaire antérieure. Créée avec BioRender.com.

Ces branches épicaïriques progressent dans le myocarde, via des pré-artérioles, à travers des artérioles et des capillaires formant la microvascularisation, ou microcirculation, coronaïre. La microcirculation régule le flux sanguin en contrôlant la majorité de la résistance coronaïre [\[1\],\[2\]](#) (voir [Figure 2](#)). La résistance coronaïre décrit la facilité avec laquelle le sang circule dans le réseau coronaïre. Par exemple, lors d'un effort, la demande en oxygène augmente. Le débit sanguin doit donc augmenter par rapport à l'état basal. À cette fin, la microcirculation est dilatée, permettant au sang de circuler à débit maximal, ce qu'on appelle l'hyperhémie. À la fin de l'effort, le retour à l'état basal se fait par vasoconstriction de la microcirculation coronaïre. Les mécanismes provoquant une vasodilatation (respectivement une vasoconstriction) de la microcirculation sont une augmentation (diminution) du débit sanguin, une diminution (augmentation) de la pression, et une production accrue (décrue) de métabolites. Le débit sanguin influe sur les pré-artérioles et artérioles de plus de 100 μm , la pression sur les plus fines artérioles, et les métabolites sur les capillaires.

La fonction de régulation de la résistance coronaïre de la microcirculation complète le rôle de transport du sang géré par la macrocirculation afin d'assurer une bonne vascularisation du cœur. Un dérèglement d'une de ces fonctions peut provoquer une maladie coronaïre.

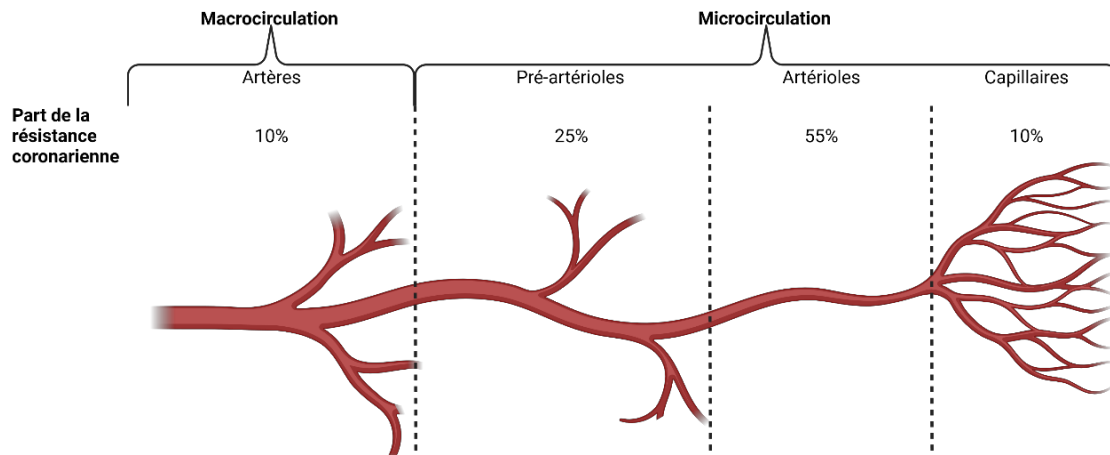


Figure 2 : Répartition de la résistance coronarienne dans le réseau coronaire. Créée avec [BioRender.com](https://www.biorender.com/).

1.2. Causes des maladies coronariennes

Les maladies coronariennes sont causées par une diminution de l'apport en sang via les artères coronaires. Cette diminution est appelée ischémie. L'ischémie coronarienne est principalement provoquée par l'athérosclérose (voir [Figure 3](#)). Cette maladie se caractérise par l'apparition de plaques entre l'intima (couche interne de l'artère) et la media (couche recouvrant l'intima). Ces plaques sont essentiellement constituées d'éléments gras, comme le cholestérol, et de lipides. Ceux-ci sont synthétisés par des cellules musculaires ayant migré de la media vers l'intima, et ainsi perdus leur fonction contractile. L'épaisseur des plaques peut aussi s'accroître par dépôt de cellules sanguines, réduisant d'autant plus le calibre des artères [\[3\]](#). Ce rétrécissement anormal est appelé une sténose. Plus la plaque est épaisse, plus la sténose est sévère, et plus la perturbation de la circulation sanguine est significative.

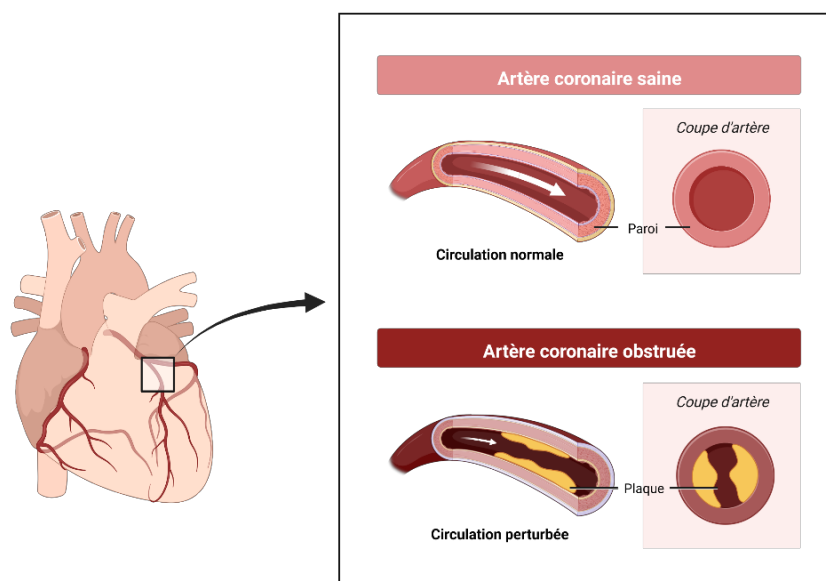


Figure 3 : Développement de maladies coronariennes par athérosclérose. Créée avec [BioRender.com](https://www.biorender.com/).

Les dysfonctionnements de la microcirculation coronarienne peuvent aussi être à l'origine d'ischémie. Ces dysfonctionnements sont causés par des altérations de la microcirculation, et ont pour effet de perturber la régulation de la résistance coronarienne. Camici *et al.* [4] ont distingué trois types d'altérations :

- Structurale, c'est-à-dire que l'intégrité des parois internes et externes est atteinte.
- Fonctionnelle, notamment au niveau de l'endothélium, dont la production de monoxyde d'azote, un métabolite vasodilatateur, est abaissée [5].
- D'origine externe : réduction du temps de perfusion diastolique et compression extramurale.

Pour une prise en charge efficace d'un patient, il est nécessaire de considérer ces deux types de dysfonctionnements dans le parcours de soin.

1.3. Parcours de soin des maladies coronariennes

1.3.1. Diagnostic et traitement des maladies coronariennes

Nous présentons ici le parcours de soin tel que recommandé par la société européenne de cardiologie [6]. Il commence d'abord par une évaluation du risque de maladie coronarienne. Ce risque est estimé à partir du profil du patient et de ses symptômes (fatigue, douleur thoracique, battements rapides du cœur). Si le risque est faible, l'origine des symptômes est autre. Si le risque est modéré, des examens complémentaires, comme un test d'effort ou un test sanguin, permettent de préciser l'état du patient. Si le risque est élevé, une coronarographie est nécessaire pour confirmer la première évaluation.

La coronarographie est l'examen final du parcours de diagnostic du patient. Cet examen permet de visualiser directement les artères coronaires épicaudiques, après injection d'un produit de contraste. À travers cet examen, le cardiologue interventionnel apprécie directement la morphologie de la sténose. Si la sténose est sévère, le cardiologue interventionnel aura recours à l'angioplastie, que nous présentons plus bas, pour soulager le patient. Afin de confirmer cette évaluation qualitative, il est de plus en plus répandu de mesurer la FFR (*Fractional Flow Reserve*) pendant la coronarographie. La FFR est une métrique, sans unité, évaluant la chute de pression provoquée par une sténose. Elle se mesure, en hyperhémie (afflux sanguin maximal), en insérant un cathéter dans l'artère coronaire, guidant des capteurs de pression mesurant la pression aortique et distale, par rapport à la sténose (voir Figure 4). La FFR est égale au rapport de ces deux pressions. Elle est comprise entre 0 (sévérité maximale de la sténose, artère totalement obstruée) et 1 (pas de sténose). Une FFR inférieure à 0.75 — 0.8 indique que la sténose est suffisamment sévère pour qu'elle nécessite d'être traitée.

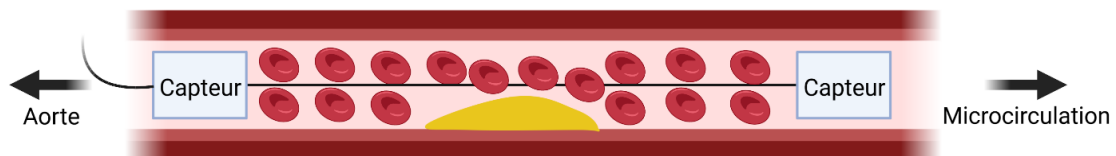


Figure 4 : Principe de mesure de la FFR. Créée avec BioRender.com.

Le traitement privilégié des maladies coronariennes est l'angioplastie [7]. L'angioplastie est une intervention permettant de rétablir le calibre de l'artère coronaire au niveau de la sténose (voir Figure 5). Pour ce faire, le cardiologue interventionnel introduit un cathéter jusqu'à la région endommagée de l'artère coronaire, visualisée par radiographie. Le cathéter est constitué d'un ballon et d'un tube métallique appelé stent. Ce ballon est gonflé afin de pousser les parois de l'artère et d'en augmenter le diamètre. Le stent permet de maintenir ce diamètre et minimise donc le risque de resténose à court terme.

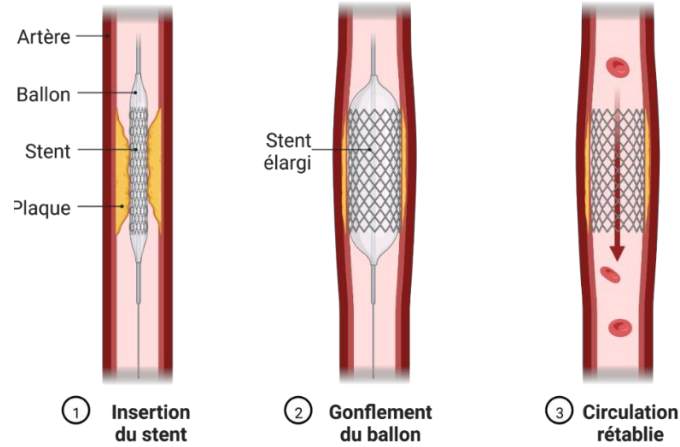


Figure 5 : Principe de l'angioplastie. Créée avec BioRender.com.

1.3.2. Limites du diagnostic des maladies coronariennes

Le diagnostic présenté est celui utilisé en routine clinique et a démontré son efficacité dans la majorité des cas. Il n'est toutefois pas infaillible. Notamment, le cardiologue ne s'intéresse qu'aux maladies coronariennes provoquées par une sténose épicaudique. Pourtant, d'autres phénomènes peuvent être à l'origine de maladies coronariennes, en particulier les dysfonctionnements de la microcirculation coronarienne. Ceci est mis en évidence par les discordances entre l'analyse de la FFR et de la réserve coronarienne (CFR) [8]–[10]. La CFR est le rapport entre les flux coronariens en hyperhémie et à l'état basal. Une CFR inférieure à 2 indique que le patient est malade. Toutefois, une CFR inférieure à 2 ne signifie pas nécessairement que la FFR est inférieure à 0.8, et réciproquement. Ces discordances sont particulièrement observées en présence d'une sténose intermédiaire, chez près de 30 % des cas [8]. Or, le flux à l'hyperhémie dépend de la sténose, mais aussi de la vasodilatation induite par la microcirculation, donc de la résistance coronarienne. En réécrivant la CFR en fonction de la FFR et de la résistance coronarienne, Garcia *et al.* ont formalisé cette interdépendance [10] :

$$CFR = 1 + FFR \left(\frac{BMR}{HMR} - 1 \right) \quad (1)$$

Dans cette expression, *BMR* (*basal microvascular resistance*) et *HMR* (*hyperemic microvascular resistance*) sont respectivement les résistances microvasculaires à l'état basal et en hyperhémie. Ainsi, la résistance microvasculaire coronarienne permet de préciser l'information apportée la FFR, et sa mesure est justifiée dans le diagnostic des maladies coronariennes.

La résistance microvasculaire coronarienne est définie de façon analogue à la résistance en électricité, où la loi d'Ohm établit que la résistance R est égale au rapport entre la différence de potentiel à ses bornes ΔV et le débit des charges, soit l'intensité du courant I la traversant :

$$R = \frac{\Delta V}{I} \quad (2)$$

En mécanique des fluides, la différence de potentiels s'apparente à une différence de pressions, et le débit des charges devient le débit d'écoulement du fluide Q :

$$R = \frac{\Delta P}{Q} \quad (3)$$

Dans l'artère coronaire, la différence de pression considérée est celle entre la macrocirculation, définie comme la pression distale $P_{distale}$, c'est-à-dire en aval de la sténose, et la microcirculation P_μ :

$$\Delta P = P_{distale} - P_\mu \quad (4)$$

Or, on a $P_{distale} \gg P_\mu$. La résistance microvasculaire coronarienne s'approxime alors à :

$$R \approx \frac{P_{distale}}{Q} \quad (5)$$

Il est aussi possible de simplifier cette expression en ne considérant que la vitesse d'écoulement $v_{distale}$ plutôt que le débit, qui dépend aussi de la section des vaisseaux. On en déduit les expressions de la *BMR* et de la *HMR*:

$$BMR = \frac{P_{distale}}{v_{distale}} \Bigg|_{\text{basal}} \quad (6)$$

$$HMR = \frac{P_{distale}}{v_{distale}} \Bigg|_{\text{hyperhémie}} \quad (7)$$

Comme pour la FFR, la pression pourra être mesurée en insérant un guide de pression dans l'artère, en aval de la sténose. La vitesse pourra être estimée en insérant une sonde Doppler. Un exemple de dispositif combinant ces deux sondes est le ComboWire connecté au ComboMap (Philips Volcano). Une telle sonde est cependant onéreuse et peu maniable, donc inutilisable en routine clinique.

L'absence de la résistance microvasculaire coronarienne est une limite majeure du diagnostic des maladies coronariennes. Cette métrique permet de décrire de façon plus précise l'état d'un patient, en particulier lorsque la sévérité de la sténose, estimée par la FFR, est intermédiaire. L'inclure au processus de diagnostic permettra de construire un parcours de soin plus adapté à l'état réel du patient. Il est donc nécessaire de mesurer différemment cette résistance. C'est l'objectif du projet COREYE, qui s'appuie sur le lien entre le cœur et la vascularisation du fond de l'œil pour mesurer la résistance microvasculaire coronarienne. Nous décrivons dans un premier temps la vascularisation de l'œil avant de présenter les liens établis dans la littérature entre l'œil et le cœur.

2. La vascularisation du fond de l'œil

2.1. Le fond de l'œil

Nous dénommons « fond de l'œil » l'ensemble formé par la rétine et la choroïde. Ces deux couches, qui tapissent la paroi interne du globe oculaire, sont liées. En effet, la choroïde est responsable de la vascularisation des photorécepteurs dans la rétine [11]. C'est en particulier la choriocapillaire, la sous-couche des capillaires dans la choroïde, qui assure ce rôle. La rétine est aussi stratifiée en plusieurs sous-couches, conventionnellement appelées rétine superficielle, rétine profonde et rétine avasculaire. Bien que n'étant pas officielle [12], cette nomenclature est régulièrement reprise dans littérature. La vascularisation de la rétine superficielle est la plus riche et se compose de vaisseaux de tout calibre. Celle de la rétine profonde est plus rare et formée essentiellement de capillaires. Enfin, et comme son nom l'indique, la rétine avasculaire n'est pas perfusée. La raréfaction de la vascularisation en profondeur de la rétine contraste avec la forte densité de perfusion de la choriocapillaire, créant un gradient d'oxygène nécessaire pour sa diffusion passive jusqu'à la rétine [11]. Les sous-couches rétinienne et la choriocapillaire sont illustrées Figure 6.

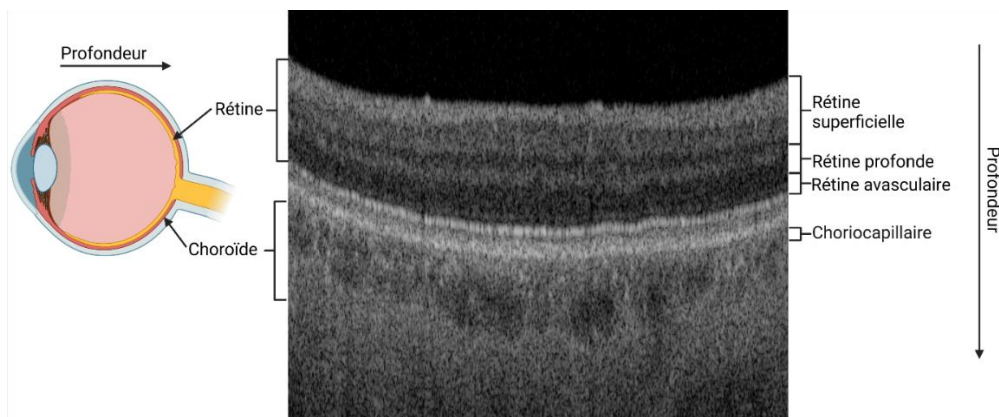


Figure 6 : A gauche, localisation de la rétine (jaune) et de la choroïde (orange) dans l'œil. A droite, le détail de chacune de ces couches à partir d'une vue en coupe obtenue par tomographie en cohérence optique.

Le fond de l'œil est directement visible à travers le cristallin et l'œil est un organe superficiel, ce qui en fait un organe approprié pour la visualisation des vaisseaux. L'angiographie du fond de l'œil est ainsi régulièrement réalisée en routine clinique. Nous présentons par la suite les méthodes usuelles de visualisation du fond de l'œil.

2.2. Visualisation du fond de l'œil

2.2.1. La fondoscopie

La fondoscopie, ou examen du fond d'œil, est l'examen le plus répandu chez les ophtalmologues. Elle consiste à prendre une photographie de la rétine, une rétinophotographie, en envoyant un faisceau lumineux à travers la cornée, le cristallin et le corps vitré, qui sont transparents. L'ophtalmologue observe

la région de la rétine reflétant la lumière parallèlement à l'axe optique. Pour augmenter la taille du champ de vue, il est possible d'intercaler une lentille convergente entre l'œil et l'observateur afin de rediriger les faisceaux vers l'observateur. [\[13\]](#).

La rétinophotographie fait apparaître le tissu superficiel rétinien en nuances de rose ou de jaune en fond d'image. On y voit une large tache blanche de laquelle émergent de larges artères et veines, appelée la papille optique. Ces vaisseaux forment un arbre vasculaire sur le tissu, dont les veines sont plus larges et plus sombres que les artères. Les vaisseaux se raréfient en se rapprochant de la macula, une région circulaire dont le centre, la fovéa, est fortement concentrée en cônes, lui donnant un aspect sombre. Les rétinophotographies sont généralement centrées sur la macula (voir [Figure 10](#)).

L'examen du fond d'œil sert au diagnostic de pathologies telles que la rétinopathie diabétique, les glaucomes, ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Ces diagnostics se basent sur la présence d'une variété de lésions visibles sur le tissu rétinien, ou à partir de caractéristiques du réseau vasculaire. La rétinophotographie ne montre cependant que les vaisseaux de calibres moyens et élevés, et uniquement superficiels à la rétine.

2.2.2. Tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique est une modalité d'imagerie optique permettant de visualiser les structures tissulaires de faible profondeur à haute résolution. La tomographie en cohérence optique était d'abord réalisée dans le domaine temporel (TD-OCT). Cette modalité d'imagerie est similaire à l'interféromètre de Michelson. Son fonctionnement se base sur une source lumineuse faiblement cohérente temporellement (voir [Figure 7](#)). Les fronts d'onde d'une telle source ne sont identiques que sur un court laps de temps. Ainsi, un front d'onde ne pourra interférer constructivement qu'avec lui-même.

Cette source lumineuse est séparée en deux faisceaux. Un premier est dévié vers un miroir de référence, le second vers l'œil. Le faisceau dévié vers le miroir est parfaitement réfléchi, et fait office de faisceau de référence. Celui dévié vers l'œil traversera les différentes couches de la rétine et de la choroïde avant d'être réfléchi. Ces deux faisceaux réfléchis se combinent pour former une figure d'interférence captée par un photodétecteur. Ces interférences sont constructives si les faisceaux sont en phase, destructives si les faisceaux sont en opposition de phase, et autre dans les autres cas. La faible cohérence du laser assure d'obtenir des interférences constructives uniquement si le chemin parcouru par les deux faisceaux est le même. Ainsi, si le chemin optique du faisceau de référence est de longueur z , seuls les rayons ayant parcouru cette même longueur z , c'est-à-dire à une profondeur donnée dans la rétine ou la choroïde, interféreront constructivement avec le faisceau de référence. Le maximum d'amplitude du signal capté par le photodétecteur correspond donc à une profondeur particulière de la rétine ou de la choroïde, fixée par la position du miroir de référence. Il est alors possible d'obtenir un signal associé à chaque couche de la rétine et de la choroïde en avançant et en reculant le miroir de référence. Prendre l'enveloppe de ce signal permet de n'observer que les maximums locaux et ainsi obtenir un profil de profondeur appelé A-scan (voir [Figure 7](#)). L'amplitude de ces maximums locaux dépend des propriétés réfractrices de chaque couche. Pivoter le séparateur permet de scanner latéralement l'œil et ainsi de produire plusieurs A-scans. L'ensemble de ces A-scans forment une image en coupe appelée B-scan. Combiner Les B-scans par un autre scan latéral permet de visualiser en volume les différentes couches de la rétine et de la choroïde. En prenant l'intensité moyenne ou maximale de ce volume sur une certaine

profondeur, comme sur l'entièreté de la rétine, il est possible d'avoir une représentation 2D de cette couche, appelée image *en-face* (voir [Figure 8](#)).

Une limite majeure du TD-OCT est la vitesse d'acquisition des images. Elle est fortement ralentie par la vitesse de formation des A-scans, directement liée à la vitesse de déplacement du miroir : seulement 400 A-scans sont produits par seconde. Afin de remédier à ce problème de vitesse, l'OCT a évolué pour fonctionner en domaine spectral (SD-OCT, voir [Figure 7](#)). En SD-OCT, le miroir est statique, et le faisceau recombinaison passe par un réseau de diffraction afin d'en décomposer le spectre qui est capté par une caméra haute vitesse. La transformée de Fourier inverse de ce spectre donne directement l'A-scan. En SD-OCT, seuls les scans latéraux sont nécessaires, augmentant drastiquement la fréquence d'acquisition des images.

Le SD-OCT a lui-même évolué vers une dernière génération d'OCT à balayage de source (SS-OCT, voir [Figure 7](#)). En SS-OCT, la source lumineuse à large bande est remplacée par une source balayant rapidement sa bande de fréquence en de fines bandes. Chaque figure d'interférence n'est la contribution que d'une longueur d'onde, il est donc possible de revenir au photodétecteur. Ce système permet d'augmenter la fréquence d'acquisition des A-scans. Le SS-OCT Plex Elite réalise par exemple 100 000 A-scans par seconde. Pour compléter cette présentation du principe de l'OCT, le lecteur intéressé pourra se référer à [\[14\]](#), [\[15\]](#), dont sont issues ces explications.

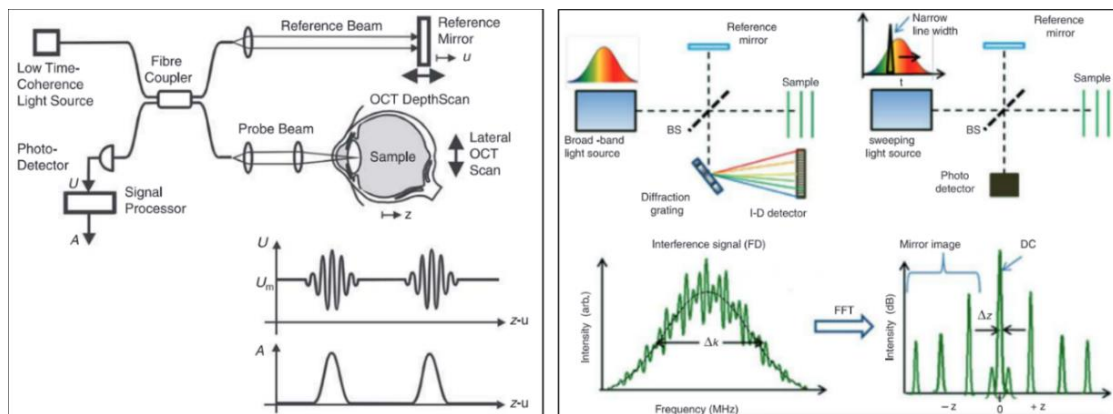


Figure 7 : Principe de l'OCT. À gauche, en domaine temporel. À droite, en domaine spectral. Deux schémas de principe pour le domaine spectral : à gauche le principe de base (SD-OCT), à droite à balayage de source (SS-OCT). Pour chaque méthode, les courbes présentent la formation d'A-scans.

Tirée de Aumann *et al.* [\[14\]](#)

L'OCT produit des images de la structure du fond de l'œil. Si l'on peut distinguer des vaisseaux dans les images *en faces*, il ne s'agit pas d'une méthode d'angiographie et n'est donc pas adaptée à l'analyse du réseau vasculaire. Néanmoins, les progrès en terme de vitesse d'acquisition ont facilité le développement de l'angiographie par OCT.

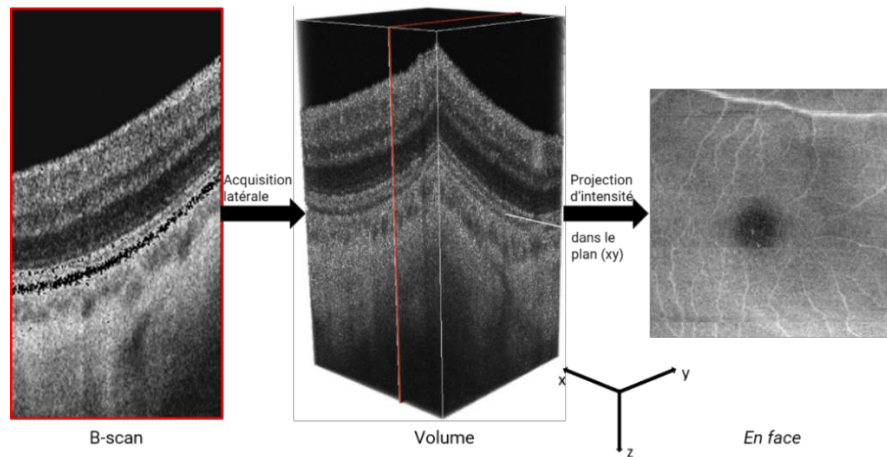


Figure 8 : Différentes images obtenues par OCT. L'image *en face* est une projection sur les couches rétinienne.

2.2.3. Angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A)

L'OCT-A est une modalité d'imagerie de la perfusion sanguine dans les tissus se basant sur l'OCT. Son principe est similaire à l'échographie Doppler en imagerie ultrasonore. Dans un premier temps, plusieurs B-scans sont acquis successivement à une même position. Entre ces B-scans successifs, le tissu reste statique contrairement à la circulation sanguine : les différences observées entre scans sont donc liées au flux sanguin. Cette première étape montre d'ailleurs la nécessité d'avoir une vitesse de formation d'images élevée. Décorrélérer ces scans, c'est-à-dire évaluer cette différence (via l'amplitude du signal OCT-A, sa phase, ou les deux), permet ainsi de ne conserver que le signal issu de l'écoulement du sang (voir Figure 9). Ce signal est ensuite seuillé pour minimiser le bruit des mouvements infimes du tissu. Il est enfin normalisé et log-compressé pour faire apparaître en niveau de gris les zones de perfusion. Un pixel nul signifie qu'il n'y a pas de perfusion à cette position [16].

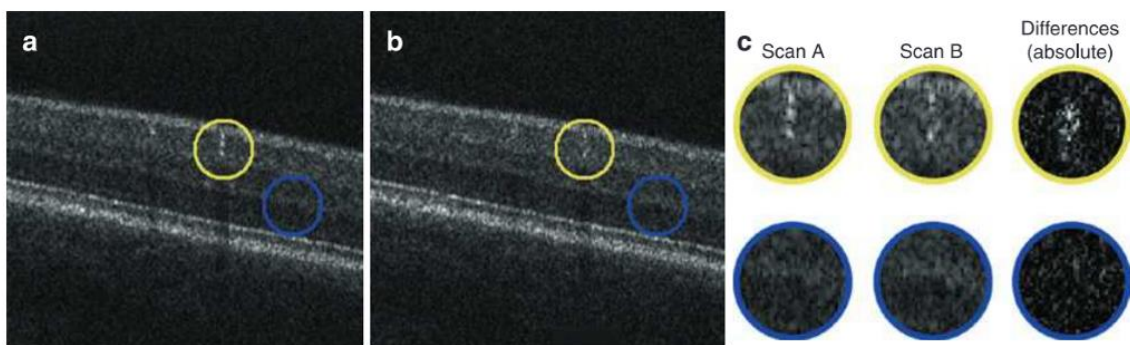


Figure 9 : Principe de l'angiographie par tomographie en cohérence optique (OCT-A). a) et b) : B-scans acquis à deux instants différents ; c) différences entre B-scans, dues à la circulation sanguine. La différence est plus franche au niveau de la rétine superficielle (cercle jaune), que dans la rétine profonde (cercle bleu), moins perfusé. Tirée de [17].

Généralement, ce sont les images *en-faces* qui sont analysées en OCT-A, ce qui permet de faire apparaître la vascularisation d'une couche. Nous voyons Figure 10 un contraste plus élevé des vaisseaux

rétiniens dans des images d'OCT-A qu'OCT. Les images d'OCT-A montre également de plus fins vaisseaux, des capillaires, que les rétinothographies.

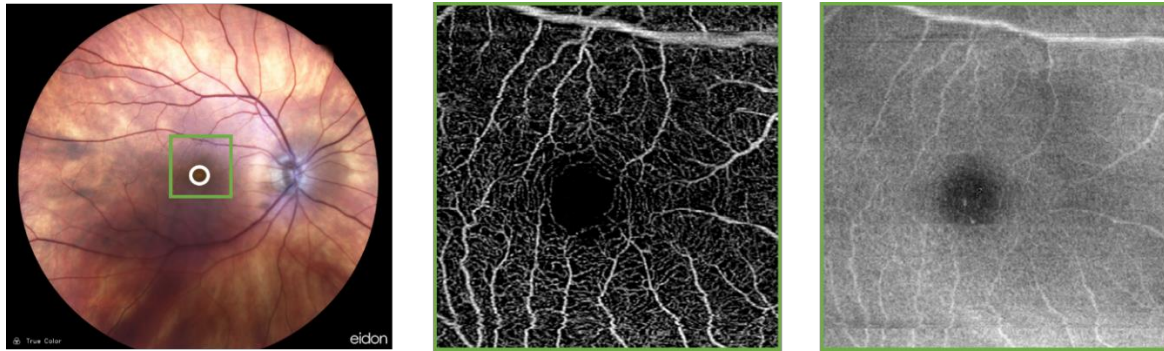


Figure 10 : Visualisation d'une même rétine par examen du fond d'œil (gauche), OCT-A (centre), et OCT (droite). Les *en faces* d'OCT et OCT-A sont zoomées sur la fovéa (cercle blanc).

L'OCT-A repose donc sur l'immobilité de tout autre élément que la perfusion sanguine. Toutefois, le flux sanguin n'est pas la seule source de mouvement entre B-scans. Si les mouvements intrinsèques, minimes, de l'œil sont minimisés lors du seuillage du signal OCT-A, ceux liés à l'agitation du patient sont à l'origine d'artefacts de mouvement. Notamment, les mouvements dans le plan axial font apparaître de longues lignes où les vaisseaux sont discontinus. Ces artefacts sont d'autant plus présents que la région analysée est grande. C'est une raison pour laquelle des champs de vue de 3 mm × 3 mm sont généralement privilégiés pour l'analyse (voir [Figure 11](#)).

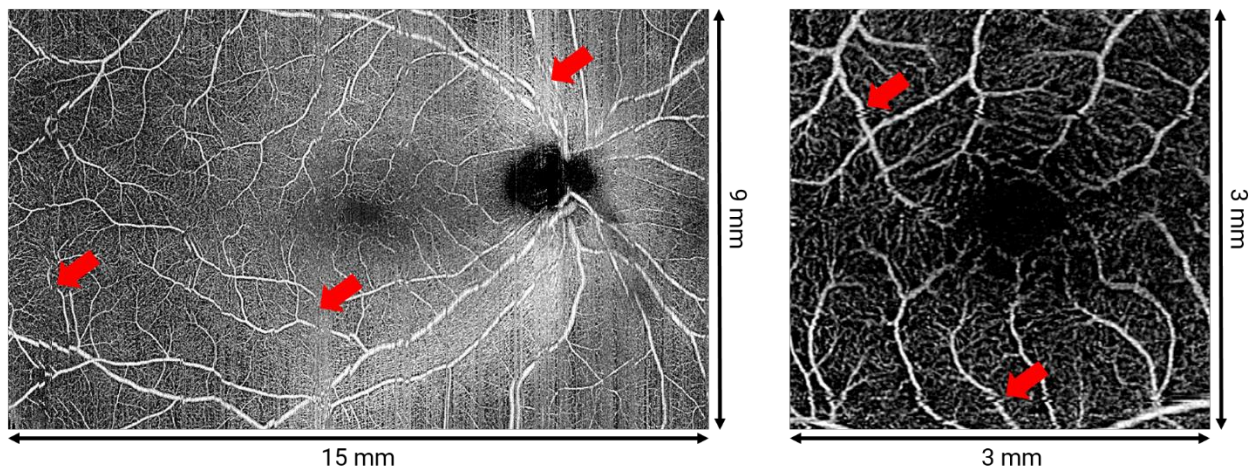


Figure 11 : Artefacts de mouvement sur une image *en face* de la rétine à champ large (gauche) et à champ réduit (droite) d'un même œil. Les flèches rouges indiquent quelques artefacts. L'image à champ large est considérablement plus altérée par ces artefacts.

Un autre type d'artefact récurrent est l'artefact de projection. L'image gauche de la [Figure 12](#), tirée de Spaide *et al.* [16] permet d'illustrer cet artefact. Cette image montre différentes étapes d'une expérience consistant à éclairer de l'eau s'écoulant dans un bac transparent (images A à C). Comme le bac est transparent, l'ombre de l'eau se projette sur la table. L'eau étant en mouvement, son ombre l'est également. En décorréant les images A, B et C, on obtient l'image D, où en noir sont les objets statiques, et en blanc les objets en mouvement. L'eau est correctement identifiée en mouvement dans le

bac, mais la table sous le bac l'est également. Cette erreur est due à la projection de l'ombre de l'eau, qui était aussi en mouvement. Ce phénomène se transpose aux couches les couches profondes de l'œil, comme la choriocapillaire. Le sang étant en mouvement dans la rétine, son ombre, provenant de son illumination par la source lumineuse, l'est aussi. Cette ombre se superpose dans les couches inférieures à leur propre flux et surestime certaines zones de perfusion, voire cache les zones de non-perfusion (voir [Figure 12](#)).

L'OCT-A tire profit de la technologie OCT : elle est de haute résolution, ce qui permet de visualiser les plus fins vaisseaux, et donne une analyse en profondeur du fond de l'œil, contrairement à la fondoscopie ne montrant que les vaisseaux les plus superficiels de la rétine. L'OCT-A est en revanche beaucoup plus récente que l'examen du fond d'œil, c'est pourquoi les anomalies du réseau vasculaire sont très largement évaluées dans des rétinothographies, y compris pour les corrélérer à la situation cardiovasculaire.

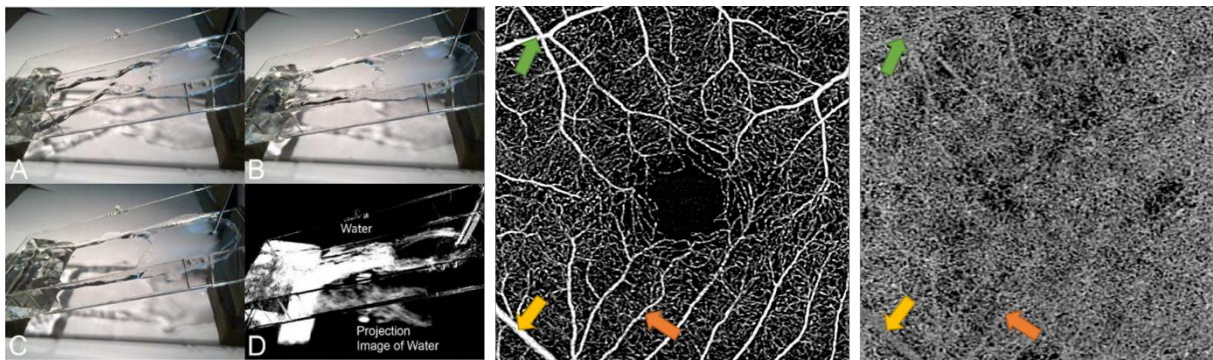


Figure 12 : À gauche, la décorrélation des images A, B et C montre l'eau en mouvement et son ombre sur la table (image D), illustrant les artefacts de projection (tirée de [16]). À droite, leur manifestation dans l'image en-face de la choriocapillaire (extrême droite) du fait de la perfusion rétinienne.

3. Le cœur à travers l'œil

Cette partie vise à répertorier les travaux faisant état des liens entre le cœur et l'œil. Les premières corrélations publiées entre ces deux organes remontent au début du XXème siècle. Ruedemann *et al.* relevaient en 1933 que la vitesse d'écoulement du sang dans les capillaires de la conjonctive, qui tapisse l'intérieur de la paupière, était plus élevée chez les patients hypertendus [18]. En 1953, Scheie *et al.* listaient différents changements liés à l'hypertension observables dans les artérioles rétinienne : rétrécissement, diamètre irrégulier, hémorragies, exsudats (fuite inflammatoire de fluide issue des vaisseaux), œdèmes, voire une artérioloscélrose (athérosclérose des artérioles) [19].

Dans ces articles, les auteurs se basaient uniquement sur l'observation de fonds d'œil pour étayer leur propos. Michelson *et al.*, en 1979, étaient les premiers à quantifier ces changements. Dans cette étude, un ophtalmologiste évaluait chez 70 patients 1) le changement du réflexe lumineux artériolaire, 2) la tortuosité des vaisseaux, 3) le calibre artériolaire, et 4) les anomalies aux croisements artères/veines, à partir de fonds d'œil. Ces patients avaient préalablement subi une coronarographie afin d'évaluer la sévérité de la sténose, mesurée comme un pourcentage d'obstruction. 98 % des patients ayant une maladie coronarienne présentaient un changement de réflexe lumineux anormal, contre 35 % des patients

sains. La cohorte utilisée était toutefois de taille réduite, et les résultats n’avaient pas été validés statistiquement [20]. Pour ces raisons, les analyses menées par Wong *et al.* en 2003 sont plus robustes [21]. Une cohorte de 9 648 patients sains a passé pendant six ans un examen du fond d’œil. Dans les rétinophotographies, ils mesuraient le ratio de diamètre artériole/veinule (AVR), ainsi que d’évaluer la présence d’hémorragie, de microanévrismes et d’exsudats caractérisant une rétinopathie. L’objectif était d’évaluer la corrélation entre ces paramètres et l’incidence a posteriori de maladies coronariennes. 271 personnes, dont 84 femmes, ont présenté une maladie coronarienne. Une AVR décroissante était associée à une augmentation du risque de maladies coronariennes chez les femmes, indépendamment de facteurs de risques, mais aucune tendance n’a pu être relevée chez les hommes.

Ces travaux montrant le lien entre l’hypertension et le réseau vasculaire rétinien et l’avènement de l’apprentissage profond ont motivé la prédiction de facteurs de risque à partir d’images du fond de l’œil. En 2018, le réseau de neurones entraîné par Poplin *et al.* sur de larges bases de données publiques (UK Biobank : 60 127 images, EyePACS : 237 233 images) était particulièrement efficace pour prédire l’âge et dans une moindre mesure la tension artérielle systolique, sans être influencé par une rétinopathie diabétique. Enfin, l’analyse des cartes d’attention a montré que la prédiction se basait bien sur le réseau vasculaire rétinien [22]. Cette analyse n’explicitait cependant pas quelles caractéristiques du réseau vasculaire étaient utilisées. Ceci a motivé Cheung *et al.* en 2021 à prédire ces facteurs de risque à partir du calibre des vaisseaux rétiens, évalué par un réseau de neurones, dans une variété de bases de données réunissant au total 70 000 images du fond d’œil [23].

Ces travaux ont contribué à mettre en évidence le lien entre les vaisseaux rétiens et les maladies cardiovasculaires. Au-delà des facteurs de risques, d’autres études visaient à prédire directement le risque de maladies cardiovasculaires en substituant les méthodes classiques de cardiologie à une analyse du réseau vasculaire du fond de l’œil. Additionnellement à l’estimation de facteurs de risques, Poplin *et al.* ont prédit les événements de maladies cardiovasculaires sur cinq ans [22]. En 2021, Rim *et al.* ont divisé le risque de maladies cardiovasculaires en trois catégories en prédisant le score calcique (CAC) [24]. Le CAC indique la présence ou non de calcium dans l’artère coronaire et est un marqueur d’athérosclérose, habituellement évalué par CT-scan. Des bases de données plus réduites ont justifié l’utilisation de modèles basés sur des descripteurs explicites de la vascularisation rétinienne. Ces modèles permettaient aussi de prédire correctement différents scores de risque de maladie cardiovasculaire [25], [26].

De tels scores ne permettent pas encore d’établir un diagnostic. Ils doivent être adjoints de marqueurs anatomiques. Diaz-Pinto *et al.* ont estimé la masse et le volume d’éjection du ventricule gauche. Pour ce faire, des images d’IRM du ventricule étaient reconstruites à partir de rétinophotographies [27]. La masse et le volume d’éjection mesurés à partir de ces images reconstruites étaient concordants avec les images d’IRM originelles, et permettaient d’évaluer correctement le risque de maladies cardiovasculaires, en complément de données démographiques de patients. Cette étude renforce l’hypothèse qu’il est possible d’estimer des paramètres cardiovasculaires à partir du réseau vasculaire du fond de l’œil.

Ces travaux mettent bien en évidence la capacité du réseau vasculaire du fond de l’œil à décrire l’état cardiovasculaire d’un patient. Toutefois, seul le réseau vasculaire rétinien imagé par fondoscopie était analysé. De plus, ces prédictions sont redondantes avec le processus de diagnostic classique. Bien qu’une IRM ou une coronarographie soient de plus lourdes opérations qu’un examen du fond d’œil, elles restent applicables lors d’un processus de diagnostic, qui permettent généralement de prendre une décision thérapeutique adaptée au patient.

Un défaut majeur de ce processus est l'absence de prise en compte de l'état de la microcirculation coronarienne. Mesurer la résistance coronarienne permettrait de remédier à ce problème, mais intégrer cette étape est pour l'instant inenvisageable en routine clinique, ce qui est l'objectif du projet COREYE. Cette revue de littérature montre aussi que la tâche de prédiction de la résistance coronarienne n'a pas été abordée, limitant les points de comparaison de notre méthode. C'est pourquoi nous avons travaillé sur d'autres bases de données que COREYE. Nous décrivons les bases de données utilisées dans cette thèse dans le prochain chapitre.

Bases de données de travail

Sommaire

1.	Introduction	17
2.	Présentation de la base de données COREYE.....	17
2.1.	Protocole d'intégration des patients – cardiologie interventionnelle	17
1.1.	Protocole d'intégration des patients – ophtalmologie.....	17
2.	Présentation de la base de données de rétinopathie radique	19
2.1.	Description de la rétinopathie radique.....	19
2.2.	Construction de la base de données	20
3.	Présentation de la base de données FAZID	21
4.	Discussion sur le choix des bases de données.....	21
5.	Description qualitative des pathologies.....	22
6.	Méthodologie globale de prédiction de la résistance coronarienne.....	24
7.	Conclusion.....	24

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons les trois bases de données utilisées dans cette thèse : COREYE, RR et FAZID. Seule COREYE inclut des patients dont la résistance coronarienne a été mesurée. En l'absence de bases de données publiques similaires à COREYE, nous évaluons notre méthodologie sur des bases de données de patients atteints de pathologies rétinienues : la rétinopathie radique, la rétinopathie diabétique et la myopie. Pour chaque base de données, nous développons les critères d'inclusion des patients, et nous expliquons notre choix de travailler dessus.

2. Présentation de la base de données COREYE

Les patients de la cohorte COREYE passent deux examens cliniques, relatifs à la cardiologie interventionnelle et à l'ophtalmologie. Nous distinguons ces deux phases pour présenter le processus d'inclusion des patients.

2.1. Protocole d'intégration des patients – cardiologie interventionnelle

La base de données COREYE inclut des patients majeurs dont la coronarographie, dernière étape du parcours de diagnostic coronarien, a révélé une sténose de l'IVA (artère interventriculaire antérieure) gauche supérieure à 50%. Ces patients sont candidats à une mesure des résistances coronariennes. Ces mesures sont acquises grâce au ComboWire (Philips Volcano), un guide rigide et très fin (0,36 mm de diamètre) branché au système ComboMap. Ce système affiche les courbes de pression et de flux Doppler dans l'IVA (voir [Figure 13](#)). Le système utilise ces courbes pour mesurer la BMR (*basal microvascular resistance*), la HMR (*hyperemic microvascular resistance*) et la CFR (*coronary flow reserve*). L'hyperémie nécessaire aux mesures de HMR et CFR était induite par injection de krenosin. Ces mesures étaient moyennées à partir de deux à quatre acquisitions pour minimiser les effets dus aux fortes variations de pression. Jusqu'ici, 84 patients ont pu passer cette phase de l'intégration de la cohorte.

1.1. Protocole d'intégration des patients – ophtalmologie

Un patient ayant subi l'examen cardiologique devait ensuite passer un examen ophtalmologique. Cet examen consistait en un OCT-A (angiographie par tomographie en cohérence optique), dont le principe a été présenté Chapitre I, [section 2.3.3](#). Le dispositif d'OCT utilisé était le Plex Elite 9000 (Zeiss). Il s'agit d'un SS-OCT (*swept-source OCT*), de longueur d'onde centrale 1080 nm, adapté à la visualisation de la choroïde. Les deux yeux étaient observés, et les images *en face* de la rétine superficielle et de la choriocapillaire étaient récupérées. La rétine superficielle est imagée sur une région de 3 mm × 3 mm incluant la zone avasculaire centrale (ZAC), une région non-perfusée de la rétine.

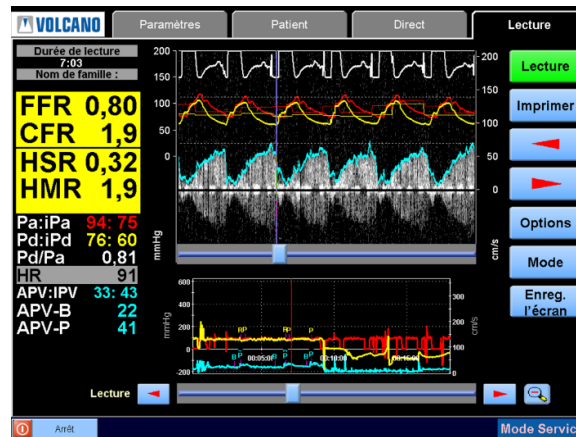


Figure 13 : Ecran du ComboMap. En rouge et jaune, les courbes de pression aortique et distale. En bleu, la courbe de vitesse (enveloppe du signal Doppler). Sur le graphe en bas, B désigne l'état basal, et P l'instant d'injection de krenosin (hyperémie).

La choriocapillaire est imagée sur cette même région, sous la ZAC, sur une profondeur allant de la membrane de Bruch à 20 μm en dessous. Les images ainsi produites sont en niveau de gris, de taille 1024 pixels $\times$ 1024 pixels (voir [Figure 14](#)).

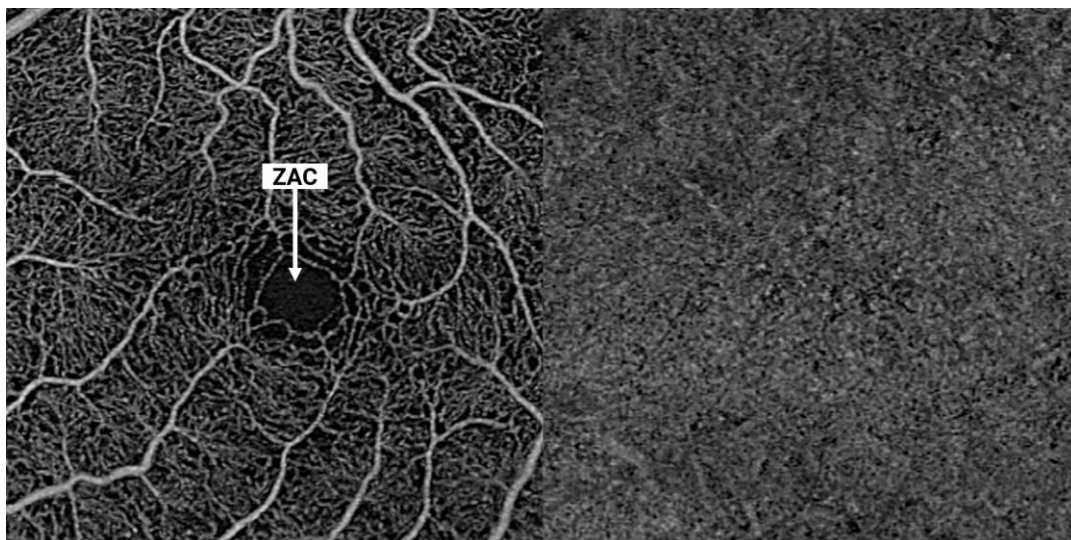


Figure 14 : Images issues de l'examen OCT-A. Gauche : rétine superficielle ; ZAC : zone avasculaire centrale. Droite : choriocapillaire

Pour chaque couche, 168 images auraient dû être récupérées. Ce chiffre n'est pas atteint pour plusieurs raisons :

- Quinze patients ayant passés l'examen cardiologique n'ont pas passé l'examen ophtalmologique, pour diverses raisons (refus, maladie, raisons personnelles).
- Pour six patients, seul un œil sur deux a été imagé.
- Pour huit patients, la rétine superficielle d'un œil était trop fortement bruitée, du fait d'artefacts de mouvement, pour en permettre l'analyse. L'œil entier n'était alors pas inclus dans la base de donnée finale.

Au total, la cohorte COREYE inclut 67 patients. La base de données est constituée de 124 yeux, imagés au niveau de la rétine superficielle et de la choriocapillaire par OCT-A. Chaque œil est associé à une valeur de BMR, HMR et CFR. Si les deux yeux d'un patient sont présents dans la base, la même valeur de BMR, HMR et CFR leur est assignée. La procédure de formation de la base de données COREYE est récapitulée [Figure 15](#).

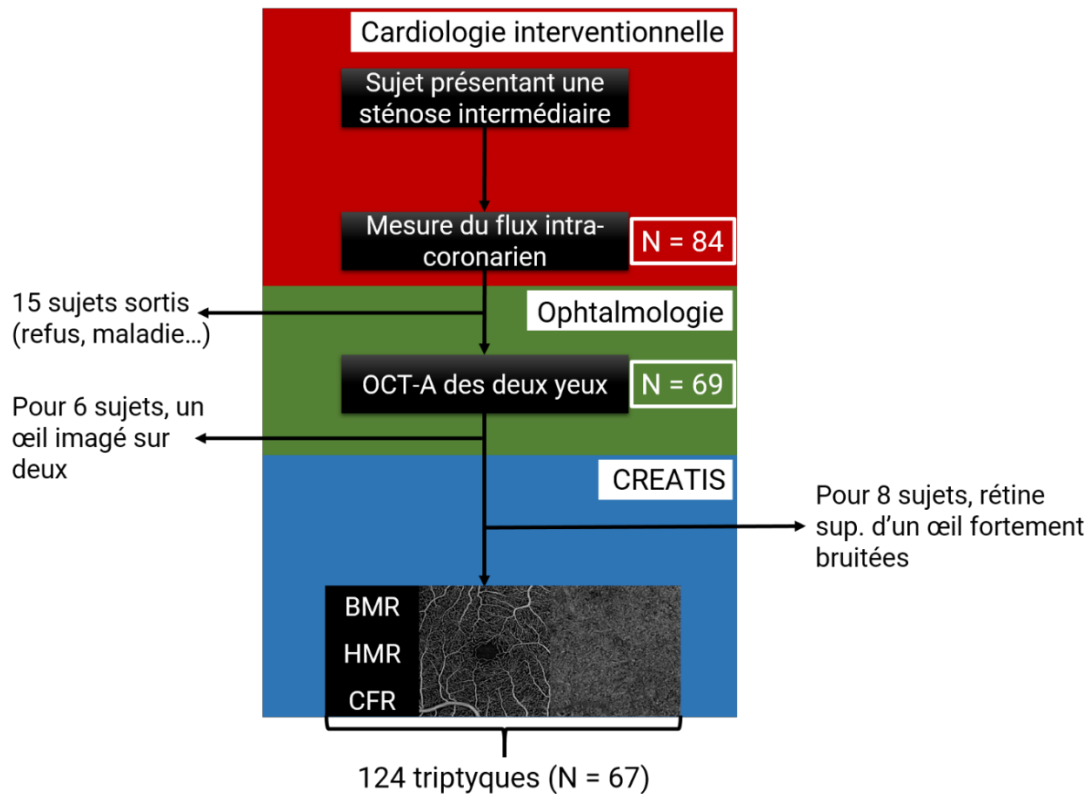


Figure 15 : Création de la base de données COREYE. « N » désigne le nombre de sujets.

Initialement, COREYE devait intégrer 200 sujets. La crise sanitaire n'a pas permis d'atteindre cet objectif. La base de données n'étant pas assez large pour une estimation précise de la résistance coronarienne, nous l'avons simplifié en considérant un problème de classification binaire de la BMR, HMR et CFR.

2. Présentation de la base de données de rétinopathie radique

2.1. Description de la rétinopathie radique

La rétinopathie radique (RR) est une pathologie consécutive au traitement par radiation de tumeurs oculaires. Brown *et al.* [28] observaient le développement de plusieurs anomalies avec cette pathologie : la présence d'exsudats, d'hémorragies, des altérations de l'épithélium rétinien, gonflement de la tête du nerf optique, et une atrophie des cellules de vision. L'analyse d'images de la rétine par angiographie par injection de fluorescéine a en outre mis en évidence des changements au niveau du réseau vasculaire, dont les artères devenaient plus étroites. Aussi, les capillaires, dont la densité de

perfusion diminuait avec la maladie, étaient touchés avant les plus larges vaisseaux. En outre, divers facteurs favorisent l'apparition de rétinopathie radique comme le diabète ou l'hypertension.

Il est possible de classer les cas de rétinopathie radique selon leurs sévérités. Notamment, Veverka *et al.* [29] ont proposé en 2015 six stades de classification pour un œil irradié, en se basant sur des images OCT et OCT-A :

- Grade 0 : aucune manifestation de maladie
- Grade 1 : anomalies variées dans la couche rétinienne visibles par OCT-A, mais pas par OCT
- Grade 2 : épaissement de la couche rétinienne sans œdème maculaire
- Grade 3 : présence d'œdème maculaire visible par OCT
- Grade 4 : présence d'anomalies telles que décrites par Finger *et al.* [30], visibles par examen du fond d'œil
- Grade 5 : Altérations les plus sévères, rendant l'OCT-A illisible

La classification dépend ainsi essentiellement de la structure de la rétine. Il a pourtant été rapidement mis en évidence que la choroïde pouvait aussi être altérée après irradiation. Ceci a justifié la construction d'une base de données par Gilli *et al.* [31] afin de quantifier l'ampleur de ces altérations dans la rétine et la choriocapillaire acquises par OCT-A. L'étude statistique avait mis en évidence la corrélation entre divers paramètres issus de l'œil (aire/périmètre/circularité de la ZAC, perfusion de la choriocapillaire) et le grade de rétinopathie radique. Parmi ces descripteurs, seule la circularité de la ZAC était négativement corrélée au grade de rétinopathie radique. Ces descripteurs sont aussi discriminants entre yeux présentant un mélanome uvéal non irradiés et des yeux irradiés. En particulier, la densité de *flow voids* (zones vides de perfusion) de la choriocapillaire ont montré le plus fort pouvoir discriminatoire.

2.2. Construction de la base de données

Les patients inclus dans la base de données construite par Gilli *et al.* [31] avaient un cancer de l'œil. Un délai de douze mois pour intégrer la cohorte était imposé aux patients ayant reçu une protonthérapie. Tout patient présentant des sources d'altérations des images OCT-A, notamment ceux à un grade 5 de maladie, était exclu de la cohorte. L'acquisition des images était identique à celle de COREYE. Le même dispositif d'OCT était utilisé pour obtenir les images *en face* de la rétine superficielle et de la choriocapillaire.

De la base de données initialement construite, nous avons pu récupérer les images de la rétine superficielle et de la choriocapillaire de 77 patients. Les images des deux yeux (un œil irradié et un œil sain, servant de contrôle) ont été intégrées à la base de données pour 65 patients. Onze patients ne fournissent que les images associées à leur œil irradié, et le dernier à l'œil contrôle. Pour chaque œil irradié, la sévérité de la maladie a été évaluée par deux experts selon le mode de classification présenté en section 3.1. Les yeux de contrôle n'étant pas irradiés, nous leur avons assigné le grade 0. 84 yeux étaient associés au grade 0, 21 au grade 1, 12 au grade 2, 2 au grade 3, et 23 au grade 4. Nous utilisons la dénomination RR pour désigner cette base de données.

3. Présentation de la base de données FAZID

FAZID (*Foveal Avascular Zone Image Database*) est une base de données publique constituée d’images de la rétine superficielle acquises par OCT-A chez des patients sains, myopes ou atteints de rétinopathie diabétique [32].

La myopie est une forme d’amétropie, c’est-à-dire que la vision est floutée, pour les objets éloignés dans le cas de ce trouble. Elle est due à la convergence des faisceaux lumineux se faisant en avant de la rétine. Une myopie forte peut provoquer des formes de cécité plus ou moins avancées. À ce stade, ce trouble de la vision s’étend à une rétinopathie myopique. Cette pathologie peut notamment mener à une réduction du flux sanguin dans la rétine et dans la choroïde, due à une réduction du calibre des vaisseaux chez les patients fortement myopes. Aussi, on relève un élargissement de la ZAC associé aux cas de myopies fortes.

La rétinopathie diabétique est une complication du diabète, pouvant mener à la cécité du patient. Dans des images OCT-A, elle se manifeste par un élargissement de la ZAC, une réduction de sa circularité et une diminution de la perfusion périfovéolaire et dans la choriocapillaire, avec la sévérité de la maladie.

FAZID a été créée pour l’aide au diagnostic de la myopie et de la rétinopathie diabétique grâce à des images OCT-A de la rétine. Elle se concentre particulièrement sur l’analyse de la ZAC, dont elle procure une annotation pour chaque image. La base de données comporte 304 sujets, dont 88 sont sains, 107 diabétiques, et 109 myopes. Les images de la rétine superficielle ont été acquises avec le Cirrus 500 Angioplex (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), de longueur d’onde centrale 840 nm, à une vitesse d’acquisition de 245 A-scans par seconde. Les images ainsi formées couvraient une région de 3 mm × 3 mm ou de 6 mm × 6 mm, incluant la ZAC, portant le nombre total d’images à 608. Pour notre application, nous n’avons pas utilisé les images de 6 mm × 6 mm par souci de cohérence avec COREYE et RR. De plus, le champ de vue de 3 mm × 3 mm reste le champ privilégié pour l’analyse de pathologies rétinienues par OCT-A. Nous n’avons donc utilisé que 304 images de cette base de données. Par ailleurs, nous avons rogné la partie inférieure des images ne contenant pas d’information utile et redimensionner les images, afin qu’elles aient toutes la même taille de 400 pixels × 400 pixels.

4. Discussion sur le choix des bases de données

Dans cette thèse, nous avons travaillé sur trois bases de données : COREYE, RR et FAZID. COREYE est la base de données permettant de répondre aux objectifs de la thèse. C’est à partir de cette base de données que nous avons développé notre méthode d’estimation de la résistance coronarienne. Or, il n’existe pas d’autres travaux dans la littérature visant à prédire ces descripteurs du flux intra-coronariens, ni de bases de données similaires à COREYE. Nous n’avons donc pas de résultats auxquels nous comparer pour évaluer la qualité de la prédiction, et donc indirectement la qualité de notre méthode. Pour remédier à cela, nous transposons donc notre méthode à la détection de pathologies oculaires en travaillant sur les bases de données RR et FAZID.

La base de données RR est la plus similaire à COREYE. Elle contient elle aussi des images de la rétine superficielle et de la choriocapillaire, sur le même champ de vue, et sont de même dimension. Surtout, le même dispositif d’OCT a été utilisé, assurant une bonne adaptation de notre méthode à RR. La rétinopathie radique n’a toutefois pas été, à notre connaissance, l’objet d’études pour la détection

automatique. L'évaluation de notre méthode sera donc limitée à une comparaison aux résultats statistiques publiés. Toutefois RR, comme COREYE, est privée, ce qui limite la comparaison de nos résultats à d'autres études.

Il existe trois bases de données publiques associant à des images OCT-A des pathologies : OCTAGON, OCTA-500 et FAZID. OCTAGON est une base de données composée de 213 images de patients sains et atteints de rétinopathie diabétique. Parmi ces 213 images, seulement 36 correspondaient à des images *en face* de la rétine superficielle de $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ de patients sains, et 19 de patients atteints de rétinopathie diabétique. Cette base inclut donc trop peu de données pour notre utilisation. OCTA-500 est une très large base de données d'images et volumes OCT et OCT-A. On y trouve 200 images *en face* de la rétine superficielle de $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ de patients sains et atteints de diverses pathologies oculaires (rétinopathie diabétique, dégénérescence maculaire liée à l'âge et néovascularisation choroïdienne). OCTA-500 est la seule base de données fournissant une annotation du réseau vasculaire, en plus de celle de la ZAC. Il s'agit d'un fort atout, par exemple pour déterminer la qualité maximale de prédiction d'une pathologie si la segmentation de la ZAC et des vaisseaux étaient parfaites. Cependant, les patients sains sont trop largement majoritaires (80% de la base de données) comparé à FAZID, où chaque catégorie de patients est à peu près équilibrée. Nous avons donc préféré n'utiliser que FAZID, qui nous semble être la base de données publique la plus appropriée pour évaluer notre méthode.

5. Description qualitative des pathologies

La rétinopathie radique est la pathologie la plus manifeste dans les images (voir [Figure 16](#)). Les images sont certes fortement variables à un stade donné, mais les différences sont d'autant plus marquées que la sévérité s'accroît entre l'œil contrôle et l'œil irradié. Ces différences portent nettement sur l'augmentation des régions non perfusées dans la rétine et la choriocapillaire. Aussi, la ZAC s'élargit et dévie d'une forme circulaire, par une augmentation de l'irrégularité du contour.

Nous retrouvons cette déviation de la ZAC d'une forme circulaire pour les stades avancés de rétinopathie diabétique. La diminution de perfusion n'est pas évidente dans les images de FAZID, mais elles font apparaître un arbre vasculaire d'autant plus complexe que la rétinopathie diabétique est sévère. En revanche, mise à part une altération de la forme de la ZAC au stade le plus sévère de myopie, il est difficile d'apprécier directement la différence entre un œil normal et un œil myope (voir [Figure 17](#)).

Avant tout, notre objectif reste d'estimer la résistance coronarienne à partir d'images du fond de l'œil. Dans la [Figure 18](#), nous pouvons observer la présence des mêmes anomalies que pour les pathologies rétinienues. Les images ne révèlent cependant pas une relation visuellement monotone entre la gravité de ces anomalies et l'évolution de la résistance. Nous n'observons pas non plus de différence majeure entre les deux yeux d'un même sujet.

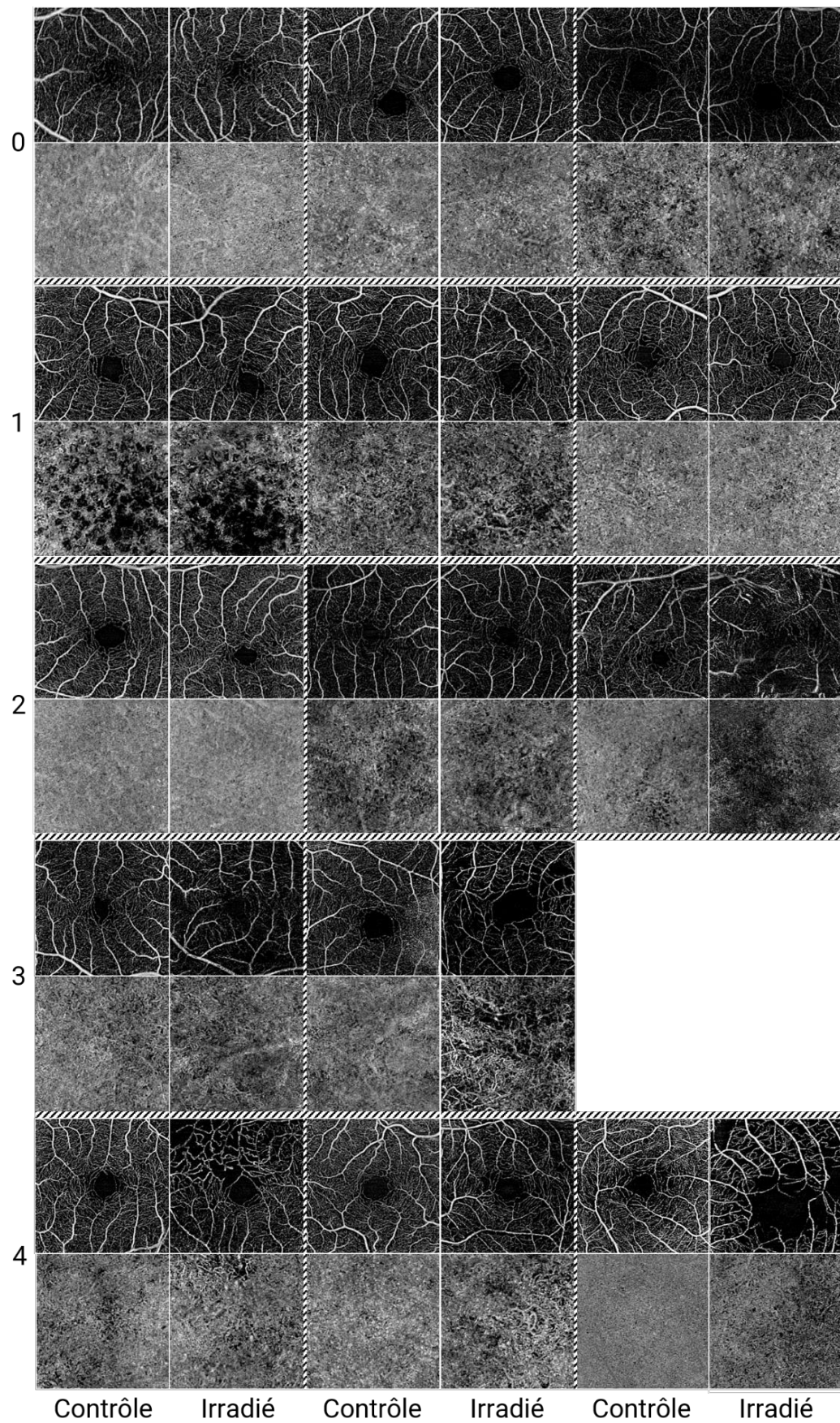


Figure 16 : Comparaison des yeux de contrôle et atteints de rétinopathie radique des grades 0 à 4 de sévérité (à gauche). Les hachures délimitent les images d'un même sujet.

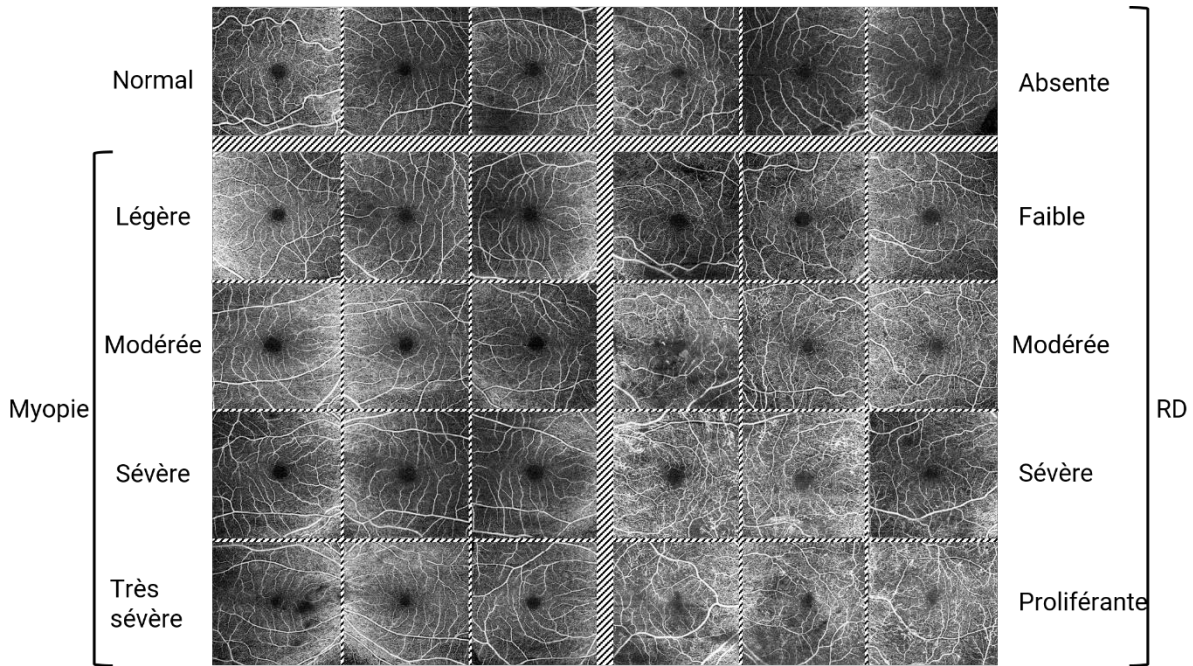


Figure 17 : Images issues de FAZID. Haut gauche : yeux normaux. Bas gauche : yeux myopes à différents grades de sévérité (δ : dioptries). Droite : yeux atteints de rétinopathie diabétique (RD) à différents stades de sévérité. Les hachures délimitent les yeux d'un même sujet.

6. Méthodologie globale de prédiction de la résistance coronarienne

Il apparaît que la relation entre le réseau vasculaire du fond de l'œil et la résistance coronarienne n'est pas simple. Ainsi, l'estimation devra se faire à partir de plusieurs descripteurs. En l'absence de travaux similaires sur la prédiction de la résistance coronarienne, il faudra sélectionner les descripteurs pertinents à l'évaluation. Pour décrire les anomalies du réseau vasculaire et de la ZAC, il sera d'abord nécessaire de les extraire par une étape de segmentation. Nous combinerons ces descripteurs à des données démographiques : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence ou non de diabète, d'hypertension artérielle et le rythme tabagique. Il apparaît alors une méthodologie globale, habituelle en radiomique, schématisée [Figure 19](#).

Notre méthode sera adaptée en fonction de la base de données utilisée. A partir de la base de données de RR, nous évaluerons la qualité des différentes segmentations du point de vue de la prédiction du grade de RR. FAZID ne nous permettra d'évaluer que l'analyse de la rétine superficielle, mais nous pourrions comparer notre méthode à la littérature pour la prédiction de la RD et de la myopie.

7. Conclusion

Dans cette thèse, nous utilisons trois bases de données : COREYE, RR et FAZID. C'est à partir de la base de données COREYE, qui inclut les mesures de résistance que l'on cherche à prédire, que nous avons développé notre méthode. La taille de la base de données nous impose de simplifier la tâche de

prédiction en l'abordant comme un problème de classification. En l'absence de point de comparaison dans la littérature, nous utilisons RR et FAZID pour valider nos étapes de segmentation et de prédiction. De nos jours, ces étapes impliquent abondamment des outils d'apprentissage supervisé et profond. Le prochain chapitre vise à introduire ces notions pour faciliter la compréhension de différentes méthodes présentées.

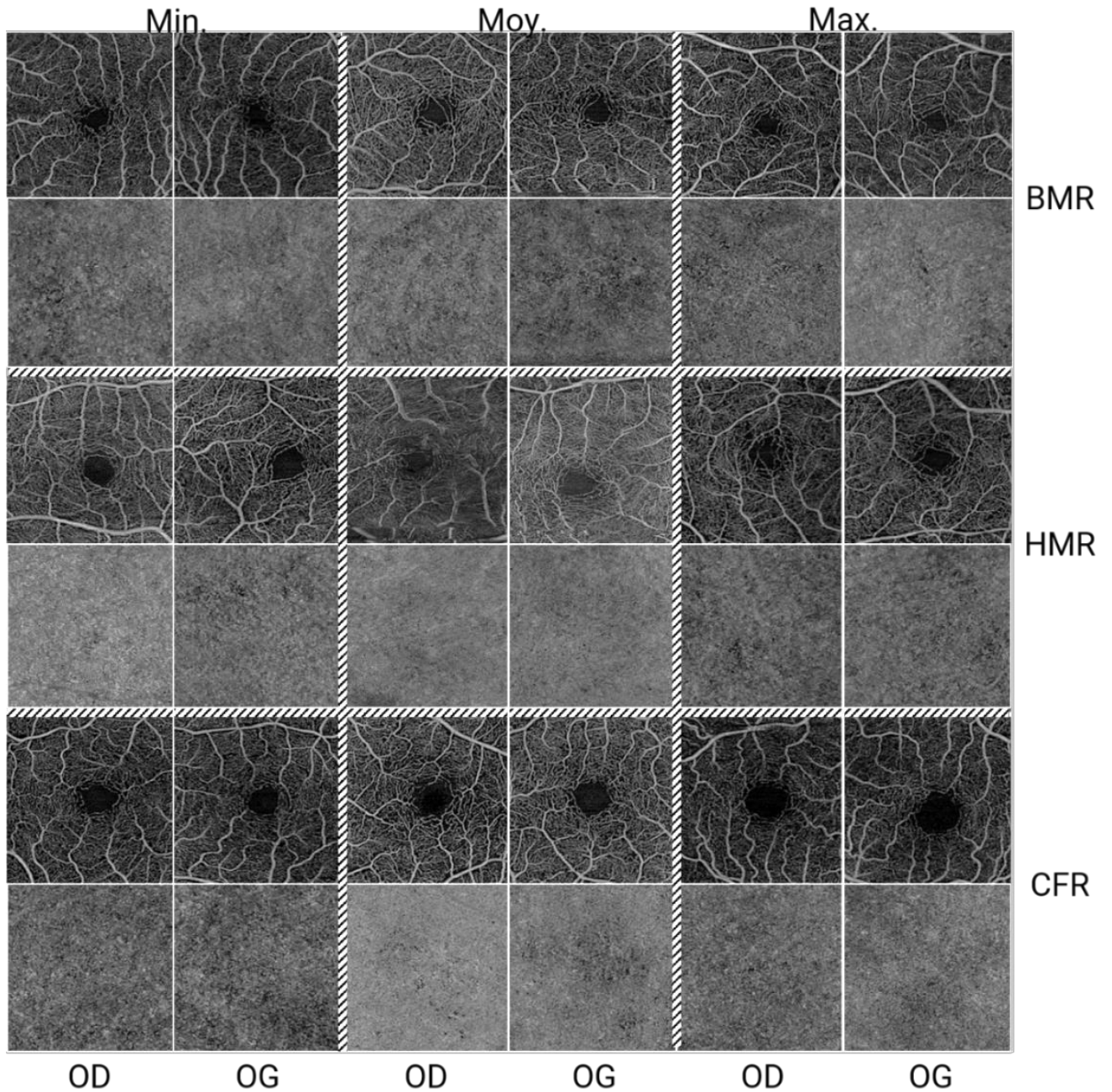


Figure 18 : Images de COREYE associées aux valeurs minimales (Min.), de moyenne (Moy.) et maximales (Max) de BMR, HMR et CFR. OD : œil droit. OG : œil gauche.

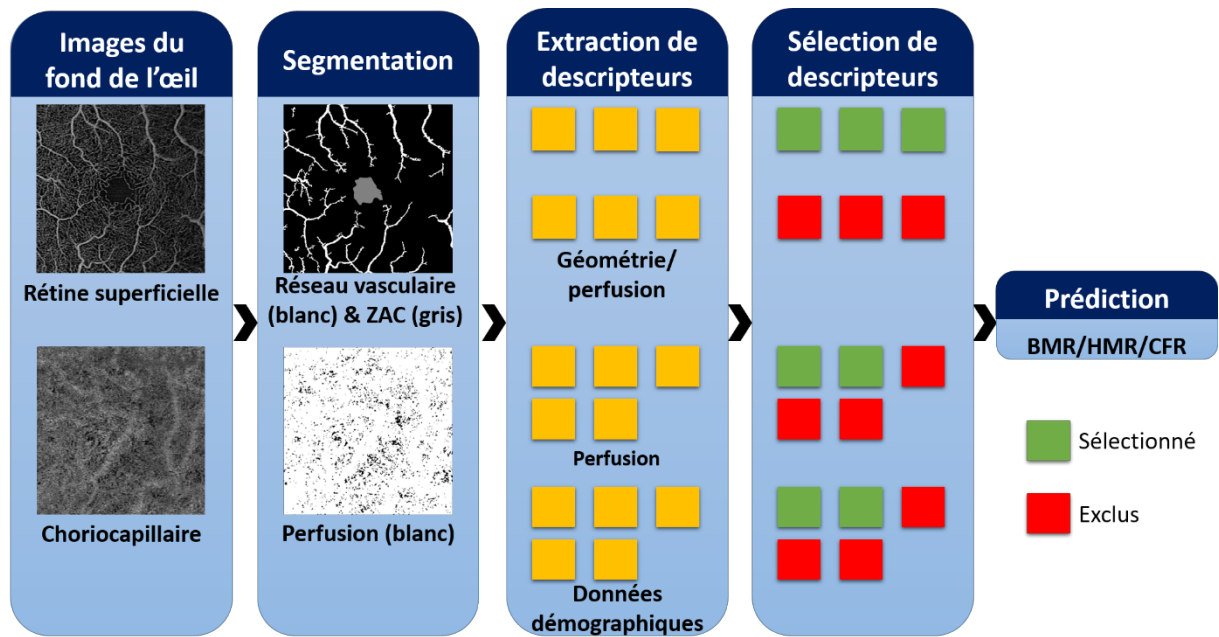


Figure 19 : Méthodologie globale de la prédiction de BMR, HMR et CFR.

Apprentissage automatique et profond

Sommaire

1.	Introduction	29
2.	L'apprentissage automatique	29
2.1.	Présentation	29
2.2.	Exemples d'algorithmes de classification	30
2.2.1.	Méthode des k plus proches voisins	30
2.2.2.	Forêt d'arbres décisionnels	30
2.2.3.	Machines à vecteur de support	31
2.2.4.	Analyse discriminante linéaire et quadratique	34
2.2.5.	Perceptron et sa version multicouche	34
2.2.6.	K-moyennes.....	35
2.3.	Bonnes pratiques de la phase d'entraînement	35
3.	L'apprentissage profond.....	37
3.1.	Les réseaux de neurones convolutifs	37
3.2.	U-Net	38
3.3.	Entraînement d'un réseau de neurones.....	38
3.4.	Fonctions de perte usuelles	39
4.	Métriques d'évaluation	40
4.1.	Classification	40
4.1.1.	Matrice de confusion	40
4.1.2.	Courbes ROC	41
4.2.	Segmentation	42
4.2.1.	Coefficient de Dice	42
4.2.2.	Distance de Hausdorff.....	42
5.	Conclusion.....	43

1. Introduction

L'apprentissage automatique et profond sont des sous-classes de l'intelligence artificielle. Ils réunissent des algorithmes élaborés de sorte à imiter la réflexion humaine. Avec les progrès du matériel informatique et l'agrandissement des bases de données, la popularité de l'intelligence artificielle ne fait que croître depuis 40 ans. Le domaine médical a largement bénéficié de cette tendance, notamment pour la prédiction de pathologies. Ce chapitre vise à expliciter certains termes, algorithmes et méthodes employés dans cette thèse. Pour une présentation plus exhaustive, le lecteur intéressé pourra retrouver les cours très pédagogiques de Stanford sur YouTube [CS229](#) et [CS231N](#).

2. L'apprentissage automatique

2.1. Présentation

Un algorithme d'apprentissage automatique (*machine learning* en anglais) utilise des données transformées pour apprendre à réaliser une tâche. Cette définition mérite d'être explicitée. L'expression « données transformées » signifie que les données ne sont pas brutes, comme des images, mais une représentation sous-dimensionnée de ces données brutes, les descripteurs, ne conservant que l'information utile à la réalisation de la tâche. Ces tâches étant très variées (détection d'anomalies, transcription de texte, reconnaissance d'objets, etc.), nous nous concentrons uniquement sur celles utiles à la thèse : la régression, la classification et la segmentation d'images. En régression, les descripteurs sont utilisés pour estimer la valeur d'une observation. Par exemple, la régression permettrait d'estimer la valeur précise de la résistance coronarienne. On pourra aussi étudier l'influence des descripteurs sur la donnée à prédire. En classification, on ne cherche pas à prédire la valeur de l'observation, mais à l'associer à une catégorie, une classe. On distingue la classification binaire, à deux classes seulement, de la classification multiclasse. Par exemple, nous classifions la CFR en valeurs élevées et basses (deux classes), alors que nous prédirons plusieurs grades de rétinopathie radique. La segmentation d'images est une forme de classification, où l'on extrait une ou plusieurs régions d'intérêts, en leur attribuant une classe propre. Par exemple, notre analyse du réseau vasculaire rétinien passera par sa segmentation.

Peu importe la tâche, l'algorithme doit apprendre à la réaliser. Ceci se passe pendant la phase d'entraînement. Pendant cette phase, l'objectif est de maximiser la capacité de l'algorithme à accomplir la tâche souhaitée à partir de données d'entraînements, connues de l'algorithme. Cette phase d'entraînement est suivie d'une phase de test, où la capacité de généralisation de l'algorithme est évaluée sur des données de test, n'ayant pas été vues par l'algorithme pendant l'entraînement.

Nous reproduisons et complétons ce paragraphe par un formalisme mathématique. Soit une base de données de taille N où chaque valeur cible y_i est associée à un vecteur de k descripteurs $\mathbf{x}_i$. En régression, $y_i \in \mathbb{R}$, et en classification, $y_i \in \mathbb{N}$. Les descripteurs peuvent être continus (donc à valeurs dans $\mathbb{R}$) ou catégoriels (donc à valeurs dans $\mathbb{N}$). L'objectif est de trouver une fonction f , de paramètres, ou poids $\mathbf{W}$, telle que :

$$\forall i \in \llbracket 1; N \rrbracket, y_i = f(\mathbf{W} ; \mathbf{x}_i) \quad (8)$$

Pour ce faire, la base de données est divisée en deux sous-ensembles : le jeu d'entraînement de N_e éléments, et le jeu de test de N_t éléments ($N = N_e + N_t$). L'entraînement est un problème d'optimisation,

où l'on cherche les poids maximisant les performances de f . On utilise pour cela une fonction de perte $\mathcal{L}$, que l'on cherche à minimiser. Le problème d'optimisation s'écrit :

$$\underset{\mathbf{w}}{\operatorname{argmin}} \mathcal{L}(f(\mathbf{w}; \mathbf{x}_i)), \quad i \in \llbracket 1; N_e \rrbracket \quad (9)$$

Afin de minimiser le sur-apprentissage, caractérisé par une mauvaise généralisation du modèle au jeu de test, il est possible de rajouter un terme de régularisation R , pondéré par λ :

$$\underset{\mathbf{w}}{\operatorname{argmin}} \mathcal{L}(f(\mathbf{W}; \mathbf{x}_i)) + \lambda R(f), \quad i \in \llbracket 1; N_e \rrbracket \quad (10)$$

Dans cette expression, λ est un hyperparamètre. Les hyperparamètres, contrairement aux paramètres, ne sont pas optimisés pendant l'entraînement. Ils sont choisis au préalable. Leur importance reste majeure, puisqu'ils peuvent déterminer la qualité de l'entraînement. Ici, un λ trop faible pourrait mener à un cas de sur-apprentissage (*overfitting*), où le modèle ne serait performant que sur les données d'entraînement. À l'inverse, une régularisation trop importante ne permettrait pas au modèle d'apprendre : on parle de sous-apprentissage (*underfitting*). Ces notions montrent aussi l'importance du choix du modèle selon la difficulté de la tâche à réaliser. Nous en présentons une sélection dans la prochaine section. Nous avons utilisé ces modèles pour nos tâches de classification et de segmentation. Pour chacune des méthodes, on notera $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)$ la matrice, de taille $N \times k$, des descripteurs, et $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_N)^T$, le vecteur des variables dépendantes.

2.2. Exemples d'algorithmes de classification

2.2.1. Méthode des k plus proches voisins

La méthode des k plus proches voisins (KNN) est une méthode particulière puisqu'elle se passe de phase d'apprentissage et ne construit pas un modèle. Pour classer un nouveau point, on calcule sa distance aux points de la base de données, et on sélectionne ses k plus proches voisins. La classe de ce nouveau point est celle de la majorité de ses voisins. Elle est donc très spécifique à la base de données employées, et à l'hyperparamètre k . Un nombre réduit de voisins augmente le risque d'erreur de classification, tandis qu'un nombre trop élevé de voisins ne permet pas de capturer localement l'information des données (sous-apprentissage).

2.2.2. Forêt d'arbres décisionnels

L'algorithme de forêt d'arbres décisionnels (*random forest*) est une méthode d'apprentissage supervisée consistant à construire un ensemble d'arbre décisionnels à partir de données d'entraînement. Un arbre décisionnel est composé de nœuds se divisant chacun en deux nœuds jusqu'aux nœuds terminaux. Chaque nœud contient une condition portant sur la valeur d'un descripteur. Pour une nouvelle observation, on pourra parcourir l'arbre en fonction de la valeur de ses descripteurs, jusqu'à arriver aux nœuds terminaux indiquant sa classe d'appartenance. La phase d'apprentissage porte sur la meilleure façon de diviser les nœuds. L'arbre décisionnel a l'avantage d'être explicite, mais est très sensible aux données d'entraînement, le rendant peu généralisable. Dans une forêt d'arbre décisionnels, plusieurs

arbres sont donc construits. Chacun de ces arbres est construit à partir d'un sous-ensemble aléatoire du jeu d'entraînement. Pris individuellement, ces arbres seraient peu précis, mais en agrégeant les résultats produits par chacun des arbres, on réduit fortement l'influence du jeu d'entraînement comparé à l'arbre décisionnel seul. Cette méthode dépend toutefois d'un large nombre d'hyperparamètres : le nombre d'arbres à construire, la taille maximale de ces arbres, le nombre de descripteurs à considérer à chaque nœud, le nombre minimal d'éléments d'entraînement à un nœud terminal...

2.2.3. Machines à vecteur de support

Les Machines à vecteur de support (SVM) étaient originellement prévues pour les tâches de classification binaire. Elle consiste à trouver la séparation de marge maximale entre les deux classes. La marge la plus basique suit une équation linéaire. Pour illustrer le principe de la SVM, nous considérons un problème de classification binaire linéairement séparable à deux dimensions. Qualitativement, on voit, [Figure 20](#), qu'il existe différentes lignes capables de séparer les classes. Le séparateur optimal est celui maximisant la marge, c'est-à-dire la plus courte distance entre le séparateur et les points du jeu d'entraînement. Il n'est donc pas nécessaire de considérer l'entièreté de la base de données, mais seulement les points les plus proches du séparateur afin de le positionner : ces points sont les vecteurs de support. Si la marge est trop faible, le modèle sera peu généralisable à d'autres données. Il est donc d'usage d'utiliser une marge douce, ne séparant pas parfaitement les classes du jeu d'entraînement au prix d'une meilleure performance sur le jeu de test. Un autre problème est l'hypothèse de problème linéairement séparable, ce qui n'est pas toujours le cas. Dans ce cas, il est possible d'utiliser l'astuce du noyau. Cette astuce consiste à augmenter artificiellement le nombre de dimensions afin d'y trouver un hyperplan capable de discriminer linéairement les classes.

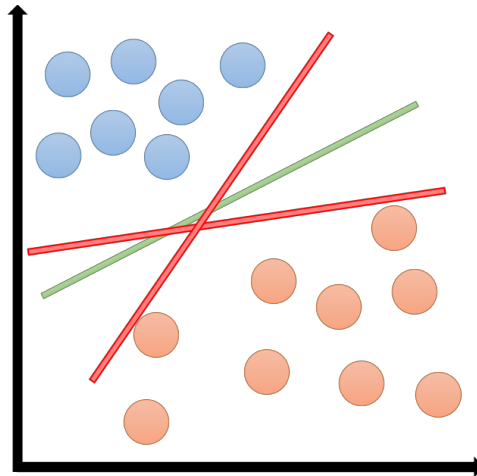


Figure 20 : Séparations possibles, en rouge et vert, des points bleus et oranges. Parmi ces séparateurs, le SVM choisirait le vert.

Nous présentons maintenant les équations formalisant le SVM. Comme précédemment, nous considérons un problème de classification binaire. Soit le jeu d'entraînement $\{(\mathbf{x}_i, y_i), i \in \llbracket 1, N \rrbracket\}$ où $\mathbf{x}_i$ est un vecteur de k descripteurs (continus ou catégoriels) et $y_i = \{-1, 1\}$ est la cible. On suppose dans

un premier temps que le problème est linéairement séparable. L'équation de l'hyperplan H séparant les classes est donc :

$$H: \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b = 0, \text{ avec } \mathbf{w} \in \mathbb{R}^k, b \in \mathbb{R} \quad (16)$$

L'objectif est que tous les points d'une même classe se trouvent du même côté de l'hyperplan. Ceci se traduit mathématiquement par :

$$\begin{cases} \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b > 0 \quad \forall i \in \llbracket 1, N \rrbracket \mid y_i = 1 \\ \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b < 0 \quad \forall i \in \llbracket 1, N \rrbracket \mid y_i = -1 \end{cases} \quad (17)$$

Comme présenté qualitativement, il existe potentiellement plusieurs hyperplans respectant cette condition. Pour trouver le meilleur hyperplan, il est nécessaire de contraindre $\mathbf{w}$ et b . On introduit alors la notion de marge du séparateur. En imposant, par exemple, une marge de largeur 1 de part et d'autre du séparateur, le problème de classification se réécrit :

$$\begin{cases} \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b \geq 1 \quad \forall i \in \llbracket 1, N \rrbracket \mid y_i = 1 \\ \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b \leq -1 \quad \forall i \in \llbracket 1, N \rrbracket \mid y_i = -1 \end{cases} \quad (18)$$

En multipliant par y_i le couple d'inégalité, on le réduit à une seule inégalité :

$$\forall i \in \llbracket 1, N \rrbracket \quad y_i(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0 \quad (19)$$

Le terme de gauche est nul pour tous les points sur la marge, et positif pour tous les autres. Le meilleur hyperplan est celui qui maximise la marge. Soit $\mathbf{x}_+$ un point sur la marge positive, et $\mathbf{x}_-$ un point sur la marge négative. La distance entre ces points est :

$$(\mathbf{x}_+ - \mathbf{x}_-) \cdot \frac{\mathbf{w}}{\|\mathbf{w}\|} \quad (20)$$

Or, $\mathbf{x}_+$ et $\mathbf{x}_-$ sont sur la marge. L'inégalité (19) devient alors une égalité pour ces points. En introduisant cette égalité dans l'équation (20), la largeur de la marge s'écrit :

$$\frac{2}{\|\mathbf{w}\|} \quad (21)$$

On voit alors que maximiser la marge revient à minimiser les poids. Le problème d'optimisation s'écrit donc, dans sa forme primale :

$$\begin{cases} \hat{\mathbf{w}} = \min_{\mathbf{w}} \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|_2^2 \\ y_i(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) \geq 1 \end{cases} \quad (22)$$

Le facteur $\frac{1}{2}$ a été conservé et la norme des poids a été élevée au carré par commodité pour la résolution du problème d'optimisation, que nous aborderons un peu plus tard.

Un tel hyperplan n'est toutefois pas envisageable dans la pratique. Il est en effet très rare qu'un problème soit parfaitement séparable. Il est donc nécessaire d'introduire un terme de régularisation, où l'on donne une marge d'erreur à chacun des points à sa marge. La forme primale devient :

$$\begin{cases} \hat{\mathbf{w}} = \min_{\mathbf{w}} \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|_2^2 + C \sum_{i=1}^N \xi_i \\ y_i(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) \geq 1 - \xi_i \\ \xi_i \geq 0 \end{cases} \quad (23)$$

Le coefficient ξ_i est la tolérance accordée à chaque point. On voit donc dans la contrainte qu'on pourra trouver des points dans la marge : on parle alors de marge douce. On introduit l'hyperparamètre C afin de régler la douceur de la marge. Si C est nul, la marge ajoutée n'est pas pénalisée, le modèle ne se préoccupe pas des points placés dans la marge : en réduisant C , on cherche alors à réduire le risque de sur-apprentissage. À l'inverse, on donne d'autant plus d'importance aux points dans la marge en augmentant C : on cherche alors à réduire le risque de sous-apprentissage.

La minimisation se fait par la méthode des multiplicateurs de Lagrange, adaptée pour trouver les extrema d'une fonction sous contraintes. Sans rentrer dans le détail de la méthode, elle permet d'obtenir la forme duale du problème d'optimisation :

$$\begin{cases} \max_{\alpha} \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j (\mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j) \\ \text{sous contraintes } \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i = 0 \\ \text{et } 0 \leq \alpha_i \leq C \end{cases} \quad (24)$$

où α_i sont les multiplicateurs de Lagrange. La régularisation intervient sur la contrainte imposée aux α_i . La forme duale fait ressortir le produit scalaire $(\mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j)$, associé au séparateur linéaire initialement recherché. Il n'est toutefois pas assuré qu'un problème soit linéairement séparable. Dans ce cas, il est nécessaire de trouver un nouvel espace où le problème puisse être linéairement séparable. On doit donc trouver une transformation permettant de se placer dans cet espace. L'astuce est d'utiliser une fonction noyau, qui permet de calculer le produit scalaire dans un espace de plus haute dimension, sans connaître la transformation. Une fonction noyau couramment utilisée est la fonction de base radiale (RBF) :

$$K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \exp(-\gamma \|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2) \quad (25)$$

Ce noyau fonctionne comme une fonction de similarité : plus deux points sont semblables, plus la valeur du noyau est élevée. Le noyau introduit un nouvel hyperparamètre γ , en plus de celui de régularisation C . Un γ trop faible amènera à surestimer la proximité de deux points, provoquant du sous-apprentissage. À l'inverse, un γ trop élevé pourra excessivement pénaliser des points éloignés, limitant la capacité de généralisation du classifieur.

Si le SVM n'a été présenté que pour des cas de classification binaire, il reste utilisable pour des problèmes à $p > 2$ classes. Il faut alors transformer ce problème en plusieurs problèmes de classification binaire. Il existe pour cela deux stratégies :

- « *one-vs-one* » : on cherche le séparateur optimal entre chaque paire de classes. Il y a alors $\frac{p(p-1)}{2}$ classifieurs.
- « *one-vs-all* » : pour chaque classe, on cherche le séparateur optimal de toutes les autres classes. Il y a alors p classifieurs.

Ces méthodes ne sont toutefois pas idéales puisqu'elles peuvent amener des problèmes de déséquilibre de classes selon la base de données utilisée, ce qui en fait une limite du SVM comparé aux forêts d'arbres décisionnels, qui ont en plus l'avantage d'être interprétables. Le SVM est en revanche moins susceptible de sur-apprendre, puisque tous les points ne servent pas à l'apprentissage, mais seulement ceux utiles. Ces deux familles de classifieurs sont souvent les plus performants, c'est pourquoi nous nous sommes concentrés sur ceux-ci.

2.2.4. Analyse discriminante linéaire et quadratique

Le principe de ces méthodes est de modéliser la distribution d'un descripteur $\mathbf{x}_i$ en fonction de la classe de la cible associée y selon un modèle bayésien :

$$P(\mathbf{y} = k | \mathbf{x}_i) = \frac{P(\mathbf{x}_i | Y = k)P(Y = k)}{P(\mathbf{x}_i)} \quad (26)$$

La différence entre les analyses linéaires (LDA) et quadratiques (QDA) porte sur les hypothèses a priori. En analyse discriminante linéaire, la moyenne et la covariance de toutes les classes sont considérées identiques, ce qui n'est pas le cas dans la forme quadratique. L'hypothèse de travail est alors plus souple. Une autre hypothèse, commune aux deux méthodes, est que les descripteurs ont une distribution normale.

2.2.5. Perceptron et sa version multicouche

Le perceptron est un réseau de neurones, de poids w_i et de fonction d'activation non-linéaire g , et dont le modèle peut être formalisé par :

$$f(\mathbf{X}) = g\left(\sum_i w_i \mathbf{x}_i + w_0\right) \quad (27)$$

Ce réseau de neurones reprend la formulation d'un problème de classification linéaire. Sa version multicouche (MLP) permet de traiter des problèmes non-linéaires. Elle consiste à multiplier les opérations entre l'entrée et la sortie (on parle de « couches cachées ») et à introduire des fonctions d'activation non-linéaire (voir [Figure 21](#)). Plus de détails concernant les réseaux de neurones en général sont donnés dans la [section 3](#).

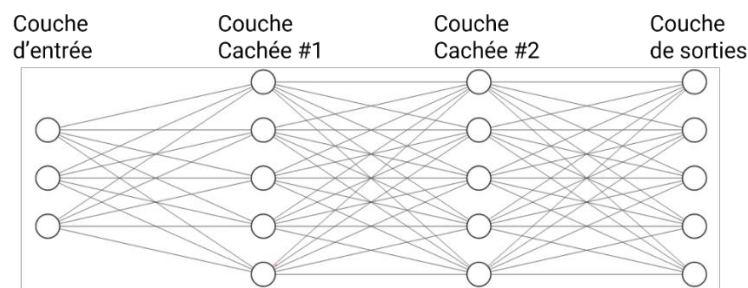


Figure 21 : Schéma de principe du perceptron multicouche. Les cercles combinent les opérations et les fonctions d'activation.

2.2.6. K-moyennes

C'est la dernière méthode d'apprentissage automatique que nous présentons. Il s'agit d'un algorithme de partitionnement de données non-supervisé. En apprentissage non-supervisé, on ne cherche pas atteindre une valeur optimale définie par des données de référence, mais à regrouper les données au mieux. Ces méthodes sont utilisées lorsqu'il est difficile d'obtenir des données de référence. Ceci peut notamment arriver en segmentation d'images. Cela s'apparente donc à un problème de classification pour chaque pixel. Or, annoter ces images pour produire des vérités-terrains est souvent un processus très chronophage et nécessitant l'avis de plus d'un expert, en particulier en imagerie médicale. Recourir à des algorithmes non-supervisés, comme celui de K-moyennes, peut être pertinent.

Le principe de l'algorithme est le suivant : on définit d'abord le nombre de classes K qu'on souhaite obtenir. Pour chaque classe, un centroïde est initialisé aléatoirement parmi les données disponibles. On associe ensuite à chaque centroïde les données qui lui sont les plus proches. La valeur du centroïde est ensuite mise à jour à partir des données assignées à la classe correspondante. Ces deux dernières étapes sont répétées tant que les valeurs des centroïdes sont mises à jour, et que le nombre d'itérations n'est pas trop élevé. L'optimisation porte donc sur la valeur des centroïdes. Pour une tâche de segmentation, la donnée en question est l'intensité d'un pixel. Il est donc nécessaire que la région à segmenter ait de faibles variations d'intensité comparé au reste de l'image pour que cette méthode soit adaptée.

2.3. Bonnes pratiques de la phase d'entraînement

De cette première partie transparaît un enjeu majeur de l'intelligence artificielle en général : la capacité de généralisation du modèle. L'idéal serait d'avoir une très large base de données représentative du phénomène étudié, ce qui est rarement faisable, particulièrement en imagerie médicale. Il est donc plus accessible de s'y adapter en ajustant divers hyperparamètres (la taille des arbres en *random forest*, C en SVM, etc.). La valeur optimale de ces hyperparamètres dépend du problème abordé. Une solution est donc d'essayer plusieurs valeurs et de conserver celle donnant les meilleures performances sur le jeu de test. Cette façon de faire biaiserait cependant l'apprentissage : les hyperparamètres seraient ajustés de sorte à ce que le modèle performe au mieux sur ce jeu de test. Une autre solution est d'utiliser une partie des données d'entraînement comme jeu de validation. Les hyperparamètres sont choisis de sorte à maximiser les performances sur ce jeu de validation. Afin de renforcer la robustesse du choix des hyperparamètres, il est d'usage de recourir à la validation croisée à K plis (voir [Figure 22](#)). Le jeu d'entraînement est divisé en K plis, qui servent tour à tour de jeux de validation. A la fin, seule la performance moyenne de ces modèles n'est conservée, et sert de comparaison pour sélectionner les valeurs optimales des hyperparamètres, c'est-à-dire celles donnant les meilleures performances. L'ajustement des hyperparamètres est ainsi moins sensible au sur-apprentissage. C'est cette approche que nous avons utilisée dès lors que nous devons optimiser les hyperparamètres, dans nos différentes tâches de segmentation et de classification.

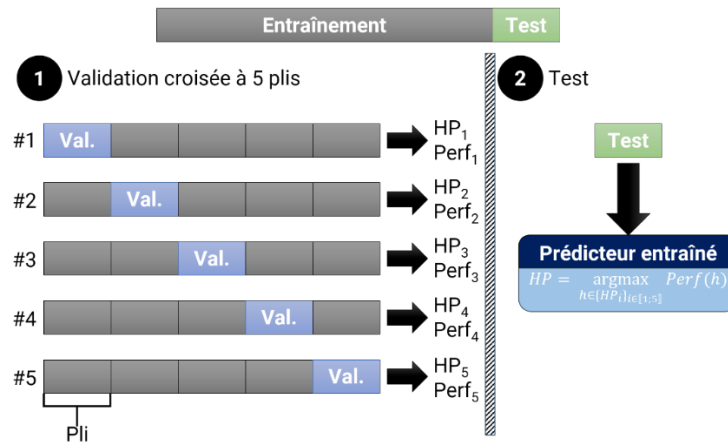


Figure 22 : Principe de la validation croisée, ici à 5 plis. Val. : données de validation. HP : combinaison d'hyperparamètres. Perf. : mesure de la performance de prédiction sur le jeu de validation.

Une autre source de sur-apprentissage est la quantité de descripteurs employés. Intuitivement, plus le nombre de descripteurs employés est élevé, et plus il sera facile de caractériser les données. Cependant, augmenter le nombre de descripteurs signifie augmenter le nombre de dimensions de travail. En augmentant trop fortement le nombre de dimension, les points peuvent se retrouver isolés si la base de données est trop petite comparée au nombre de descripteurs. Il devient alors difficile d'obtenir un modèle représentant efficacement les données : c'est le fléau de la dimension. Une règle générale est que le nombre de données doit augmenter exponentiellement avec le nombre de descripteurs. Il est donc nécessaire de travailler avec un nombre adapté de descripteurs par une étape de sélection de descripteurs. Plusieurs stratégies de sélection existent [33] :

- Recherche exhaustive : toutes les combinaisons de sous-ensembles sont testées, et celle donnant les meilleures performances est conservée. Elle assure de trouver la meilleure combinaison de descripteurs, mais est trop chronophage si le nombre de descripteurs est trop élevé. Les descripteurs étant sélectionnés pour maximiser la performance, il y a un risque de sur-apprentissage.
- Filtrage : ces méthodes classent la pertinence de chaque descripteur, en utilisant par exemple un critère de corrélation à la cible. Seuls les descripteurs au-dessus d'un seuil de pertinence sont sélectionnés. Ces méthodes sont peu coûteuses en calculs mais n'assurent pas que la combinaison choisie soit optimale : certains descripteurs peuvent être redondants.
- Méthodes d'emballage (*wrapping*) : ces méthodes sont similaires à la recherche exhaustive, dans le sens où elles cherchent aussi à maximiser la performance du modèle. La recherche n'est cependant pas exhaustive. Elle est généralement séquentielle, c'est-à-dire qu'une combinaison de descripteurs initiales est itérativement modifiée jusqu'à maximiser la performance. La recherche est ascendante si la combinaison initiale est vide, et que les descripteurs y sont ajoutés itérativement. Elle est descendante si la combinaison initiale est celle de tous les descripteurs, qui sont retirés itérativement. Ces méthodes sont moins chronophages que la recherche exhaustive, mais le risque de sur-apprentissage demeure.
- Méthodes d'imbrication (*embedding*) : ces méthodes combinent les méthodes de *wrapping* et de filtrage. En plus de la performance du modèle, la pertinence des descripteurs vis-à-vis de la cible est aussi optimisée en l'intégrant dans la phase d'apprentissage. Ceci doit permettre d'accélérer les méthodes de *wrapping*.

La sélection de descripteurs pouvant limiter la capacité de généralisation du modèle, il est conseillé de la réaliser pendant une validation croisée, où le choix des descripteurs est vu comme des hyperparamètres. Nous détaillons ces différentes méthodes dans le [Chapitre VI, section 2](#).

3. L'apprentissage profond

L'apprentissage profond (en anglais *deep learning*) est un sous-ensemble de l'intelligence artificiel, inclus dans l'apprentissage automatique. Comme en apprentissage automatique, un algorithme d'apprentissage profond utilise les données qui lui sont fournies pour apprendre à réaliser une tâche, comme la classification de données, la segmentation d'une image, ou encore la conception de nouveaux médicaments. Comme en apprentissage automatique, on cherche à construire une fonction f de paramètres w reliant les données d'entrée X et cible y telle que :

$$y = f_w(X) \quad (28)$$

L'apprentissage profond se caractérise par l'usage de réseaux de neurones artificiels pour construire ces modèles. Cette expression désigne l'ensemble des opérations, organisées selon une architecture donnée, appliquées aux données d'entrée. La convolution est l'opération à la base des réseaux de neurones convolutifs, utilisés en analyse d'images. C'est cette classe de réseaux de neurones artificiels que nous présentons par la suite, ainsi que leur utilisation pour la segmentation d'images médicales.

3.1. Les réseaux de neurones convolutifs

Hubel et Wiesel, dans les années 60, ont observé que la réponse électrique du cortex visuel d'un chat variait selon l'orientation, la forme, ou le mouvement d'un objet dans une image, indiquant que les neurones associés à la vue sont sensibles à ces caractéristiques [34]. Aussi le mécanisme d'identification d'objets est hiérarchique : les premiers neurones ont une interprétation basique de l'objet, qui se précise en passant par d'autres neurones, aux formes de plus en plus complexes. On peut dresser un parallèle entre le principe des réseaux de neurones convolutifs (CNN) et ces caractéristiques des neurones visuels.

A la base des CNN se trouvent la convolution. Cette opération permet de construire la carte de caractéristiques d'une image. A chaque point de cette carte est associée une valeur caractérisant une région de l'image. Cette valeur est le résultat de la corrélation croisée entre l'image et un noyau. Pour assigner une valeur à chaque point de la carte, ce noyau « coulisse » sur toute l'image, ce qui signifie que les mêmes poids sont utilisés pour chaque région de l'image. La taille de la région est définie par la taille du noyau : plus elle est petite, plus les détails de l'image sont importants. On peut aussi jouer sur le pas de déplacement du noyau. Plus le pas est faible, plus grande sera la carte de caractéristiques, mais plus long sera le temps de calcul. Toutefois, avec l'avènement des cartes graphiques et du parallélisme des calculs, cette limite est généralement ignorée, et un pas égal à un est généralement choisi. Il arrive aussi de rajouter des 0 à la carte afin de conserver la taille de l'image.

Les convolutions sont associées à d'autres opérations. Notamment, les fonctions d'activation, par leur non-linéarité, permettent l'apprentissage de modèles complexes. Il est également courant de trouver une couche de *pooling*, qui sous-échantillonne les cartes de caractéristiques, afin de synthétiser l'information utile. Pour sous-échantillonner la carte, une valeur est sélectionnée sur une fenêtre donnée,

généralement carrée de taille 2, avec un pas de déplacement de 2. La sélection se fait généralement en prenant la plus grande valeur sur la fenêtre (*max pooling*).

Ces trois couches sont à la base du CNN AlexNet, développé par Krizhevsky *et al.* [35], dont les performances sur la classification d'images de la base de données publique ImageNet [36] ont popularisé à nouveau les réseaux de neurones. Puis, U-Net [37] est devenu le réseau de référence en segmentation d'images médicales.

3.2. U-Net

Le nom « U-Net » [37] nom vient de l'architecture du réseau, à la forme d'un « U ». La branche gauche est la partie encodeur du réseau, qui extrait les caractéristiques de l'image. La branche droite est la partie décodeur du réseau, qui recontextualise ces caractéristiques en reconstruisant une image de même dimension que celle d'entrée, en combinant les caractéristiques apprises par l'encodeur et celles du décodeur à différentes échelles (voir Figure 23). Ce réseau, ou des variations, sont régulièrement utilisés en segmentation d'images médicales, notamment pour l'extraction de réseaux vasculaire et de la ZAC. Dans notre application, nous l'utiliserons pour la segmentation de la ZAC (voir Chapitre V, [section 2.2.2](#)).

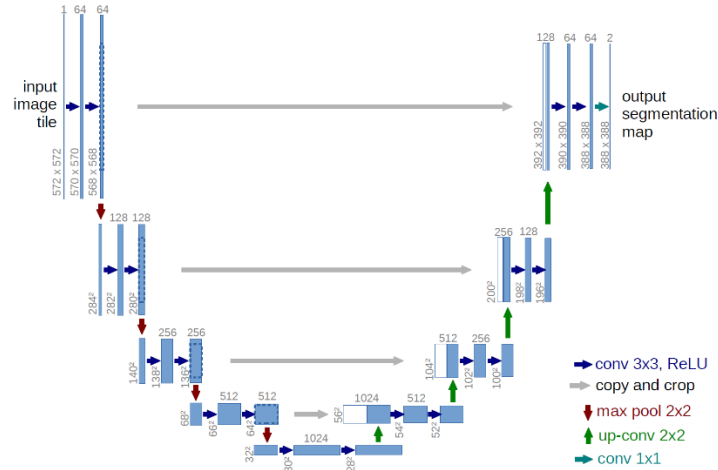


Figure 23 : Architecture de U-Net. Tiré de Ronneberger *et al.*[37].

U-Net est un réseau adapté à l'apprentissage supervisé. Pendant la phase d'entraînement, les poids du réseau sont mis à jour afin que le résultat produit soit au plus proche de la vérité-terrain. Nous présentons à présent les différentes étapes de la phase d'entraînement d'un réseau de neurones.

3.3. Entraînement d'un réseau de neurones

Soit un jeu d'entraînement $\{(x_1, y_1), \dots, (x_N, y_N)\}$, où x_i est l'image initiale et y_i est la vérité terrain. L'entraînement se divise en deux étapes : la propagation avant, la rétropropagation du gradient.

Propagation avant. Les données d'entraînement passent dans le réseau de neurones, qui produit une image prédiction $\hat{y}_i$. Ces données passent généralement par lot (*batch*) ; ce point sera expliqué plus tard. Après chaque passe de lots, la fonction de perte mesure l'erreur entre la prédiction et la vérité terrain.

Rétropropagation du gradient. La fonction de perte évalue l'erreur de la prédiction à la sortie du réseau. Le principe de cette étape est de propager cette erreur aux couches cachées. Pour ce faire, les dérivées partielles de la fonction de perte par rapport aux poids du réseau sont calculées en remontant à l'envers le réseau de neurones, par la règle de dérivation en chaîne. La rétropropagation du gradient permet de mettre à jour les poids du modèle. Un gradient élevé indique une forte dépendance de l'erreur au paramètre donné. La mise à jour des poids doit donc dépendre de l'amplitude du gradient. L'objectif est de minimiser la fonction de perte. Une dérivée positive signifie que la fonction de coût est croissante. La mise à jour des poids doit donc se faire dans le sens opposé du gradient, d'où le nom de descente de gradient pour la mise à jour. Mathématiquement, elle s'écrit :

$$w_i \leftarrow w_i - l_r \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial w_i} \quad (29)$$

L'hyperparamètre l_r est le taux d'apprentissage (*learning rate*). Il gouverne l'amplitude de la mise à jour et s'apparente à un pas d'apprentissage. En plus de ralentir l'apprentissage, un taux d'apprentissage trop faible pourrait bloquer le problème d'optimisation dans un minimum local (la fonction de perte n'est pas convexe). Augmenter le taux d'apprentissage permet de « sauter » ces minimums locaux, mais la fonction de perte pourra diverger si le taux d'apprentissage est trop élevé. La descente de gradient explique aussi pourquoi les images sont parfois envoyées par lots au réseau. En envoyant les images une par une, la même importance serait donnée à toutes les images, même si elles sont bruitées ou rarement rencontrées dans la base de données. Envoyer les images par lots permet ainsi d'atténuer l'influence de ces cas particuliers.

Ces trois étapes sont itérées jusqu'à atteindre la convergence de la fonction de perte. Le réseau de neurones voit donc plusieurs fois la même image pendant l'entraînement. On appelle époque (*epoch*) toutes les itérations ayant permis au réseau de voir toutes les images une fois. L'entraînement peut soit durer le nombre d'époques fixé au préalable, soit tant que le réseau apprend. La capacité de généralisation étant toujours un enjeu majeur, c'est généralement la fonction de perte du jeu de validation qui sert de condition d'arrêt.

3.4. Fonctions de perte usuelles

Pour une tâche de segmentation, les fonctions de pertes principales sont l'entropie croisée et la fonction de perte de Dice. Celles-ci ont connu diverses évolutions, notamment pour s'adapter aux classes déséquilibrées, mais nous les présentons sous leurs formes de base.

L'entropie croisée est une fonction de perte pouvant être utilisée pour des tâches de classification, et de segmentation par extension. L'entropie croisée compare la probabilité d'appartenance à une classe donnée prédite par le réseau aux classes de référence. Soit p cette probabilité, $\hat{y} = \{0, 1 \dots, C\}$ la classe de référence, et y la classe prédite, l'entropie croisée s'écrit :

$$\mathcal{L}_{EC}(y, \hat{y}) = - \sum_{c=0}^C p(y=c) \log(p(\hat{y}=c)) \quad (30)$$

Pour un problème de classification binaire, l'entropie croisée binaire s'écrit :

$$\mathcal{L}_{BCE}(y, \hat{y}) = -p(y = 0) \log(p(\hat{y} = 0)) - p(y = 1) \log(p(\hat{y} = 1)) \quad (31)$$

La probabilité de référence correspond à sa classe, elle vaut donc soit 0, soit 1. La probabilité de la prédiction est comprise entre 0 et 1. Cette fonction décroît bien à mesure que la probabilité d'appartenance à la classe de référence augmente.

La fonction de perte de Dice vient du coefficient de Sørensen-Dice, qui évalue le recouvrement entre une segmentation et la vérité terrain associée. La qualité d'une segmentation étant généralement évaluée par cette métrique, l'optimiser directement pendant l'entraînement paraît naturel. L'expression de la fonction de perte de Dice est :

$$\mathcal{L}_{dice}(y, \hat{y}) = 1 - Dice = 1 - \frac{2 \sum_{pixels} y \times \hat{y}}{\sum_{pixels} (y + \hat{y})} \quad (32)$$

Là encore, La fonction de perte est minimale lorsque la prédiction et la référence sont identiques.

4. Métriques d'évaluation

Dans cette partie, nous présentons différentes métriques utilisées pour évaluer la qualité d'une tâche de classification et de segmentation. Ces métriques sont généralement calculées sur le jeu de test, mais leur évolution peut être suivie au cours de l'entraînement sur le jeu de validation.

4.1. Classification

4.1.1. Matrice de confusion

Pour un problème de classification binaire, quatre cas de figures peuvent se présenter quant à la prédiction :

- La prédiction et la référence sont de classes positives : c'est un vrai positif (VP)
- La prédiction et la référence sont de classes négatives : c'est un vrai négatif (VN)
- La prédiction est de classe positive et la référence de classe négative : c'est un faux positif (FP).
- La prédiction est de classe négative et la référence de classe positive : c'est un faux négatif (FN).

Ces quatre cas de figures sont récapitulés dans la matrice de confusion. Chaque case indique le nombre de fois qu'un de ces cas de figures s'est présenté. Les prédictions « vraies » sont sur la diagonale. La matrice de confusion idéale est celle dont la trace est la taille de la base de données. A noter que la matrice de confusion s'applique aussi au cas multiclasse, en définissant une classe comme étant celle positive, et les autres négatives.

La matrice de confusion permet de calculer plusieurs métriques, récapitulées [Tableau 1](#).

Métrique	Formule	Interprétation
Accuracy	$\frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$	Proportion de classes correctement prédites
Taux de vrais positifs (sensibilité, rappel)	$\frac{VP}{VP + FN}$	Proportion de classes positives correctement prédites sur le nombre total de positifs
Taux de vrais négatifs (spécificité)	$\frac{VN}{VN + FP}$	Proportion de classes négatives correctement prédites sur le nombre total de négatifs
Précision	$\frac{VP}{VP + FP}$	Proportion de classes positives correctement prédites sur tous les positifs prédits

Tableau 1 : Principales métriques issues de la matrice de confusion.

4.1.2. Courbes ROC

Les courbes ROC (*receiving operator curve*) représentent l'évolution du taux de vrais positifs d'un modèle de classification binaire en fonction du taux de faux positifs, sur une échelle allant de 0 à 1. Pour cela, on fait varier le seuil de classification, plutôt que de le fixer pour calculer la matrice de confusion notamment. Plus la courbe s'approche du coin haut gauche du graphe, plus la prédiction des classes positives est correcte avec un minimum d'erreur, et meilleur est le modèle (voir [Figure 24](#)). Une droite indique que la prédiction est aléatoire, et une courbe dans la partie droite du graphe indique que le modèle est mauvais. La mesure de l'aire sous la courbe (AUC) rend compte de ces caractéristiques. Un modèle parfait forme un carré, son aire vaut donc 1. Un modèle aléatoire forme un triangle, son aire vaut donc 0.5. La courbe d'un modèle totalement erroné se confond à l'axe des abscisses, son aire est donc nulle.

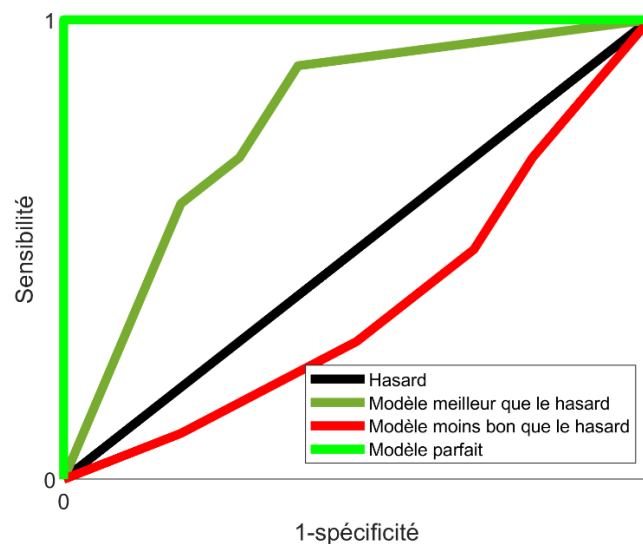


Figure 24 : Exemples de courbes ROC.

Bien que prévues pour la classification binaire, les courbes ROC peuvent s'adapter aux classifications multiclassées, en utilisant les stratégies de *one-vs-one* et *one-vs-all* vues pour le SVM.

4.2. Segmentation

4.2.1. Coefficient de Dice

Cette métrique, déjà introduite dans la [partie 3.4.](#), peut se calculer à partir de la matrice de confusion :

$$Dice = \frac{2 \times TP}{2 \times TP + FP + FN} \quad (33)$$

A noter que les autres métriques issues de la matrice de confusion, présentées dans la section 4.1.1., peuvent aussi être utilisées en segmentation (voir [Figure 25](#)). Cette formule ressemble à celle de *l'accuracy*, mais on peut noter l'absence des vrais négatifs au dénominateur. Dans un problème de segmentation, il n'est pas rare que l'arrière-plan soit plus étendu que la région segmentée. Dans ce cas, décompter les vrais négatifs peut avoir l'effet de surestimer la qualité de la segmentation. Aussi, le facteur 2 associé aux vrais positifs montre bien que l'accent est mis sur les pixels correctement détectés.

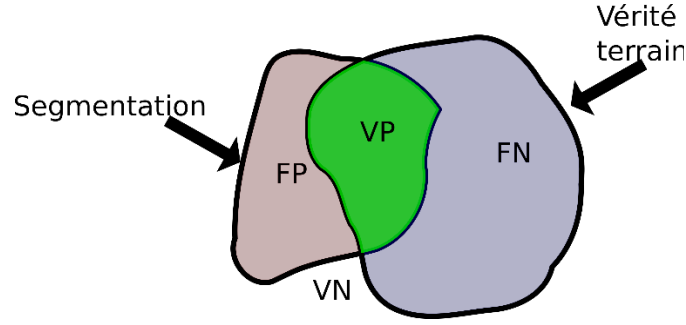


Figure 25 : Illustration des cas de figure de la matrice de confusion en segmentation. VP : vrai positif. VN : vrai négatif. FP : faux positif. FN : faux négatif.

4.2.2. Distance de Hausdorff

En traitement d'images, la distance de Hausdorff (HD) évalue la similarité entre les contours d'une région segmentée et sa vérité terrain. Les contours n'étant pas identiques, la distance de Hausdorff est orientée (voir [Figure 26](#)). La distance de Hausdorff d'un contour X à un contour Y est :

$$hd(X, Y) = \max_{x \in X} \min_{y \in Y} \|x - y\|_2 \quad (34)$$

La distance entre les points du contour est la distance euclidienne. La distance de Hausdorff d'un contour Y à un contour X est :

$$hd(Y, X) = \max_{y \in Y} \min_{x \in X} \|x - y\|_2 \quad (35)$$

Pour s'affranchir de cette distance orientée, on considère généralement la distance de Hausdorff bidirectionnelle :

$$HD(X, Y) = \max(hd(X, Y), hd(Y, X)) \quad (36)$$

Pour calculer la distance entre points du contour, on peut utiliser les cartes de distance. La carte de distance d'une segmentation est une image de même dimension mais dont la valeur des pixels est remplacée par leur plus courte distance à la région segmentée :

$$DT_{I_X}[x, y] = \min_{i, j} \left(\sqrt{(i - x)^2 + (j - y)^2} \right) \forall (i, j) \text{ tel que } X[i, j] = 1 \quad (37)$$

Pour obtenir la distance au contour Y , il suffit de retirer de l'image I_X l'image I_Y . La distance de Hausdorff orientée du contour X au contour Y devient :

$$hd_{DT}(X, Y) = |I_X - I_Y| DT_{I_X} \quad (38)$$

La distance de Hausdorff orientée du contour Y au contour X est :

$$hd_{DT}(Y, X) = |I_X - I_Y| DT_{I_Y} \quad (39)$$

La distance de Hausdorff donne une estimation plus précise de la qualité de la segmentation au niveau du contour que les métriques issues de la matrice de confusion, ce qui est nécessaire lorsque la forme de l'objet segmenté joue un rôle dans son analyse. Par exemple, nous chercherons à réduire cette distance pour obtenir une estimation plus précise des contours de la ZAC lors de sa segmentation (voir Chapitre V, [section 2.2.2](#)).

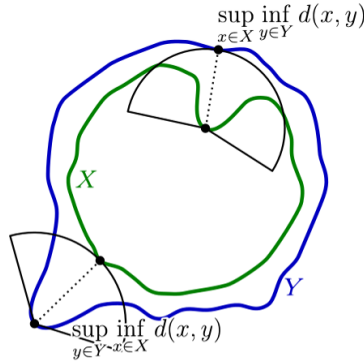


Figure 26 : Illustration de la distance de Hausdorff orientée entre deux contours. Tirée de Wikipédia.

5. Conclusion

Ce chapitre visait à introduire des notions essentielles à la compréhension des futurs chapitres. Les thématiques relatives à l'apprentissage automatique, particulièrement à la classification, serviront à la prédiction de la résistance coronarienne ([Chapitre VI](#)). Cette partie permettait aussi d'introduire l'apprentissage profond, sous-catégorie de l'apprentissage automatique, et son usage en segmentation d'images médicales. Nous avons enfin présenté des métriques essentielles à l'évaluation des performances de classification et de segmentation, auxquelles nous nous référerons tout au long de cette thèse, et notamment dans le chapitre suivant, traitant des méthodes employées dans la littérature pour l'analyse du fond de l'œil.

Etat de l'art de l'analyse d'images OCT-A de la rétine superficielle et de la choriocapillaire

Sommaire

1.	Introduction	45
2.	Méthodes de segmentation	45
2.1.	Réseau vasculaire rétinien	45
2.1.1.	Méthodes classiques	45
2.1.2.	Apprentissage profond	46
2.2.	ZAC	49
2.2.1.	Méthodes « classiques »	49
2.2.2.	Apprentissage profond	50
2.3.	Segmentation conjointe du réseau vasculaire rétinien et de la ZAC	52
2.4.	Perfusion dans la choriocapillaire	54
3.	Descripteurs	55
3.1.	Réseau vasculaire rétinien	55
3.1.1.	Analyse de la géométrie	55
3.1.2.	Analyse de la perfusion	60
3.2.	Zone avasculaire centrale (ZAC)	60
3.3.	Perfusion dans la choriocapillaire	62
3.3.1.	Les <i>flow voids</i>	62
3.3.2.	Analyse de la texture	62

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons l’état de l’art des méthodes d’analyse de la rétine superficielle et de la choriocapillaire. Ces couches ont déjà été abordées à plusieurs reprises dans les chapitres I et II. Nous nous concentrons particulièrement sur le réseau vasculaire et la zone avasculaire centrale (ZAC) dans la rétine superficielle. La choriocapillaire est décrite par sa perfusion. Ces éléments sont au cœur de l’analyse de ces couches dans la littérature. Pour chacune de ces régions d’intérêt, nous présentons les méthodes de segmentation employées. Nous distinguons les méthodes « classiques », se basant sur des critères ou des modèles explicites, et les méthodes d’apprentissage profond. Puis, nous décrivons les stratégies employées pour l’extraction de descripteurs utilisés pour la caractérisation de pathologies oculaires et de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

2. Méthodes de segmentation

2.1. Réseau vasculaire rétinien

2.1.1. Méthodes classiques

La tâche de segmentation d’un réseau vasculaire n’est pas spécifique aux images OCT-A de la rétine superficielle. Elle est aussi traitée dans le cerveau, la peau, les poumons, la rétine acquise par rétinophotographie, etc., et a ainsi été l’objet de nombreuses recherches. L’OCT-A étant une modalité d’imagerie plus récente que l’IRM ou le rétinographe utilisé pour l’examen du fond d’œil, les méthodes que nous présentons ici avaient déjà été développées dans d’autres types d’image.

La méthode classique élémentaire est le seuillage [38]–[40]. Plusieurs études soulèvent cependant un problème de non-reproductibilité des résultats en utilisant une variété de méthode de seuillage entre divers dispositifs OCT, dû à des algorithmes de décorrélation et des réglages en termes de contraste et luminosité différents, sans toutefois que cela ne limite la capacité de discrimination de sujets sains et malades [41]–[43]. Les méthodes de seuillage local restent toutefois à éviter, puisqu’elles identifient à tort de la perfusion dans la ZAC. Les méthodes de seuillage souffrent aussi de leur simplicité et sont très bruitées, puisqu’elles dépendent uniquement du contraste dans l’image, et conservent alors les artefacts. Pour y remédier, il est d’usage dans un premier temps de rehausser le contraste des vaisseaux. La méthode de référence est le filtre de Frangi [44]–[51]. Ce filtre différencie les structures tubulaires des formes quelconques, appelées blobs, à partir des valeurs propres λ_1 et λ_2 ($|\lambda_1| < |\lambda_2|$) de la matrice hessienne $\mathcal{H}$. Cette matrice décrit les variations d’intensité dans l’image I selon plusieurs directions :

$$\mathcal{H}(x, y) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 I}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \end{bmatrix} \quad (40)$$

En effet, l’intensité des pixels associés à un vaisseau varie peu dans sa longueur par rapport à sa largeur, alors qu’un blob aura de fortes variations d’intensité, peu importe la direction prise. Ceci se traduit par des valeurs propres similaires et négatives pour la matrice hessienne d’un blob, alors que la valeur propre associée à la direction du vaisseau sera nulle (voir Figure 27). Ces valeurs propres sont utilisées dans une fonction de détection des vaisseaux qui associe à chaque pixel une probabilité d’appartenance à un

vaisseau. Cette méthode est multi-échelle, c'est-à-dire que différentes tailles de vaisseaux peuvent être détectées.

Dans des images OCT-A, ce filtre est le plus souvent utilisé pour rehausser les plus larges vaisseaux qui ont effectivement une forme curvilinéaire, tandis que les capillaires sont directement seuillés [45], [48]–[51]. Le filtre de Frangi est cependant peu sensible aux bifurcations des vaisseaux qui ne sont pas tubulaires, causant une perte de connectivité du réseau vasculaire. D'autres méthodes de réhaussement existent, comme OOF (*optimally oriented flux*), qui s'appuie aussi sur les variations d'intensité, mais cette fois aux contours d'un cercle dont le rayon peut varier pour une détection multi-échelle [52]. Nous trouvons aussi le filtre de jumelage, qui fait correspondre la variation d'intensité de la coupe transversale d'un vaisseau à un profil de référence [53].

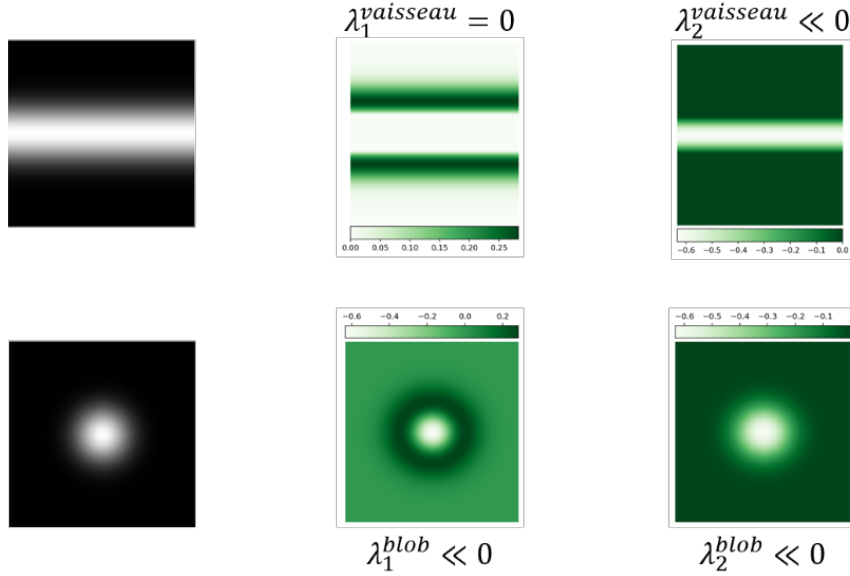


Figure 27 : Valeurs propres de la matrice hessienne d'une forme tubulaire et non-tubulaire.

Une approche différente utilise des algorithmes d'apprentissage automatique pour séparer les pixels en classes de vaisseaux et d'arrière-plan. Eladawi *et al.* [54] ont employé une approche supervisée. Elle applique un classifieur bayésien à des cartes de probabilité d'appartenance à un vaisseau. Ces probabilités dépendaient de l'intensité et du voisinage des pixels. Khansari *et al.* [55] ont approché le problème de façon non-supervisée, avec un algorithme de K-moyennes à deux classes : la perfusion et le reste de l'image. Il s'apparente alors à un seuillage, et nécessite ainsi une étape de post-traitement pour nettoyer au mieux la segmentation bruitée. Engberg *et al.* [56] ont utilisé un modèle de segmentation par dictionnaire, en séparant les larges vaisseaux, les capillaires et l'arrière-plan d'images d'entraînement annotées. Ces structures étaient discriminées en appliquant l'algorithme de K-moyennes sur les données issues du voisinage des pixels.

2.1.2. Apprentissage profond

Dès lors que la base de données est suffisamment large, les méthodes par apprentissage profond surpassent les méthodes « classiques ». Ce résultat se vérifie pour la segmentation du réseau vasculaire.

Giarratano *et al.* [57] ont relevé une hausse des performances avec U-Net et CS-Net. Ce réseau utilise des blocs d'attention précisant l'interdépendance spatiale et inter-canal entre l'encodeur et le décodeur d'un U-Net. Malgré de bonnes performances générales, marquées par des coefficients de Dice élevés, ces réseaux ont tendance à surévaluer le diamètre des vaisseaux les plus fins, notamment des capillaires. Plusieurs approches ont été envisagées pour corriger cette erreur. Pissas *et al.* [58] ont affiné le résultat en utilisant plusieurs U-Net en cascade, partageant leurs poids. Ma *et al.* [59] ont divisé la segmentation des vaisseaux en deux étapes. La première utilise une architecture encodeur-décodeur pour obtenir une segmentation large des vaisseaux. Parallèlement, un autre encodeur-décodeur, moins profond, extrayait les lignes centrales des vaisseaux, donnant une segmentation partielle des vaisseaux les plus fins ou faiblement résolus. Ces cartes de prédiction étaient ensuite pondérées par des cartes de propagation locales, dont les paramètres indiquent la confiance avec laquelle un pixel appartient à un vaisseau en fonction de son voisinage. Cette méthode, nommée OCTA-Net (voir Figure 28), a obtenu des résultats supérieurs à la littérature sur leur base de données, rendue publique, ROSE.

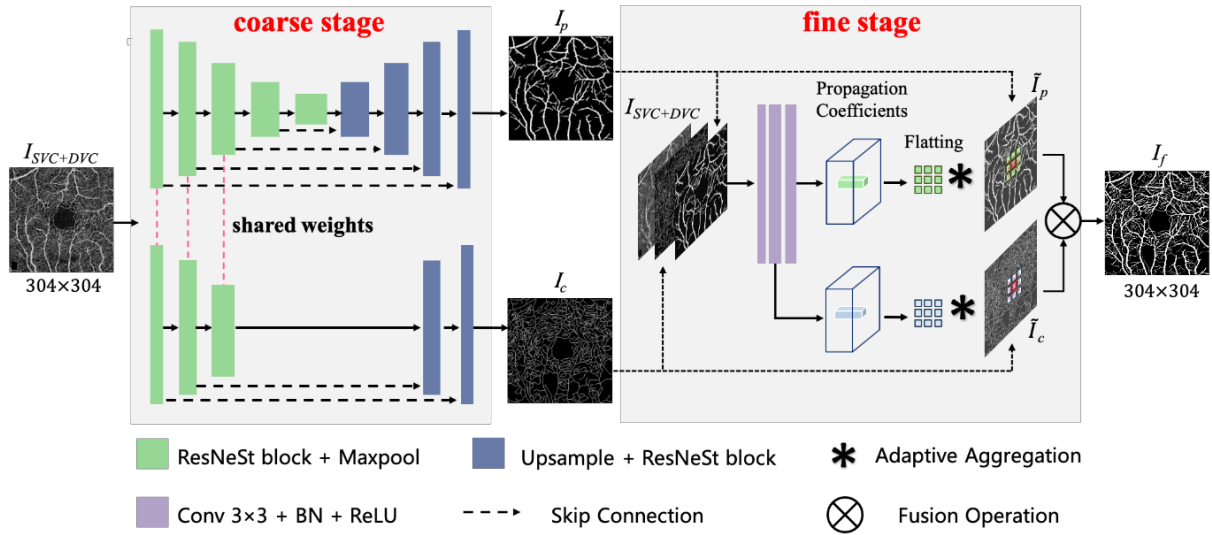


Figure 28 : Architecture de OCTA-Net de Ma *et al.* [59]

Une dernière catégorie de méthode produit une segmentation des vaisseaux rétiens dans les images *en face* à partir des volumes d'OCT-A. Dans ces méthodes, l'architecture des réseaux se divise en deux parties : une première traite l'information en 3D, et une deuxième en 2D. Le passage du 3D en 2D se fait par un bloc de projection. On note particulièrement les travaux de Li *et al.* [60], dont la méthode IPN (*image projection network*) implique un *pooling* unidirectionnel pour réaliser cette projection. La perte de résolution entre le passage du 3D au 2D implique cependant l'absence de segmentation des capillaires ; et seuls les vaisseaux larges de l'arbre vasculaire sont extraits.

L'ensemble des méthodes de segmentation du réseau vasculaire rétinien dans des images OCT-A, ainsi que leurs performances, lorsqu'elles étaient fournies, sont récapitulés dans le Tableau 2. Les performances des méthodes employées ne sont relevées que pour les travaux les présentant, c'est-à-dire ceux se concentrant sur la tâche de segmentation. En l'absence de base de données commune, la comparaison des performances n'est pas directe.

Article	Méthode	Région segmentée	Résultats
Méthodes classiques			
Ong <i>et al.</i> [38]	Seuillage global	Larges vaisseaux + capillaires	Non reportés
Andrade de Jesus <i>et al.</i> [39]	Seuillage global	Larges vaisseaux + capillaires	Non reportés
Alam <i>et al.</i> [40]	Seuillage global	Larges vaisseaux Uniquement	Non reportés
Yousefi <i>et al.</i> [44]	Filtre de Frangi + seuillage local	Larges vaisseaux + capillaires	Se. = 0,79 Sp. = 0,95 Acc. = 0,94 (Tests sur DRIVE)
Chu <i>et al.</i> [45]	Seuillage global + seuillage local + filtre de Frangi	Larges vaisseaux + capillaires	Non reportés
Kim <i>et al.</i> [51]	Seuillage global + seuillage local + filtre de Frangi	Larges vaisseaux + capillaires	Non reportés
Li <i>et al.</i>	Filtre de Frangi vs OOF	Larges vaisseaux + capillaires	Dice = 0,69 (Frangi) Dice = 0,85 (OOF)
Alam <i>et al.</i> [53]	Filtre de jumelage	Larges vaisseaux uniquement	Non reportés
Alam <i>et al.</i> [46]	Filtre de Frangi	Larges vaisseaux + capillaires	Non reportés
Aharony <i>et al.</i> [47]	Filtre de Frangi + seuillage global	Larges vaisseaux + capillaires	Non reportés
Pappelis <i>et al.</i> [48]	-Otsu -Otsu + Filtre de Frangi + seuillage global	-larges vaisseaux + capillaires -larges vaisseaux uniquement	Non reportés
Xu <i>et al.</i> [49]	-Otsu -Otsu + Filtre de Frangi + seuillage global	-larges vaisseaux + capillaires -larges vaisseaux uniquement	Non reportés
Su <i>et al.</i> [50]	Seuillage global + seuillage local + filtre de Frangi	Larges vaisseaux + capillaires	Non reportés
Khansari <i>et al.</i> [55]	K-Moyennes	Larges vaisseaux uniquement	Non reportés
Cano <i>et al.</i> [61]	K-Moyennes	Larges vaisseaux uniquement	Non reportés
Engberg <i>et al.</i> [56]	Dictionnaire + K-Moyennes	Larges vaisseaux + capillaires	Dice (une image test) : -larges vaisseaux : 0,82 -capillaires : 0,71 -arrière-plan : 0,76
Eladawi <i>et al.</i> [54]	Apprentissage de modèles d'intensité et de spatialité	Larges vaisseaux + capillaires	Dice = 0,95 AUC = 0,96

Article	Méthode	Région segmentée	Résultats
Apprentissage profond			
Prentasić <i>et al.</i> [62]	CNN	Larges vaisseaux + capillaires	Acc. = 0,84
Mou <i>et al.</i> [63]	CS-Net	Larges vaisseaux + capillaires	Acc. = 0,92 Se. = 0,86 Sp. = 0,92 AUC = 0,95
Giarratano <i>et al.</i> [57]	Comparaison de méthodes « classiques » et d'apprentissage profond	Larges vaisseaux + capillaires	Meilleures performances avec U-Net et CS-Net : Dice = 0,91 Acc. = 0,91 Se. = 0,91 (CS-Net) Pre. = 0,97 (U-Net)
Lo <i>et al.</i> [64]	U-Net (apprentissage par transfert)	Larges vaisseaux + capillaires	Acc. = 0,86 Dice = 0,86
Ma <i>et al.</i> [59]	OCTA-Net	Larges vaisseaux + capillaires	Acc. = 0,92 Dice = 0,77 AUC = 0,95
Pissas <i>et al.</i> [58]	U-Net en cascade	Larges vaisseaux uniquement	Sur le squelette (avec tolérance) : Se. = 0,92 Pre. = 0,94
Li <i>et al.</i> [60]	IPN 3D → 2D	Larges vaisseaux uniquement	Dice = 0,88 Se. = 0,84 Pre. = 0,92
Guo <i>et al.</i> [65]	U-Net 3D → 2D	Larges vaisseaux + capillaires	Se. = 0,90 Sp. = 0,97

Tableau 2 : Etat de l'art de la segmentation du réseau vasculaire rétinien dans des images OCT-A. Se. : sensibilité. Sp. : spécificité. Acc. : *accuracy*. AUC : aire sous la courbe opérateur-receveur. Pre. : précision.

2.2. ZAC

2.2.1. Méthodes « classiques »

Les approches classiques de segmentation de la ZAC se divisent toutes en deux étapes (voir [Figure 29](#)).

La première consiste à identifier la région correspondant à la ZAC, sans que la segmentation ne soit nécessairement idéale. Pour cela, Lu *et al.* [66] et Liu *et al.* [67] ont fait croître, par similarité d'intensité, une région initialement définie par un point, placé automatiquement dans la ZAC. Diaz *et al.* [68] ont utilisé des opérateurs morphologiques afin de détecter la plus large région non perfusée dans l'image des contours des vaisseaux, obtenue par application du filtre de Canny.

Cette première détection sert ensuite de point de départ pour affiner la segmentation, de sorte que les contours de la ZAC épousent au mieux les capillaires la délimitant. Diaz *et al.* [68] compensaient les effets de lissage et perte de structure liés aux opérations morphologiques en appliquant une croissance de région sur leur segmentation initiale, en prenant une condition de similarité d'intensité. Lu *et al.* [66]

déterminaient, à partir de leur segmentation initiale, le plus grand cercle inscrit dans la ZAC. Ce cercle était placé au centre estimé de la ZAC et servait de contour initial, dont la forme évoluait par un modèle de *snake* GGVF (*generalized gradient vector flow*) [69]. Dans ce modèle, la courbe paramétrique, modélisant au départ le cercle, est poussée jusqu'aux vaisseaux, identifiés par la méthode d'Otsu. Pour cela, l'énergie était associée à différentes contraintes propres au contour (élasticité, lissage) et aux vaisseaux segmentés. Enfin, Liu *et al.* [67] ont utilisé un algorithme de ligne de partage des eaux (*watershed*) pour diviser leur segmentation initiale en plusieurs régions. La région initiale associée à la ZAC était celle incluant le point de départ de la croissance de région appliquée dans la détection initiale. La ZAC était ensuite itérativement mise à jour en y ajoutant les régions partageant avec la ZAC un côté suffisamment long.

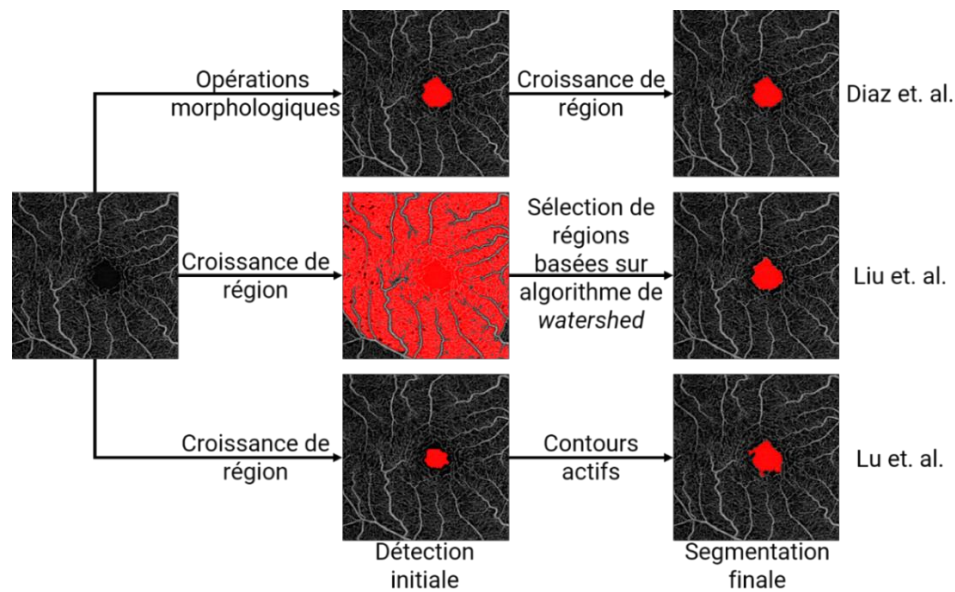


Figure 29 : Segmentation en deux étapes de la ZAC par approches « classiques ».

Bien qu'intuitives, ces méthodes se basent sur plusieurs hypothèses discutables :

- Une région de l'image peut toujours être identifiée comme étant la ZAC (Diaz, Lu, Liu)
- La ZAC se situe au moins à proximité du centre de l'image (Diaz, Lu)
- La ZAC est parfaitement détournée par un anneau de capillaires. (Diaz, Lu).

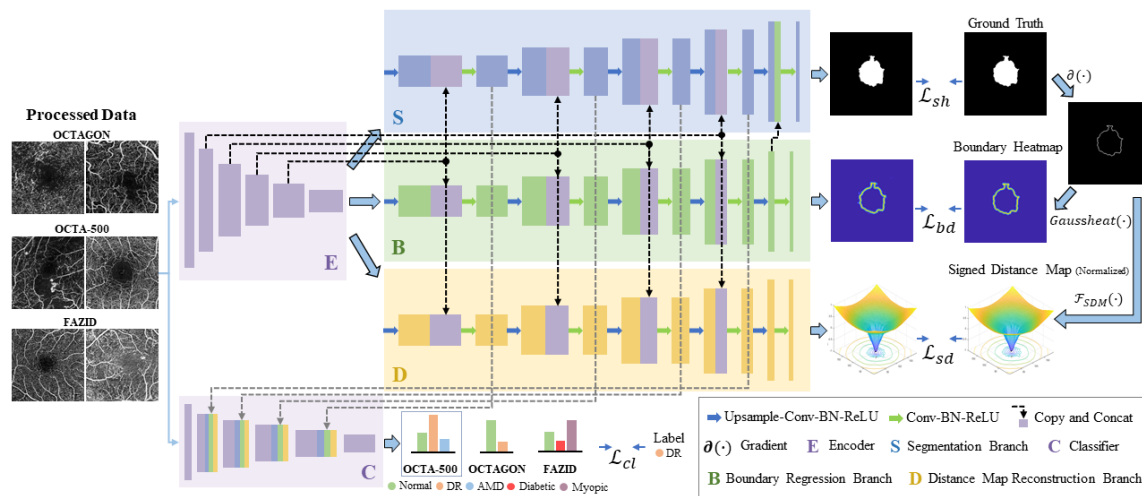
Ces méthodes sont en outre fortement paramétrées et peu généralisables. C'est pourquoi la tâche de segmentation de la ZAC a été plus largement approchée par apprentissage profond.

2.2.2. Apprentissage profond

La segmentation de la ZAC par apprentissage profond se base sur des réseaux de neurones type encodeur-décodeur, inspirés par U-Net. Notamment, Guo *et al.* [70] ont modifié cette architecture en associant aux blocs de convolution usuels des blocs de *squeeze and excitation*. Ces blocs transforment une carte de caractéristiques en pondérant chacun de ses canaux en fonction de leur importance dans la représentation des données. Leur méthode affichait des performances excellentes en termes de sensibilité

(0.972 ± 0.019) et spécificité (0.999 ± 0.001). Elles surpassaient largement celles des méthodes de Diaz *et al.* [68] et Lu *et al.* [66] en terme de Dice (0.976 contre 0.879 et 0.808). La base de données utilisée doit toutefois mettre en perspective ces résultats. En effet, les rétines superficielles de 45 sujets myopes (33 faibles et 12 fortes) ont fortement été augmentées, en modifiant dans un premier temps les réglages de luminosité/contraste du système OCT, et d'autre part en tournant artificiellement les images, portant la taille de leur base de données à 2430 images. La variabilité des images de test était donc limitée. Li *et al.* [71] ont proposé une méthode de segmentation rapide de la ZAC, en diminuant le nombre de couches de convolution de U-Net, mais en augmentant la taille des noyaux de convolution dans les couches les plus profondes du réseau afin de conserver un nombre suffisamment élevé de paramètres, pour identifier le plus précisément la position de la ZAC. Leur méthode leur permettait de détecter avec précision le centre de la ZAC dans des images OCT et OCT-A de patients atteints de diverses rétinopathies. En revanche, la complexité de la ZAC pour ces rétinopathies, en particulier pour la rétinopathie diabétique, est à l'origine d'une segmentation imprécise (*accuracy* de 94.4 % pour les patients atteints de rétinopathie diabétique). Le cas de la segmentation de la ZAC chez des patients atteints de rétinopathie diabétique est aussi traité par Mirshahi *et al.* [72]. Ils ont pour cela comparé l'aire de la ZAC segmentée par Detectron2 [73] à la vérité terrain chez des patients sains et malades. Le degré de concordance de la mesure de l'aire, évalué par un diagramme de Bland-Altman, était meilleur par leur méthode que par l'outil de segmentation intégré à leur système OCT. Cette différence était surtout notable pour les patients atteints de rétinopathie diabétique. Outre l'architecture originale de leur réseau de neurones – la seule à ne pas être de type U-Net, leur étude était la seule à évaluer la segmentation de la ZAC par un de ses descripteurs (sa taille).

Les travaux de Lin *et al.* [74] se détachaient des précédents, en mettant l'accent sur la détection précise des contours de la ZAC. Pour cela, la partie décodeur suivant l'encodeur est divisée en trois branches, aux structures identiques mais aux fonctions différentes (voir Figure 30). La première produisait une carte de segmentation de la ZAC, évaluée par la fonction de perte de Dice. Une deuxième produisait une carte de segmentation du contour de la ZAC, dont la similarité était comparée à une vérité terrain du contour par erreur quadratique moyenne. La largeur des contours étant d'un pixel, les erreurs pixels à pixels ainsi mesurées seraient très élevées. Ceci était compensé en ajoutant une tolérance gaussienne à la fonction de perte. La troisième branche produisait une carte de distance signée de la ZAC, évaluée aussi par erreur quadratique moyenne.


 Figure 30 : Architecture de BSDA-Net, de Lin *et al.* [74]

La fonction de perte totale était finalement une somme pondérée des trois fonctions de perte précédentes. L'apprentissage des contours était donc intégré à la tâche de segmentation. Grâce à cette architecture, les performances de leur méthode dépassaient celles d'autres réseaux de neurones, y compris U-Net, en termes de coefficient de Dice et de distance de Hausdorff, sur les bases de données publiques OCTA-500, OCTAGON et FAZID (voir [Figure 31](#)). Ce réseau était en outre utilisé pour la prédiction de pathologies, en ajoutant un deuxième encodeur, dont les cartes de caractéristiques sont concaténées à celles des trois autres décodeurs. La segmentation de la ZAC apporte ainsi un contexte à la prédiction de ces pathologies. Li *et al.* [\[60\]](#) ont aussi intégré la formation de la carte de distance de la ZAC dans leur architecture pour la formation de cartes de segmentation dans des images *en face* à partir des volumes d'OCT-A. Ils considéraient toutefois que la ZAC était au centre de l'image, ce qui contribuait à une baisse des performances.

Method	OCTA-500				OCTAGON				FAZID			
	Dice↑	Jaccard↑	95HD↓	ASD↓	Dice↑	Jaccard↑	95HD↓	ASD↓	Dice↑	Jaccard↑	95HD↓	ASD↓
UNet [22] (w BN)	94.51 ± 6.71	90.16 ± 9.23	5.35 ± 9.67	1.02 ± 1.81	87.71 ± 7.09	78.73 ± 9.95	7.63 ± 12.93	2.28 ± 3.01	89.29 ± 8.09	81.40 ± 10.53	7.65 ± 11.48	2.34 ± 2.60
UNet++ [32]	94.71 ± 6.61	90.53 ± 9.42	5.33 ± 8.61	0.99 ± 1.81	87.86 ± 6.75	78.94 ± 9.90	6.35 ± 9.58	2.05 ± 2.33	88.73 ± 7.94	80.51 ± 10.95	8.26 ± 11.92	2.50 ± 2.81
PSPNet [30]	91.48 ± 6.89	84.87 ± 9.29	6.91 ± 11.01	1.63 ± 2.07	86.87 ± 6.69	77.34 ± 9.49	6.89 ± 10.92	2.18 ± 1.98	87.58 ± 9.40	78.91 ± 12.17	10.04 ± 16.94	2.96 ± 3.57
DeepLabv3+ [5]	92.35 ± 7.33	86.44 ± 9.71	6.06 ± 7.01	1.34 ± 1.49	87.28 ± 6.82	78.00 ± 9.50	6.65 ± 10.39	2.17 ± 2.38	88.22 ± 8.98	79.82 ± 11.57	8.02 ± 13.57	2.74 ± 4.12
Baseline (<i>E</i> + <i>S</i>)	95.24 ± 7.00	91.49 ± 9.05	4.52 ± 7.20	0.89 ± 2.25	87.73 ± 7.82	78.84 ± 10.24	6.95 ± 11.61	2.19 ± 2.81	89.89 ± 7.16	82.27 ± 10.02	7.05 ± 10.36	2.20 ± 2.57
BSDA (w/o <i>D</i> , <i>C</i>)	95.90 ± 4.20	92.40 ± 6.71	4.37 ± 7.26	0.76 ± 1.48	88.30 ± 6.32	79.56 ± 9.04	6.23 ± 9.81	2.00 ± 2.02	90.77 ± 5.87	83.57 ± 8.63	6.52 ± 10.15	1.98 ± 2.31
BSDA (w/o <i>B</i> , <i>C</i>)	95.84 ± 4.40	92.30 ± 6.92	4.08 ± 5.81	0.72 ± 1.20	88.14 ± 6.45	79.31 ± 9.10	5.94 ± 9.63	1.97 ± 2.18	90.60 ± 7.12	83.43 ± 9.57	6.19 ± 7.42	1.90 ± 2.26
BSDA (w/o <i>C</i>)	96.21 ± 3.78	92.92 ± 6.14	3.61 ± 5.68	0.63 ± 1.23	88.64 ± 5.89	80.00 ± 8.66	5.43 ± 6.86	1.80 ± 1.26	91.03 ± 5.13	83.91 ± 7.92	5.85 ± 6.05	1.81 ± 1.23
BSDA (ours)	96.07 ± 4.28	92.72 ± 6.82	3.90 ± 6.03	0.68 ± 1.28	88.37 ± 6.03	79.64 ± 8.75	5.79 ± 8.95	1.92 ± 1.96	90.98 ± 5.19	83.84 ± 8.03	5.67 ± 5.53	1.82 ± 1.23

Figure 31 : Performances de BSDA-Net par rapport à d'autres architectures sur OCTA-500, OCTAGON et FAZID. 95HD : distance de Hausdorff sur le 95^{ème} percentile. ASD : distance moyenne symétrique entre contours. E : encodeur, S : décodeur de segmentation, D : décodeur de carte de distance, B : décodeur de contour, C : encodeur de classification. [\[74\]](#)

Le [Tableau 3](#) récapitule les différentes méthodes employées et les performances de segmentation de la ZAC.

2.3. Segmentation conjointe du réseau vasculaire rétinien et de la ZAC

La ZAC étant délimitée par un anneau de capillaires, il paraît naturel de chercher à segmenter la ZAC et le réseau vasculaire simultanément. Cette approche était d'ailleurs employée dans les méthodes « classiques » qui détectaient initialement la ZAC dans une carte de segmentation du réseau vasculaire. L'accent n'y était toutefois pas mis sur une extraction précise des vaisseaux. Les méthodes de segmentation conjointe du réseau vasculaire et de la ZAC cherchent à améliorer simultanément la segmentation de ces régions. Les méthodes d'apprentissage profond sont adaptées à la segmentation conjointe.

Article	Méthode	Base de données	Résultats
Lu <i>et al.</i> [66]	Croissance de région + contours actifs	Privée	Jacc. = 0,87 (sains) Jacc = 0,86 (diabète sans RD) Jacc. = 0,89 (RD faible/modérée) Jacc. = 0,83 (RD sévère ou proliférante)
Diaz <i>et al.</i> [68]	Opérateurs morphologiques + croissance de région	OCTAGON	Jacc. = 0,82 (sains) Jacc. = 0,83 (RD)
Liu <i>et al.</i> [67]	Croissance de région + sélection de régions divisées par <i>watershed</i>	Privée	Corr. = 0,95 (sains) Corr. = 0,93 (RD) Corr. = 0,92 (faible qualité)
Guo <i>et al.</i> [70]	U-Net avec blocs de <i>squeeze-and-excitation</i>	Privée	Dice = 0,98 Se. = 0,97 Sp. = 0,99
Mirshahi <i>et al.</i> [72]	Detectron2	Privée	Dice = 0,97 (sains) Dice = 0,93 (RD) Diagramme de Bland-Altman : bonne estimation de l'aire de la ZAC
Li <i>et al.</i> [71]	U-N allégé	Privée	Dice = 0,85 Acc. = 0,99 Pre. = 0,92 Se. = 0,82
Guo <i>et al.</i> [65]	U-Net avec blocs d'attention sur les contours	Privée + OCTAGON	Dice = 0,88 Pre. = 0,93 Se. = 0,85 HD = 17,79
Lin <i>et al.</i> [74]	U-Net à 3 décodeurs pour l'apprentissage : — de la segmentation — des contours — de la carte de distances	OCTA-500 OCTAGON FAZID	Voir Figure 31
Li <i>et al.</i> [60]	IPN 3D → 2D	Privée	Dice = 0,89 Pre. = 0,90 Se. = 0,90

Tableau 3 : Méthodes employées dans la littérature pour la segmentation de la ZAC. Jacc. : indice de Jaccard. RD : rétinopathie diabétique. Se. : sensibilité. Sp. : spécificité. Acc. : *accuracy*. HD : distance de Hausdorff.

L'architecture du réseau de neurones proposée par Peng *et al.* [\[75\]](#) consistait à la mise en parallèle d'un U-Net pour la segmentation de la ZAC et d'un réseau d'extraction grossière à fine pour les vaisseaux, sans qu'il n'y ait de poids en commun entre chaque branche. L'apprentissage restait conjoint puisque la fonction de perte totale dépendait de la qualité de la prédiction de la ZAC et du réseau vasculaire. Cette stratégie leur a permis d'améliorer la segmentation de chaque structure comparée aux méthodes abordant ces tâches indépendamment l'une de l'autre. L'approche développée par Liang *et al.* [\[76\]](#) était plus originale. Elle se basait sur un bloc de transformation d'image commun à la segmentation de la ZAC et

du réseau vasculaire. Le réseau vasculaire était extrait par transfert de style. Cette technique, employée particulièrement pour la création d'images artistiques par intelligence artificielle, permet d'apprendre à imiter le style d'une image de référence, appelée image de style. Dans leur approche, cette image de style n'était toutefois pas la vérité terrain du réseau vasculaire de l'image étudiée, mais une image binaire d'un réseau vasculaire quelconque. Il s'agit ainsi d'une approche non-supervisée d'extraction du réseau vasculaire. La segmentation de la ZAC se faisait, elle, à partir d'un U-Net, auquel était fourni en entrée le produit du bloc de transformation d'image. Cette méthode originale est donc moins couteuse en ressources que l'approche de Peng *et al.* [75] puisqu'elle ne nécessite que les annotations de la ZAC, mais l'étude manque d'une analyse de la segmentation du réseau vasculaire.

2.4. Perfusion dans la choriocapillaire

La perfusion dans la choriocapillaire provient essentiellement de capillaires. Contrairement à la rétine superficielle, ces micro-vaisseaux n'affichent pas de forme particulière. Ainsi, l'utilisation de filtres de réhaussement, ou de modèles de segmentation n'est pas indiquée. C'est pourquoi la méthode privilégiée est le seuillage. Il est recommandé d'utiliser des méthodes de seuillage local [77], et la méthode de Phansalkar reste la référence [78]. Cette méthode, initialement utilisée pour détecter des noyaux de cellules malgré une intensité variable, fut adoptée en premier par Spaide *et al.* [79] dans leur étude de la distribution des *flow voids*. Il s'agit d'une version améliorée de la méthode de Sauvola [80], qui sous-évaluait le seuil dans les régions de faible luminosité, et donc surestimait la taille des noyaux. Cet algorithme permet donc d'estimer correctement les *flow voids*, d'où sa popularité. Comme tout algorithme de seuillage local, un seuil est calculé pour chaque région de l'image. Ce seuil est calculé en fonction de l'intensité moyenne $m(x, y)$ et l'écart-type $s(x, y)$ des pixels en tout point (x, y) de l'image selon la formule :

$$T(x, y) = m(x, y) \left[1 + pe^{-qm(x, y)} + k \left(\frac{s(x, y)}{R} - 1 \right) \right] \quad (41)$$

Par rapport à la méthode de Sauvola, Phansalkar *et al.* [78] ont rajouté un terme exponentiel. La constante p détermine l'amplitude de l'augmentation du seuil, et q contrôle la valeur de moyenne à partir de laquelle le seuil est surestimé. Pour leur application, Phansalkar *et al.* ont déterminé $p = 3$, pour ne pas trop surestimer le seuil, $q = 10$ pour que l'exponentiel ne contribue à la valeur du seuil à partir d'une valeur moyenne de 0.4. Les constantes k et R sont déterminés en fonction de la gamme dynamique de l'écart-type, et valent respectivement 0.25 et 0.5. Ces valeurs sont systématiquement reprises pour la segmentation de la perfusion dans la choriocapillaire. En outre, la taille de la région influe sur le résultat de la segmentation. Cette région est circulaire d'un rayon de 15 pixels par défaut sur Fiji, logiciel régulièrement utilisé pour l'analyse de la choriocapillaire. Cette taille, comme les constantes, est très souvent conservée. L'étude de Chu *et al.* [81] a permis de remettre en question le choix de la taille. La région devrait être la plus petite possible afin que le seuil soit évalué le plus localement possible. Si la région est trop grande, la moyenne sera élevée (les capillaires étant majoritaires devant les zones d'absence de flux), et la taille des zones d'absence de flux sera surestimée. A l'inverse, une région trop petite inclura trop peu de pixels et sous-estimera la taille de ces régions. Etant donné ces cas limite, Chu *et al.* [81] ont suggéré d'utiliser une région circulaire de diamètre un à deux fois la distance inter-capillaire, estimée à 25 μm .

Une autre attention doit être apportée aux artefacts de projection. La choriocapillaire se situe sous la rétine, fortement vascularisée. Etant donné le principe de l'OCT-A, l'ombre de la perfusion rétinienne se superpose à la choriocapillaire, pouvant cacher les zones d'absence de flux. Il est donc nécessaire de minimiser ces artefacts avant de procéder à la segmentation. Il existe dans la littérature trois stratégies. La première est d'exclure les images présentant de forts effets d'ombre. La deuxième est d'utiliser l'option de minimisation des artefacts de projection propre au dispositif OCT, lorsqu'il est disponible. La troisième est d'appliquer la méthode de Zhang *et al.* [82], [83]. Celle-ci consiste simplement à soustraire la contribution de la perfusion rétinienne à celle de la choriocapillaire, à condition que les images aient été compressées logarithmiquement, ce qui est généralement le cas.

3. Descripteurs

3.1. Réseau vasculaire rétinien

3.1.1. Analyse de la géométrie

L'analyse de la géométrie du réseau vasculaire consiste à décrire l'agencement des vaisseaux dans l'arbre vasculaire, ainsi que leur forme. Cet agencement est représenté globalement par la dimension fractale, et localement en caractérisant les vaisseaux à leurs embranchements. La forme est évaluée en mesurant le calibre et la tortuosité des vaisseaux. Nous approfondissons dans cette section chacun de ces types de descripteurs.

Dimension fractale – On appelle fractale un motif se répétant à toutes les échelles [84]. Le flocon de Koch est un exemple artificiel de structure fractale, construit à partir de triangles équilatéraux de longueur un tiers du côté dont ils sont issus. Se forme ainsi un flocon de neige, dont le périmètre diverge après une infinité de divisions, alors que l'aire reste finie (voir [Figure 32](#)).

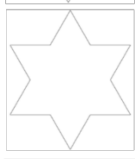
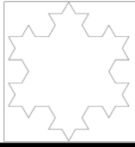
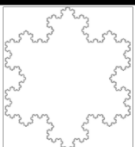
Itération		Nombre de côtés	Longueur d'un côté	Périmètre	Aire
0		3	1	3	$\frac{\sqrt{3}}{4} \times 1^2$
1		12	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3} \times 12$	$\frac{\sqrt{3}}{4} \times \left[1^2 + 3 \times \left(\frac{1}{3} \right)^2 \right]$
2		48	$\frac{1}{9}$	$\frac{1}{9} \times 48$	$\frac{\sqrt{3}}{4} \times \left[1^2 + 3 \times \left(\frac{1}{3} \right)^2 + 12 \times \left(\frac{1}{9} \right)^2 \right]$
n		3×4^n	$\frac{1}{3^n}$	$3 \times \left(\frac{4}{3} \right)^n \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty$	$\frac{\sqrt{3}}{4} \left(1 + \frac{1}{3} \sum_{k=0}^{n-1} \left(\frac{4}{9} \right)^k \right) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \frac{8\sqrt{3}}{5 \times 4}$

Figure 32 : Flocon de Koch à différentes itérations. Pour une infinité d'itérations, le périmètre est infini et l'aire est finie, et n'augmente que d'un facteur 1,6 par rapport à l'aire du triangle initial.

Ce comportement se retrouve aussi dans la nature. On observe par exemple une augmentation de la longueur d'une côte maritime en réduisant l'échelle de mesure, alors que la surface est inchangée. Les embranchements sont aussi des motifs élémentaires de structure fractale, qu'on retrouve dans les nervures d'une feuille ou un réseau vasculaire. La longueur n'étant pas une grandeur adaptée aux fractales, une alternative est de mesurer leur dimension. Dans son sens classique, la dimension d'un objet relie sa taille et sa mesure lorsqu'elle est modifiée. Ce lien s'exprime par une loi de puissance de la forme :

$$A = N^D \quad (42)$$

Où A est la mesure de l'objet, N le facteur d'augmentation de la taille, et D sa dimension. Par exemple, lorsque la taille d'un carré double, son aire quadruple : nous retrouvons bien une dimension égale à deux. Si l'on étend cette définition au flocon de Koch, on obtient une dimension de :

$$\frac{\log(4)}{\log(3)} = 1.26 \quad (43)$$

Une dimension fractale, contrairement à la dimension classique, n'est pas entière. Elle est bornée supérieurement par la dimension du plan dans laquelle elle se trouve. Plus la dimension fractale est élevée, plus le motif se répétant est complexe.

La définition la plus rigoureuse de la dimension fractale est celle de Hausdorff-Besicovitch [\[84\]](#). Elle s'appuie sur le recouvrement, par des formes élémentaires de taille et dimension connues, d'un objet pour évaluer sa mesure, et en déduire sa dimension. La mesure de cette forme, de taille δ (côté d'un carré, diamètre d'un cercle, etc.), et de dimension d , est définie par :

$$h(\delta) = \gamma(d)\delta^d \quad (44)$$

Dans cette expression, $\gamma(d)$ est un facteur géométrique dépendant de l'objet et de sa dimension. Alors, la mesure de l'objet recouvert par $N(\delta)$ formes vaut :

$$M_d = \gamma(d)N(\delta)\delta^d \quad (45)$$

On utilise cette approche pour mesurer la dimension fractale au sens de Hausdorff-Besicovitch, comme étant la dimension critique à laquelle la mesure d'un ensemble M_d passe de zéro à l'infini :

$$M_d \xrightarrow{\delta \rightarrow 0} \begin{cases} 0, d < D \\ \infty, d > D \end{cases} \quad (46)$$

Si la forme élémentaire est un carré, son facteur géométrique vaut 1, et à partir de l'équation (45), on a, pour de petits δ :

$$N(\delta) \approx \delta^{-D} \quad (47)$$

Cette approximation donne la dimension fractale au sens de Minkowski, aussi appelée *box-counting*, en référence à la méthode d'évaluation de la dimension fractale. En linéarisant l'équation (47), la dimension fractale devient la pente de la courbe $N = f(\delta)$. Ainsi, en comptant le nombre de boîtes nécessaires pour recouvrir l'objet à une taille donnée, on en déduit la dimension fractale. Bien qu'étant une approximation, le *box-counting* donne une bonne estimation de la dimension fractale (1,27 contre 1,26) du flocon de Koch (voir [Figure 33](#)).

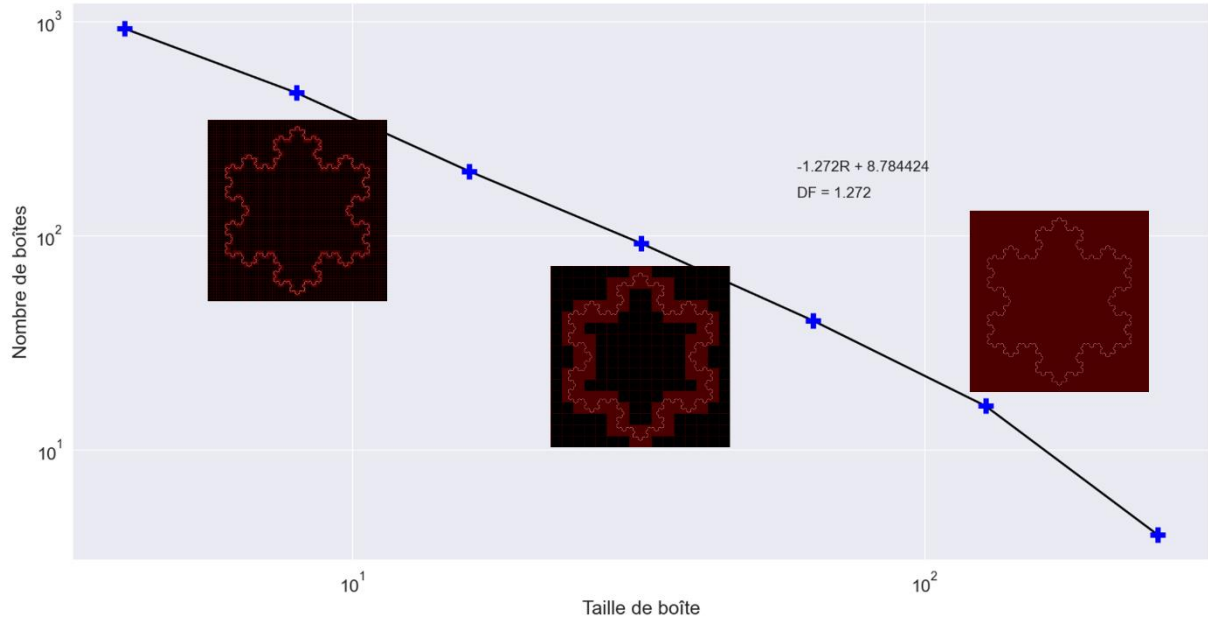


Figure 33 : Evaluation de la dimension fractale du flocon de Koch par *box-counting*. Les images représentent le recouvrement du flocon à différentes tailles de boîtes, en rouge.

Le *box-counting* est la méthode privilégiée pour la mesure de la dimension fractale du réseau vasculaire rétinien. Se basant sur le recouvrement de boîtes, elle permet la mesure de dimension d'objets qui ne sont pas parfaitement auto-similaires, ce qui est le cas du réseau vasculaire. Par exemple, d'une bifurcation à l'autre, l'angle d'embranchement varie. L'évolution la dimension fractale dépend de la nature de la pathologie ou du facteur de risque étudié. Une augmentation de la dimension fractale signifie une couverture plus large de l'espace par le réseau vasculaire, tandis qu'une diminution est à associer à un rétrécissement du réseau vasculaire. Plusieurs études ont relevé une diminution de la dimension fractale avec l'âge ou l'augmentation de la pression artérielle. Nous relevons particulièrement les travaux de Liew *et al.* [85], qui ont identifié les valeurs anormalement hautes et basses de dimension fractale comme étant fortement corrélées au risque de mortalité par maladies coronariennes. La « normalité » de la dimension fractale avait été définie par rapport à leur base de données, et différait des valeurs de dimension fractale chez des sujets sains issues d'autres études. La mesure de la dimension fractale dépend en effet de plusieurs facteurs, tels que la cohorte étudiée ou la qualité de la segmentation des vaisseaux. Ceci est à l'origine de différences de résultats entre études sur la rétinopathie diabétique, où la dimension fractale était parfois plus faible chez les sujets pathologiques [86]–[88], et parfois plus élevée [89]–[91], remettant en question la pertinence de ce descripteur.

Embranchements des vaisseaux – À un embranchement, le vaisseau parent est celui de plus gros calibre. Celui-ci se divise en plusieurs (généralement deux) vaisseaux enfants, de plus faible calibre. L'embranchement est défini par le diamètre de chacune de ces branches ainsi que l'angle de bifurcation des vaisseaux enfants par rapport au vaisseau parent (voir Figure 34). Cet agencement n'est pas aléatoire, mais doit permettre au sang de s'écouler avec un minimum d'énergie, sans en perturber le flux. Cette condition donne la loi de Murray [92], qui utilise la conservation du flux entre vaisseaux parents et enfants pour en relier les calibres :

$$d_{parent}^x = \sum_{enfants} d^x \quad (48)$$

La puissance α dépend de la nature de l'embranchement. Murray trouvait une valeur optimale de 3 pour les artères. Plusieurs facteurs non pathologiques peuvent être à l'origine d'un abaissement de cette puissance, comme l'âge, le calibre réduit des vaisseaux, ou la présence de veines [93], [94]. Stanton *et al.* relevaient également un abaissement de la puissance pour des sujets hypertensifs, néanmoins sans différence statistique avec les sujets normotensifs [94]. En revanche, la loi déviait fortement et systématiquement pour des sujets atteints de maladie vasculaire périphérique [95]. Si la déviation était statistiquement différente de celle de sujets sains, cette étude relevait aussi une large variabilité de déviation chez des sujets sains, montrant que la puissance pouvait être supérieure ou inférieure à 3.

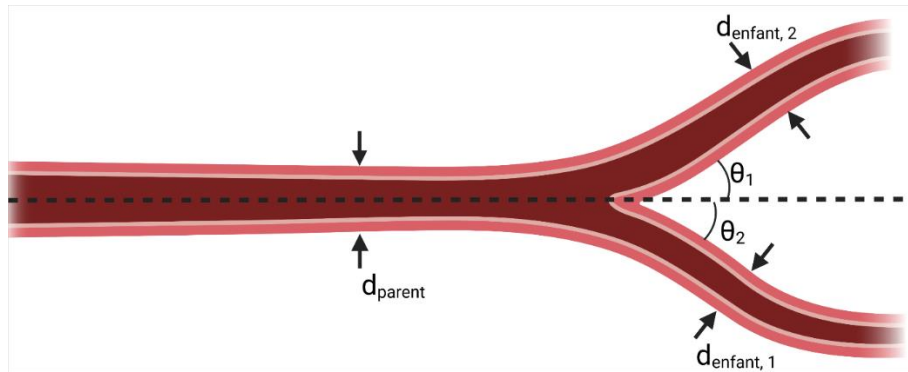


Figure 34 : Caractérisation d'une bifurcation. Créée avec BioRender.com.

Les embranchements sont aussi caractérisés par l'angle de bifurcation, ou d'embranchement, des vaisseaux enfants. Cet angle est mesuré à partir des lignes centrales des vaisseaux, en prenant le vaisseau parent comme référence. L'angle d'embranchement total est la somme des angles d'embranchement de chaque vaisseau enfant. Murray a déduit de sa loi que l'angle d'embranchement optimal était de 75° . Si Stanton *et al.* [94] observaient effectivement un angle d'embranchement en moyenne plus faible chez des sujets hypertensifs que normotensifs, il était surtout négativement corrélé à l'âge. Martinez-Perez *et al.* [96] ne relevaient pas non plus de différence entre sujets normotensifs et hypertensifs. Cheung *et al.* [97] observaient un rétrécissement de l'angle d'embranchement avec l'augmentation de la pression sanguine, cette fois-ci statistiquement significatif, mais pour les artérioles uniquement. Cette tendance n'était toutefois pas linéaire, après ajustement de critères confondants. Ces études étaient menées sur des rétinophotographies. Seuls Le *et al.* [61] ont analysé les angles d'embranchement de l'arbre vasculaire rétinien dans des images OCT-A, qui étaient statistiquement plus obtus avec la sévérité de la rétinopathie diabétique, ce qui est conforme aux résultats obtenus par Sasongko *et al.* [62] à partir de rétinophotographies.

Forme des vaisseaux – Cette catégorie de descripteurs s'intéresse à la géométrie de l'arbre vasculaire dans son ensemble. Notamment, un changement du calibre moyen des vaisseaux est généralement marqueur de pathologies. Plusieurs études notaient particulièrement le rétrécissement des artérioles à mesure que la pression sanguine moyenne augmentait, tandis que le diamètre des veinules restait relativement stable [97]–[101]. Dans ces études, le calibre des vaisseaux parents était déterminé par combinaison non-linéaire des vaisseaux enfants. Les artérioles et les veinules ne pouvant être distingués dans des images OCT-A, la mesure du calibre y diffère. Elle est estimée à partir du ratio du nombre de pixels associés aux vaisseaux (capillaires inclus) sur le nombre de pixels associés aux lignes centrales de ces vaisseaux. Pour la description de la rétinopathie diabétique, cette estimation était utilisée directement, ou dans le calcul d'un coefficient d'embranchement. Kim *et al.* [9] et Alam *et al.* [14]

observaient une augmentation du calibre chez les sujets atteints de rétinopathie diabétique, contrairement à Le *et al.* [61] dont les coefficients décroissent.

Une autre approche pour évaluer la forme des vaisseaux est de mesurer leur tortuosité. La forme naturelle d'un vaisseau est linéaire, ou légèrement incurvée. La tortuosité évalue la forme sinueuse prise par un vaisseau. Pour ce faire, une première approche consiste à calculer le rapport arc sur corde, où l'arc est la longueur effective du vaisseau, et la corde est la longueur du chemin le plus court, en ligne droite, entre les extrémités du vaisseau. Soit $(x(t), y(t))$ les coordonnées d'un point t de la courbe modélisant le vaisseau entre les points t_0 et t_1 . Ce rapport s'écrit alors :

$$\frac{\text{arc}}{\text{corde}} = \frac{\int_{t_0}^{t_1} \sqrt{x'(t)^2 + y'(t)^2} dt}{\sqrt{(x(t_1) - x(t_0))^2 + (y(t_1) - y(t_0))^2}} \quad (49)$$

Ainsi définie, la tortuosité est nécessairement supérieure ou égale à 1, cette valeur minimale indiquant que le vaisseau est droit. Cette approche fait directement référence à la forme droite attendue d'un vaisseau en bon état, ce qui justifie son usage dans plusieurs analyses de rétinopathies. Cependant, par cette définition, deux vaisseaux peuvent avoir la même tortuosité, mais des sinuosités différentes. Une alternative est alors de mesurer la courbure des vaisseaux, définie comme la somme des courbures en tout point du vaisseau. Hart *et al.* [102] ont évalué plusieurs méthodes pour mesurer la tortuosité de vaisseaux en se basant sur ces deux définitions, et ont identifié la courbure carrée totale tsc , et la courbure totale normalisée par la longueur d'arc tc_{norm} , comme étant les mesures se rapprochant le plus de l'analyse des ophtalmologues (voir Figure 35). La courbure totale est définie comme la somme de la courbure en tout point de la courbe :

$$tc = \int_{t_0}^{t_1} \left| \frac{x'(t)y''(t) - x''(t)y'(t)}{(x'(t)^2 + y'(t)^2)^{3/2}} \right| dt \quad (50)$$

Il suffit d'élever au carré le terme dans l'intégrale de l'équation (50) pour obtenir tsc , ou de diviser tc par la longueur d'arc définie dans l'équation (49) pour calculer tc_{norm} .

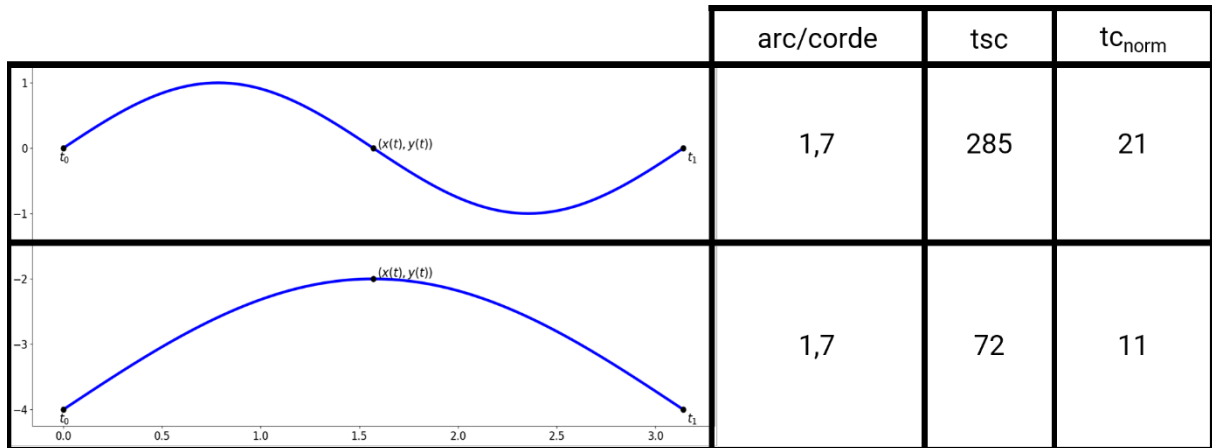


Figure 35 : Mesures de tortuosité sur deux courbes montrant les limites du rapport arc sur corde.

Les mesures de tortuosité comme rapport arc sur corde restent majoritaires dans les études sur des images OCT-A [40], [46], [55], [61], [103], [104]. Seuls Khansari *et al.* [55] ont proposé une nouvelle approche spécifique aux images zoomées d'OCT-A, en tenant compte, avec le rapport arc sur corde total, de la forme des segments de vaisseaux entre points d'inflexion afin d'amplifier les faibles sinuosités. À noter que la tortuosité était en majorité mesurée dans des images OCT-A de 6 mm × 6 mm pour une visualisation plus large de l'arbre vasculaire.

3.1.2. Analyse de la perfusion

Les métriques évaluant la perfusion rétinienne proviennent essentiellement d'études se basant sur des images OCT-A. Ces images permettent la visualisation directe du flux sanguin à haute résolution, et donc l'observation de capillaires, responsables de la majorité de la perfusion rétinienne. La densité de perfusion, ou alternativement de non-perfusion, est ainsi fréquemment mesurée, soit dans l'image entière, soit dans des régions particulières. On relèvera notamment la zone périfovéolaire, formant un anneau autour de la ZAC. Le diamètre de cette zone varie selon les études entre 600µm et 6mm en dehors de la ZAC. La densité de perfusion est définie comme le rapport du nombre de pixels associés à la perfusion, identifiés par segmentation du réseau vasculaire, sur le nombre total de pixels dans la région considérée. Alam *et al.* [40] proposaient une approche innovante pour identifier les pixels associés à la perfusion, se basant sur une mesure locale de dimension fractale, classant les pixels en trois catégories selon la dimension fractale associée: zone de perfusion, zone de non-perfusion, et zone d'incertitude entre les deux.

La perfusion est la caractéristique la plus largement mesurée pour la description et la prédiction de diverses rétinopathies, comme la rétinopathie diabétique ou radique, à partir d'images OCT-A [31], [103], [105]–[110]. Un déficit de perfusion est systématiquement associé au développement ou à l'aggravation de la pathologie, peu importe la région considérée.

La corrélation entre les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et la perfusion est en revanche sujette à débat. Lim *et al.* [111] ont trouvé que la densité de perfusion totale y était faiblement corrélée lorsqu'elle était prolongée (plus de 5 ans), mais pas lorsqu'elle était récente (moins de 5 ans). Wintergerst *et al.* [112] observaient que la densité de perfusion était non seulement corrélée à l'indice de pression systolique (rapport de pressions entre membres inférieurs et supérieurs), mais discriminait aussi les sujets sains de ceux atteints de maladie vasculaire périphérique. Cependant, You *et al.* [77] et Cheung *et al.* [78] n'ont pas relevé de corrélation statistiquement significative entre la densité de perfusion et les pressions artérielles systoliques et diastolique. Plus contradictoire, les densités de perfusion, périfovéolaires ou non, ne discriminaient pas les sujets hypertensifs des sujets normotensifs, même si aucune indication n'était donnée quant à la durée de l'hypertension. L'IMC était le seul facteur de risque corrélé à la densité de perfusion selon Cheung *et al.* [78].

3.2. Zone avasculaire centrale (ZAC)

La ZAC est caractérisée par sa taille et sa forme. La taille de la ZAC d'un œil normal varie fortement d'un sujet sain à l'autre. Elle est notamment positivement corrélée à la profondeur de la dépression fovéolaire, et plus élevée en moyenne chez les femmes que les hommes [113]–[116]. Elle reste

malgré tout statistiquement plus large chez des patients présentant une rétinopathie diabétique ou radique [31], [87], [108], [117]–[119]. Cet élargissement serait lié à une obstruction des capillaires, provoquant un écoulement sanguin trop lent pour être détecté par OCT-A [117]. A l'inverse, le développement de capillaires maculaires-fovéaux dans ses bords ou en son centre provoquait la fragmentation, le rétrécissement voire la disparition de la ZAC. Cette dégénérescence maculaire était observée chez des sujets sains ainsi qu'une large variabilité de pathologies incluant la rétinopathie diabétique, corroborant l'idée d'une forte variabilité de la ZAC dans la population [120]–[124]. Dans ces travaux, la taille de la ZAC était parfois évaluée par les diamètres ou le périmètre de l'ellipse la modélisant. Le descripteur le plus souvent employé restait son aire, mesurée à partir du nombre de pixels constituant la ZAC. Pour des sujets hypertensifs, Lee *et al.* [125] ont mesuré une aire en moyenne plus élevée que chez des patients normotensifs. Sun *et al.* [126] n'observaient pas une telle différence statistique, mais s'appuyaient sur des images de 6mm × 6mm, moins adaptées à l'analyse de la ZAC que les images de 3 mm × 3 mm utilisées par Lee *et al.* [125].

En présence de pathologie, la forme de la ZAC dévie d'un cercle. Pour mesurer cet écart, le descripteur le plus communément utilisé est l'indice de circularité :

$$IC = \frac{4\pi Aire}{Périmètre^2} \quad (51)$$

Un indice de circularité de 1 signifie que la ZAC est un cercle parfait. La Figure 36 montre l'écart d'indice de circularité provoqué par l'irrégularité du contour d'un cercle. L'irrégularité artificiellement créée représente les renforcements et avancements des vaisseaux autour de la ZAC, qui s'accroissent en présence de pathologies. Ces phénomènes sont particulièrement visibles pour la rétinopathie radique et diabétique, et entraînent une chute de l'indice de circularité significative avec la progression de ces pathologies [31], [66], [87], [103], [108], [127]. Il n'y a en revanche pas, à notre connaissance, d'études évaluant sa relation avec les maladies cardiovasculaires ou leurs facteurs de risque.

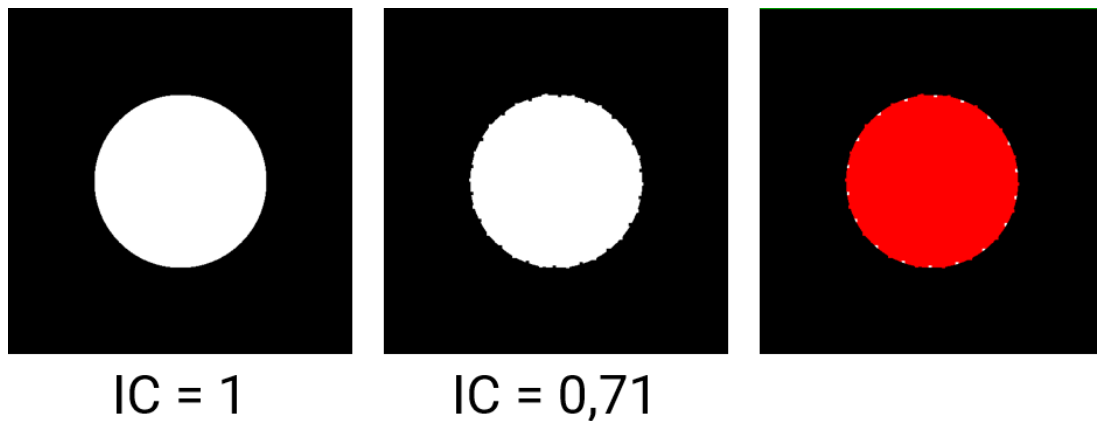


Figure 36 : Indice de circularité d'un cercle parfait (gauche) et aux contours irréguliers (centre). Pour apprécier la différence entre les deux formes, le cercle irrégulier, en rouge, a été superposé au cercle parfait (droite).

3.3. Perfusion dans la choriocapillaire

3.3.1. Les *flow voids*

Au cœur de l'analyse de la choriocapillaire est la caractérisation des *flow voids*, les zones déficitaires de flux. Ces *flow voids* sont présents chez les sujets sains, et leur densité s'accroît avec l'âge dans des régions maculaires. Loria *et al.* [108] notaient cette même corrélation chez des sujets sains, mais pas chez des patients atteints de rétinopathie diabétique. En revanche, la densité de flow voids croissait significativement, en moyenne, avec la sévérité de la rétinopathie diabétique, ce qui était cohérent avec les résultats de Dai *et al.* [92]. Une telle diminution était aussi visible pour des pathologies de la choroïde, telles que la chorioretinopathie séreuse centrale ou la pachychoïde [50], [129], [130]. Plusieurs facteurs sont généralement attribués à cette augmentation des flow voids, y compris l'hypertension. Cette hypothèse n'était toutefois pas appuyée par les travaux de Chua *et al.* [131], qui ne mesuraient pas d'augmentation de la densité de *flow voids* chez des sujets hypertensifs. En revanche, Le nombre de *flow voids* diminuait significativement chez les sujets hypertensifs, et était donc accompagné par une augmentation de leur taille moyenne. Cette tendance était particulièrement visible chez les sujets dont la pression sanguine n'est pas surveillée. Ce résultat diffère de travaux précédents, du fait de la nature de l'OCT [132], [133]. Il est préférable d'utiliser un SS-OCT pour l'analyse de la choriocapillaire, qui dispose d'une plus grande longueur d'onde, donc une meilleure pénétration jusqu'à la choroïde. Néanmoins, Wintergerst *et al.* [112] mesuraient une augmentation de la densité de *flow voids* chez des sujets souffrant de maladie vasculaire périphérique. Ainsi, les *flow voids* de la choriocapillaire seraient effectivement liés à l'état vasculaire du sujet. Dans ces études, l'analyse des *flow voids* était menée soit dans l'image entière, soit dans des régions particulières, déterminées par la macula dans la rétine, pour une analyse locale de la perfusion.

3.3.2. Analyse de la texture

La texture d'une image correspond à une description de l'agencement spatial des pixels d'une image. Si une mesure de densité, par exemple, peut indiquer que la moitié de l'image est occupée par des pixels noirs, mais rien n'est dit sur leur organisation (voir Figure 37). L'analyse de la texture permet de remédier à cette limite de l'analyse globale d'une image.

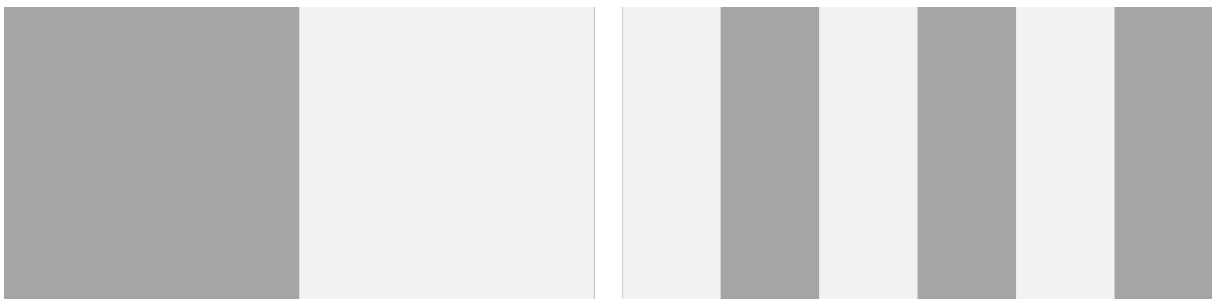


Figure 37 : Deux images dont les proportions de niveaux de gris sont identiques mais de textures différentes.

Montesano *et al.* [134] ont utilisé une approche probabilistique afin d'évaluer la tendance des pixels similaires à être regroupés (β), ainsi que la prévalence de pixels noirs ou blancs (γ) dans une région binarisée de 100 par 100 pixels sous-maculaire d'yeux normaux. Cette taille de fenêtre a été déterminée comme étant la minimale, sur leurs images, pour obtenir une mesure stable de la texture. Le paramètre γ était significativement corrélé positivement à la densité de perfusion, ce qui était attendu étant donné sa définition. Le paramètre β était significativement corrélé négativement, indiquant qu'il était plus probable de trouver des regroupements de pixels noirs, correspondant à des *flow voids*.

Une autre approche d'analyse de texture se base sur la matrice de cooccurrence de niveaux de gris (GLCM). Pour tout élément (i, j), la matrice stocke le nombre de pixels de niveaux de gris i et j éloignés d'une distance et à une orientation donnée. Cette matrice permet de calculer une variété de paramètres de texture. Khan *et al.* [135] ont observé une corrélation significative, forte à modérée, de ces paramètres avec l'aire total des *flow voids*, qui permettaient par ailleurs de discriminer des sujets sains de sujets pathologiques par un arbre de décision.

Bien qu'informatrice, l'analyse de texture est rarement employée pour l'analyse de la choriocapillaire. Il n'est en effet ni intuitif, ni assuré, que l'agencement spatial des *flow voids* renseigne sur une pathologie. Même si Khan *et al.* [135] arrivaient à cette conclusion, l'usage d'un SD-OCT pour former leurs images de choriocapillaire suffit à remettre en question leurs résultats. La longueur d'onde de ces dispositifs est trop faible pour pénétrer jusqu'à la choriocapillaire sans être trop atténuée, à la différence des SS-OCT. Aussi, le choix de la distance (1 pixel) et de l'orientation (0°, 45°, 90°, 135°) pour la construction de la GLCM n'est pas explicite, et n'est pas évident.

Méthodologie d'analyse de la rétine superficielle et de la choriocapillaire

Sommaire

1.	Introduction	65
2.	Segmentation des régions d'intérêt du fond de l'œil	66
2.1.	Segmentation du réseau vasculaire rétinien	66
2.1.1.	Enjeux de la segmentation du réseau vasculaire rétinien vis-à-vis de l'extraction des descripteurs	66
2.1.2.	Segmentation des larges vaisseaux	66
2.1.3.	Segmentation de la perfusion rétinienne	67
2.2.	Segmentation de la ZAC	68
2.2.1.	Enjeux de la segmentation vis-à-vis de l'extraction des descripteurs	68
2.2.2.	Segmentation de la ZAC	69
2.3.	Segmentation de la perfusion dans la choriocapillaire	70
3.	Résultats de segmentation	70
3.1.	Segmentation des larges vaisseaux rétiniens	70
3.1.1.	Stratégie d'évaluation	70
3.1.2.	Résultats de segmentation	71
3.2.	Segmentation de la ZAC	74
3.2.1.	Stratégie d'évaluation	74
3.2.2.	Résultats de segmentation	75
4.	Extraction des descripteurs du fond de l'œil	78
4.1.	Descripteurs du réseau vasculaire rétinien	78
4.2.	Descripteurs de la ZAC	80
4.3.	Descripteurs de la choriocapillaire	81
4.4.	Evaluation de l'extraction des descripteurs	81
4.4.1.	Stratégie d'évaluation	81
4.4.2.	Résultats	82
5.	Conclusion	82

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous décrivons l'approche développée dans cette thèse, à partir de la littérature présentée chapitre IV, pour l'analyse de la rétine superficielle et de la choriocapillaire (voir [Figure 38](#)). Notre analyse a porté sur le réseau vasculaire et la zone avasculaire (ZAC) dans la rétine superficielle, ainsi que sur la perfusion du réseau vasculaire dans la rétine. Ces analyses consistent dans un premier temps en une étape de segmentation, puis dans un second temps en l'extraction des descripteurs anatomiques du réseau vasculaire rétinien, de la ZAC et de la perfusion dans la choriocapillaire. L'évaluation de ces étapes portait sur la qualité des descripteurs extraits. Nous avons évalué cette qualité à partir de tests statistiques renseignant sur leur pouvoir discriminatoire entre grades de rétinopathie diabétique et myopie, grâce à la base de données FAZID, et entre grades de rétinopathie radique, grâce à la base de données RR. Ces bases de données ont été introduites dans le [chapitre II](#). L'objectif était de comparer les résultats de ces tests statistiques à la littérature. En outre, nous avons évalué quantitativement la segmentation de la ZAC, et qualitativement celles du réseau vasculaire rétinien et de la perfusion dans la choriocapillaire, en l'absence de vérités terrains pour ces régions. Ce chapitre se divise en deux parties. La première présente les méthodes de segmentation employée, et la deuxième décrit les méthodes d'extraction des descripteurs. Chacune de ces parties se conclut par l'évaluation des méthodes.

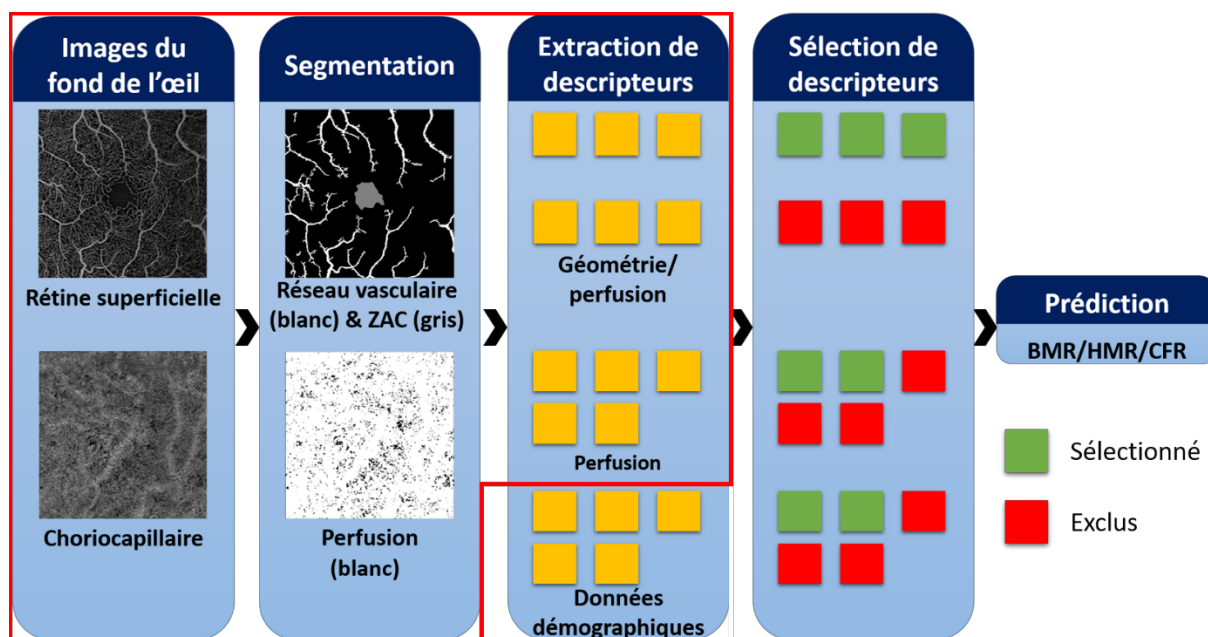


Figure 38 : Méthodologie globale d'estimation de la BMR, HMR et CFR. L'analyse du fond de l'œil est encadrée en rouge.

2. Segmentation des régions d'intérêt du fond de l'œil

2.1. Segmentation du réseau vasculaire rétinien

2.1.1. Enjeux de la segmentation du réseau vasculaire rétinien vis-à-vis de l'extraction des descripteurs

Le réseau vasculaire rétinien se divise en deux sous-ensembles dans les images *en faces* de la rétine superficielle : le réseau de capillaires, et le réseau de vaisseaux plus larges. Ce dernier réseau était au cœur de l'analyse de la relation œil/cœur dans la littérature, et sa géométrie a pu être corrélée à diverses caractéristiques cardiovasculaires. Quant au réseau de capillaires, il est à l'origine de la majorité de la perfusion rétinienne. Bien que son lien à des facteurs de risque cardiovasculaires ne soit pas consensuel, l'analyse de la perfusion joue un rôle significatif dans la caractérisation de rétinopathies. En vue d'extraire des caractéristiques de géométrie et de perfusion du réseau vasculaire, nous avons choisi de produire deux cartes de segmentation : une des vaisseaux les plus larges, et une autre du réseau vasculaire entier. La [Figure 39](#) montre le processus de segmentation adopté pour chacune de ces régions. Nous détaillons par la suite chacune des méthodes employées.

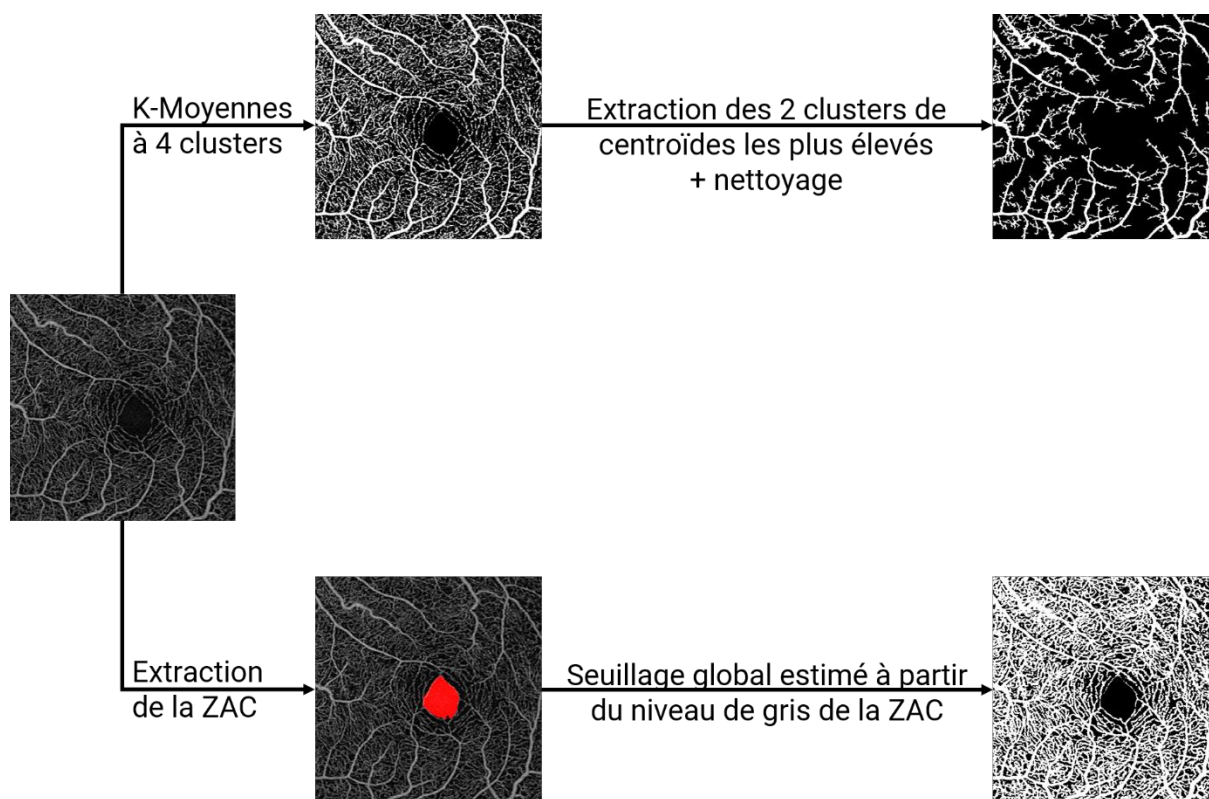


Figure 39 : Méthodologie d'extraction des larges vaisseaux (haut) et de la perfusion rétinienne.

2.1.2. Segmentation des larges vaisseaux

Nous avons extrait les plus larges vaisseaux rétiens par un algorithme de K-moyennes à 4 clusters. Ces clusters correspondent, par ordre croissant de niveau de gris moyens, aux régions non-

perfusées, aux capillaires, aux larges vaisseaux faiblement contrastés, et aux larges vaisseaux. Deux clusters sont associés aux larges vaisseaux, et les pixels associés à ces deux clusters sont donc extraits pour obtenir une segmentation des larges vaisseaux. Nous l'avons nettoyé en supprimant les régions de taille inférieure au 99^{ème} centile et en remplissant les potentiels trous dans les vaisseaux. Nous détaillons les résultats de cette segmentation dans la [section 3.1](#).

2.1.3. Segmentation de la perfusion rétinienne

Pour extraire le réseau vasculaire entier, nous avons appliqué un seuil global à l'image initiale de la rétine superficielle. Ce seuil est déterminé dans la ZAC, qui est la région non-perfusée de référence dans la rétine superficielle. Ce seuil est égal à la somme de la moyenne et de l'écart-type du niveau de gris moyen dans la ZAC, afin de prendre en compte le potentiel bruit dans la ZAC. Un tel seuil ne permet pas d'éliminer tous les pixels de la ZAC de la segmentation de la perfusion. Les pixels communs à la segmentation de la ZAC et de la perfusion sont enfin effacés. L'extraction de la perfusion s'appuie ainsi sur la détection de la ZAC, que nous présenterons dans la [section 3](#) de ce chapitre. Cette méthode est inspirée de la mesure du pourcentage d'aire non perfusé chez Loria *et al.* [\[108\]](#), qu'ils mesuraient à partir du niveau de gris de trois cercles placés manuellement dans la ZAC. Notre méthode permet d'automatiser cette approche. La [Figure 40](#) montre un exemple de segmentation de la perfusion rétinienne. Visuellement, les zones non-perfusées inter-capillaires sont bien conservées, montrant que le seuillage basé sur le niveau de gris de la ZAC est effectivement adapté à l'extraction de la perfusion rétinienne.

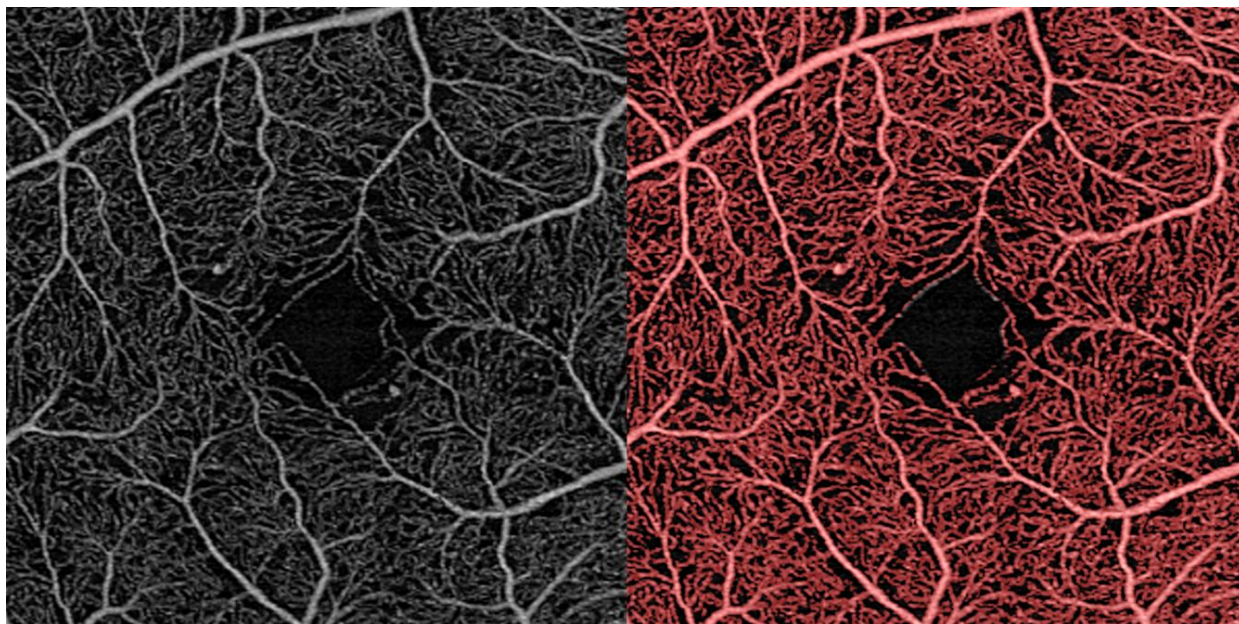


Figure 40 : Image de la rétine superficielle (gauche) et segmentation de la perfusion superposée en rouge à l'image initiale (droite).

2.2. Segmentation de la ZAC

2.2.1. Enjeux de la segmentation vis-à-vis de l'extraction des descripteurs

La taille et la forme de la ZAC sont essentielles dans la caractérisation de pathologies. Si la ZAC apparaît généralement comme la plus large région non-perfusée, il n'en existe pas de définition consensuelle. Ainsi, son annotation variera significativement d'un expert à l'autre en présence de marqueurs pathologiques, tels que des vaisseaux la traversant, ou lorsqu'elle n'est pas identifiable (voir [Figure 41](#)).

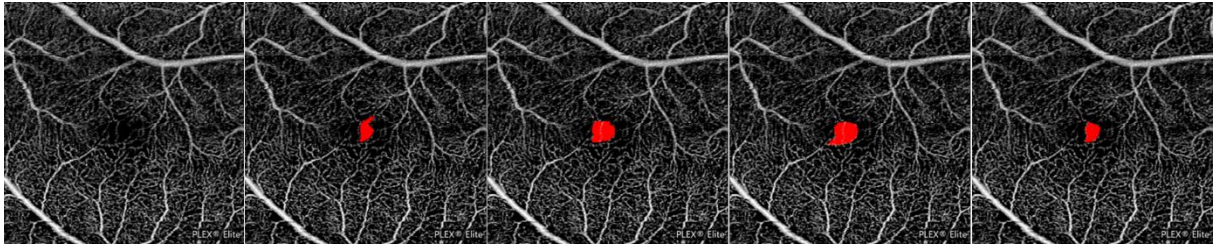


Figure 41 : Variabilité d'annotations, en rouge, de la ZAC, entre experts.

Sa forme dépend aussi fortement de la régularité de ses contours. Nous avons donc souhaité développer une nouvelle approche pour segmenter la ZAC. Par cette approche, notre objectif est triple :

- Proposer une segmentation automatique de la ZAC tenant compte de la variabilité inter-expert
- Extraire des contours précis de la ZAC
- Obtenir des descripteurs anatomiques de taille et forme cohérents avec les mesures d'expert.

La [Figure 42](#) présente la méthodologie employée que nous détaillons ci-dessous.

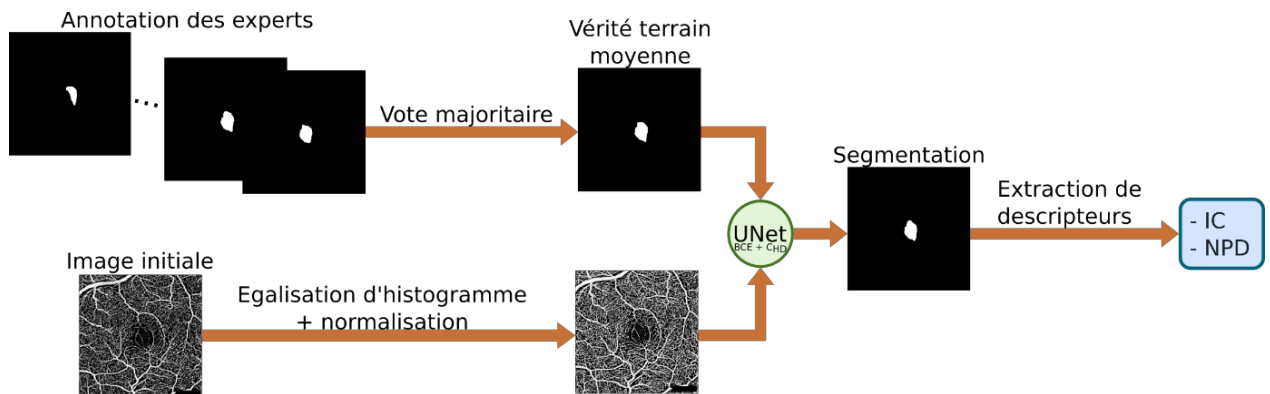


Figure 42 : Méthode de segmentation de la ZAC. BCE : entropie croisée binaire. C_{HD} : contrainte basée sur la distance de Hausdorff. IC : indice de circularité. NPD : densité de non-perfusion périfovéolaire.

2.2.2. Segmentation de la ZAC

Notre analyse de la ZAC devait s'appuyer sur une segmentation répondant aux enjeux ci-dessus. C'est pourquoi nous avons choisi une approche par apprentissage profond. Ce choix était motivé par les limites des méthodes « classiques » de segmentation soulevées Chapitre IV. Nous avons utilisé dans notre méthode le réseau de référence U-Net, auquel nous avons fourni une image de la rétine superficielle dont le contraste était rehaussé par égalisation d'histogramme local, et une vérité terrain moyenne de la ZAC, construite par vote majoritaire pixel par pixel. Si un pixel était un pixel de ZAC dans la majorité des annotations, il était alors un pixel de ZAC dans la vérité terrain moyenne. Par cette démarche, nous avons construit une vérité terrain virtuellement consensuelle entre experts.

La fonction de perte utilisée pendant l'apprentissage de U-Net était l'entropie croisée binaire. Si la fonction de perte basée sur le coefficient de Dice est la plus populaire pour les tâches d'apprentissage, elle n'était pas adaptée à notre application. En effet, en l'absence de ZAC à détecter, le résultat de la fonction de perte de Dice est le même, peu importe si la segmentation produite est vide, comme attendu, ou non. L'entropie croisée binaire nous apparaissait donc plus adaptée à notre application. Nous avons contraint la fonction de perte au niveau des contours de la ZAC, en lui ajoutant un terme dépendant de la distance de Hausdorff entre la vérité terrain moyenne et la carte de probabilité produite par U-Net. La distance de Hausdorff mesure la distance entre les contours de la segmentation et de la vérité terrain moyenne. En minimisant cette contrainte, et donc la distance de Hausdorff, les contours de la segmentation seront plus fidèles aux contours de la vérité terrain moyenne. Les formes des ZAC ainsi extraites devront ainsi être plus fidèles aux annotations des experts. Cette contrainte a été imaginée par Karimi et Salcudean [136], qui en proposent trois estimation différentes. Nous avons utilisé la fonction se basant sur les cartes de distance pour une estimation précise de la distance de Hausdorff. Il n'était toutefois pas possible de rétropropager son gradient tout en conservant un coût de calcul raisonnable des cartes de distance pour qu'elles soient dérivables. Ce terme agissait donc uniquement comme une pénalité sur l'entropie croisée. C'est pourquoi nous en parlons comme une contrainte plutôt qu'une fonction de perte. Soient I une image en niveau de gris de $|\Omega|$ pixels, d la carte de distance associée, les indices GT et $pred$ désignant respectivement la vérité terrain moyenne et la carte de prédiction. La contrainte basée sur la distance de Hausdorff $\mathcal{C}_{HD}$ s'exprime :

$$\mathcal{C}_{HD}(I_{GT}, I_{pred}) = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{\Omega} (I_{GT} - I_{pred})^2 \circ (d_{GT}^{\alpha} + d_{pred}^{\alpha}) \quad (52)$$

Dans cette expression, $\circ$ désigne le produit matriciel terme à terme, et α est un hyperparamètre pénalisant d'autant plus les erreurs de prédiction s'il est supérieur à 1, et les atténue sinon. Nous l'avons fixé à 1, conformément aux travaux de Karimi et Salcudean [136]. Cette expression est directement inspirée de la formulation symétrique de la distance de Hausdorff. En la développant, nous obtenons :

$$\mathcal{C}_{HD}(I_{GT}, I_{pred}) = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{\Omega} \left[(I_{GT} - I_{pred})^2 \circ d_{GT}^{\alpha} \right] + \left[(I_{GT} - I_{pred})^2 \circ d_{pred}^{\alpha} \right] \quad (53)$$

En prenant les valeurs maximales de chacun des crochets, nous obtiendrions les distances de Hausdorff de la prédiction vers la vérité terrain, et de la vérité terrain vers la prédiction. La distance de Hausdorff symétrique est le maximum de ces deux distances. La somme des deux crochets est alors corrélée à la distance de Hausdorff symétrique [136], qui fait donc office de pénalité.

La fonction de perte totale était finalement une somme pondérée entre l'entropie croisée binaire *BCE* et la contrainte basée sur la distance de Hausdorff :

$$\mathcal{L}(I_{GT}, I_{pred}) = BCE(I_{GT}, I_{pred}) + \lambda \mathcal{C}_{HD}(I_{GT}, I_{pred}) \quad (54)$$

L'hyperparamètre λ contrôlait l'importance donnée à l'estimation précise des contours comparée à la qualité générale de la segmentation. Sa valeur est fixée comme expliqué dans la [section 3.2.1](#).

2.3. Segmentation de la perfusion dans la choriocapillaire

Comme dans la littérature, les *flow voids* sont au cœur de notre analyse de la choriocapillaire. Pour les mesurer, nous avons appliqué l'algorithme de Phansalkar, avec une taille de fenêtre de 25 μm correspondant à la distance inter-capillaires. Les artefacts de projection avaient été préalablement minimisés par le dispositif OCT. Nous montrons, [Figure 43](#), un des résultats de segmentation de la perfusion dans la choriocapillaire. Nous avons choisi cette image pour sa densité particulièrement forte en *flow voids* en son centre. Nous voyons que l'algorithme de Phansalkar maintient la position et la taille de ces *flow voids*, ce qui justifie que cette méthode soit plébiscitée dans la littérature, et que nous la réutilisons pour notre analyse de la choriocapillaire.

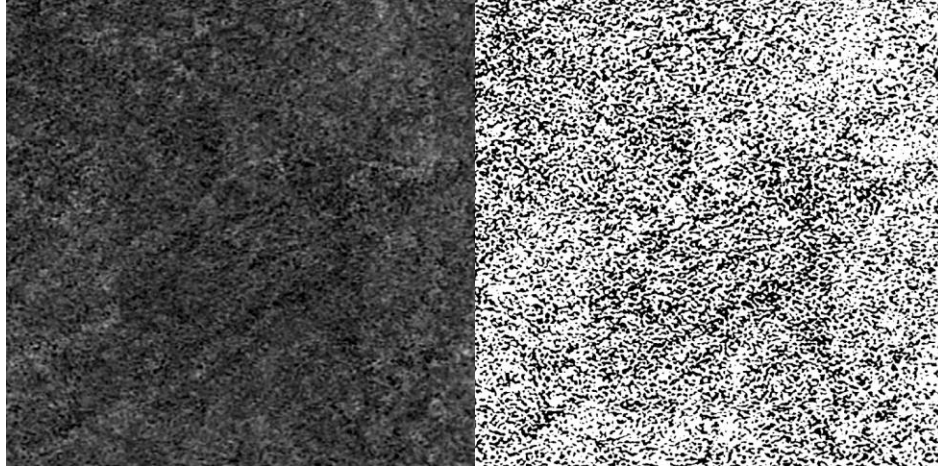


Figure 43 : Image de la choriocapillaire (gauche) et segmentation de la perfusion (droite) en blanc.

3. Résultats de segmentation

3.1. Segmentation des larges vaisseaux réiniens

3.1.1. Stratégie d'évaluation

En l'absence de vérité terrain des vaisseaux, nous ne pouvons pas mesurer quantitativement la qualité de leur segmentation. Nous nous sommes donc basés sur des critères qualitatifs jugeant de la capacité de la segmentation à produire des descripteurs de géométrie les moins bruités possibles. Ces critères sont : l'extraction exclusive des larges vaisseaux et la conservation des bifurcations. Nous avons utilisé ces critères pour comparer notre méthode à deux méthodes de référence, présentées [Chapitre IV](#).

[section 2.1](#) : une basée sur le filtre de Frangi, et OCTA-Net [\[59\]](#). Les paramètres du filtre ont été déterminés expérimentalement. La segmentation était obtenue après seuillage global par la méthode d'Otsu, et nettoyée comme dans notre méthode. Le réseau OCTA-Net était entraîné avec les images de la base de données ROSE-1, conformément aux travaux de Ma *et al.* [\[59\]](#). Nous avons enfin appliqué notre méthode aux bases de données RR et FAZID, d'une part afin d'évaluer la capacité de généralisation de notre méthode, et d'autre part afin d'anticiper l'évaluation des descripteurs.

3.1.2. Résultats de segmentation

La [Figure 44](#) illustre différents résultats de segmentation obtenus sur la base de données COREYE à partir de notre méthode, d'une approche basée sur le filtre de Frangi, et d'OCTA-Net. La segmentation issue d'OCTA-Net est la plus faible en qualité, puisque seuls les capillaires sont extraits. Ce résultat pouvait être attendu, le réseau ayant été entraîné sur des images de plus faible résolution. Ne disposant pas d'annotations issues de plus larges images, nous étions contraints de travailler à cette échelle. La méthode basée sur le filtre de Frangi est celle donnant la segmentation la moins bruitée. Nous jugeons cela à l'absence de capillaires extraits ainsi qu'aux contours lisses des vaisseaux. Nous n'observons pas non plus de perte de connectivité aux embranchements, mais des branches entières sont manquantes. Notre méthode est celle extrayant le maximum de branches. Comme pour le filtre de Frangi, notre méthode conserve les bifurcations. En revanche, notre méthode se basant uniquement sur le niveau de gris de l'image, elle est plus bruitée : le contour des vaisseaux est crénelé et des masses de capillaires peuvent être extraits à tort (voir [Figure 45](#)). Notre méthode a donc une sensibilité plus élevée, mais une spécificité plus faible que la méthode basée sur le filtre de Frangi. Dans l'optique d'extraire des descripteurs, maximiser la sensibilité nous semble plus adapté. Avec notre méthode, la segmentation idéale est incluse dans la segmentation obtenue. Les descripteurs issus de notre segmentation caractériseront donc les larges vaisseaux et le bruit additionnel. Les descripteurs issus de la segmentation basée sur le filtre de Frangi ne caractérisent qu'une sous-partie, peu bruitée, des larges vaisseaux, et l'information manquante ne pourra pas être complétée. En revanche, nous pourrions atténuer la contribution du bruit pendant la mesure des descripteurs. C'est pourquoi notre méthode basée sur l'algorithme de K-moyennes est la plus adaptée pour caractériser les larges vaisseaux rétiens dans les images de COREYE.

La [Figure 46](#) montre des exemples de segmentation par K-Moyennes sur les bases de données RR et FAZID. Les images de RR étant similaires à celles de COREYE, cet algorithme était globalement adapté à l'extraction des vaisseaux larges. La perfusion était toutefois fortement atténuée dans certaines images (B2), ce qui était à l'origine de discontinuités des vaisseaux. Le niveau de gris des larges vaisseaux dans les images de FAZID est moins variable que dans COREYE et RR. Considérer quatre classes plutôt que trois pour l'algorithme de K-moyennes y était alors préjudiciable, puisqu'elle favorisait significativement l'extraction de capillaires. La résolution de ces images étant aussi plus faible, ces capillaires apparaissent comme un fond uni, pouvant se retrouver dans la segmentation (B3).

Notre analyse qualitative suggère que notre méthode de segmentation permettra d'analyser les larges vaisseaux dans la base de données COREYE. Ceux-ci sont correctement identifiés, et aucune discontinuité n'a été observée aux bifurcations, indiquant qu'une analyse des angles d'embranchements sera possible. Les segmentations ainsi produites étaient plus complètes que celles issues du filtre de Frangi, mais aussi plus bruitées. Il sera donc nécessaire de minimiser l'effet de ce bruit lors de l'extraction des descripteurs, et particulièrement pour la base de données FAZID dont les images y étaient les plus

sensibles. Ce bruit est une conséquence directe de notre choix de diviser nos images en quatre classes, et d'en attribuer deux aux larges vaisseaux afin d'améliorer la segmentation des vaisseaux peu contrastés, même si cela n'était pas systématique comme l'ont révélé certaines images fortement pathologiques de RR. Une limite majeure de notre étude reste l'absence de vérité terrain permettant une analyse quantitative.

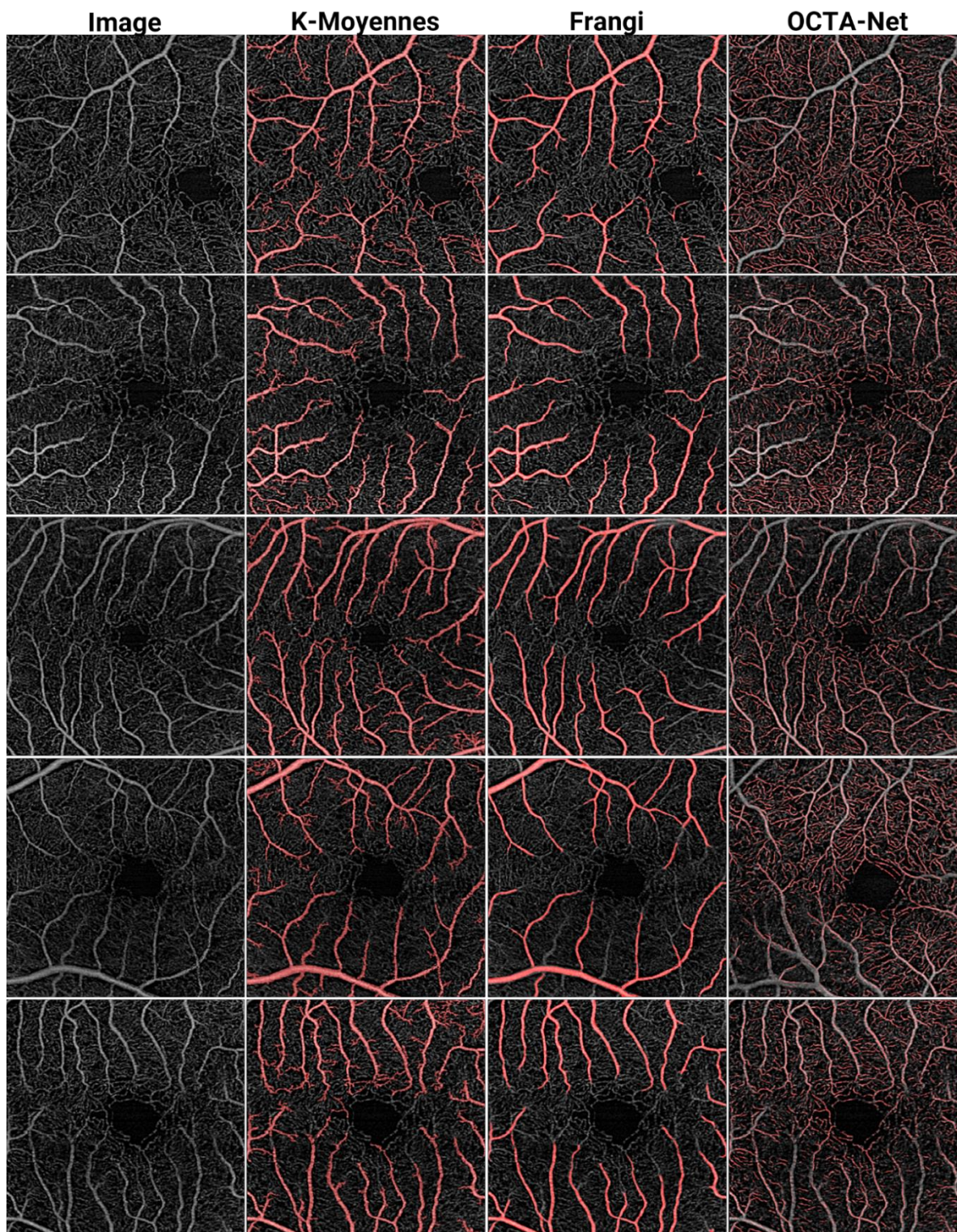


Figure 44 : Résultats de segmentation des larges vaisseaux dans la base de données COREYE par la méthode de K-Moyennes, basée sur le filtre de Frangi, et par OCTA-Net.

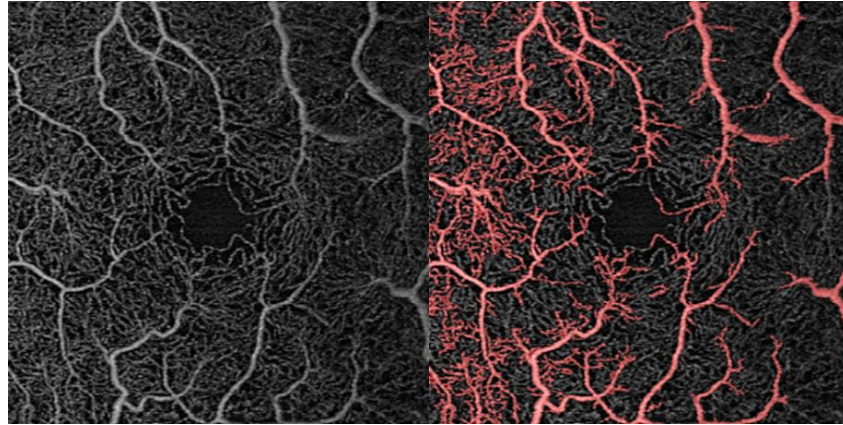


Figure 45 : Segmentation bruitée des larges vaisseaux par une sur-segmentation des capillaires par notre méthode.

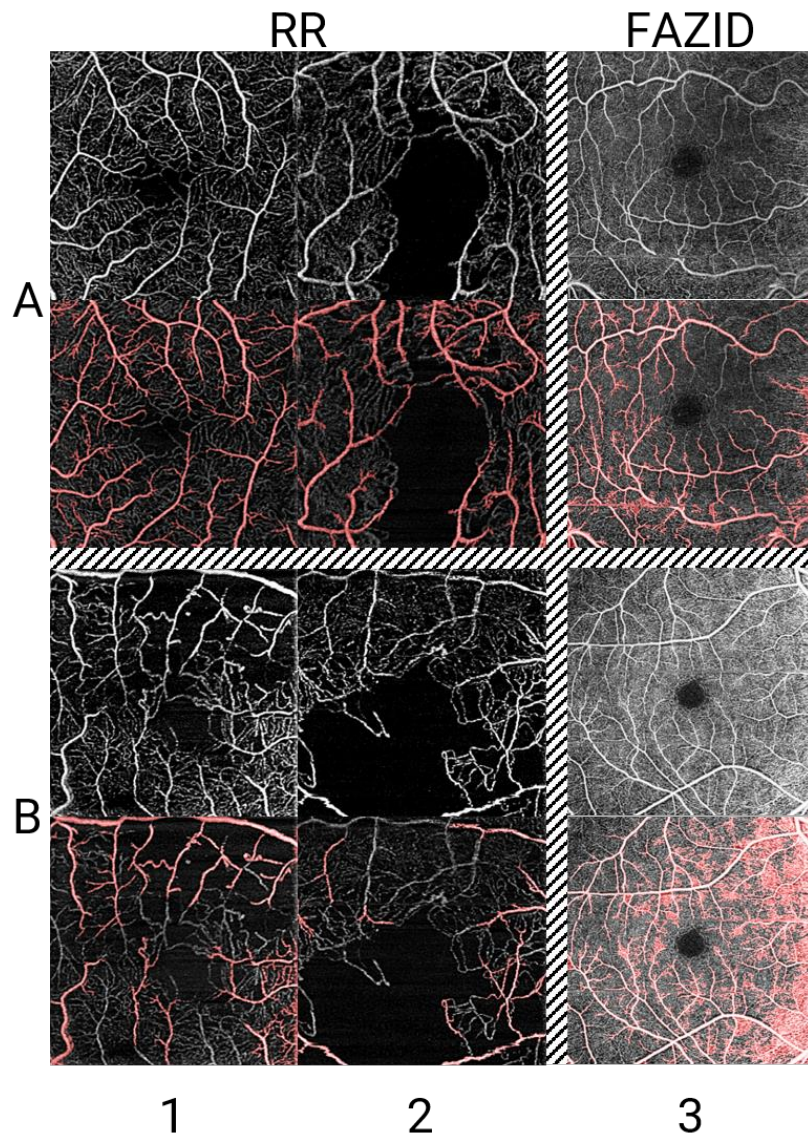


Figure 46 : Résultats de segmentation des larges vaisseaux dans les bases de données RR et FAZID par la méthode de K-Moyennes. Ligne A : segmentations peu bruitées. Ligne B : segmentations sous-représentées/bruitées.

3.2. Segmentation de la ZAC

3.2.1. Stratégie d'évaluation

Pour valider notre méthode de segmentation de la ZAC, nous avons travaillé sur une base de données composée de 204 images de la rétine superficielle. 99 provenaient de COREYE et 105 de la base de données AVATARD [108]. Au stade de développement de cette méthode, il était en effet nécessaire de compléter la base de données COREYE par d'autres images. Les images provenaient du même dispositif OCT, et la taille et le champ couvert étaient identiques, ce qui permettait de mélanger les bases de données. Nous avons utilisé 174 images pour l'entraînement du réseau de neurones, les 30 images restantes servant au test. Nous avons sélectionné la meilleure pondération (λ , voir équation (54)) de la contrainte basée sur la distance de Hausdorff par validation croisée à 15 plis afin de maximiser le nombre d'images d'entraînement. La meilleure pondération était définie comme celle produisant la plus faible erreur en moyenne sur l'estimation de l'indice de circularité dans les images de test, à partir des cinq modèles générés pendant la validation croisée. L'indice de circularité dépendant du contour de la ZAC, nous avons donc pu mesurer l'apport de la contrainte à la qualité de la segmentation. Outre l'indice de circularité, nous avons aussi calculé plusieurs métriques de segmentation (coefficient de Dice, précision, rappel), ainsi que la densité de non-perfusion périfovéolaire (pourcentage d'absence de perfusion autour de la ZAC). Si ce descripteur caractérise la perfusion rétinienne, il dépend de la segmentation de la ZAC, c'est pourquoi nous le reportons ici. Nous avons entraîné le réseau avec l'optimiseur d'Adam, une taille de *batches* de 4 images, et un taux d'apprentissage de 5×10^{-4} décroissant d'un facteur 0,02 dès lors que la fonction de perte de validation atteignait un plateau sur 5 époques. Nous mettions un terme à l'entraînement dès lors que la fonction de perte de validation ne diminuait pas pendant 10 époques. Nous avons présenté les résultats de cette stratégie d'évaluation à l'occasion de la conférence GRETSI [138], dont les résultats étaient améliorés comparés à ceux présentés lors de la conférence ISBI [139].

Nous avons dans un second temps répété le processus de sélection de meilleure pondération pour les bases de données COREYE, RR et FAZID, en prévision des tâches de classification de résistance coronarienne d'une part, et des pathologies rétinienne d'autre part (voir Figure 38). Pour chaque base de données, 20 % des images étaient des images de test. Nous avons stratifié les bases de données, c'est-à-dire que les images étaient choisies de sorte à conserver la proportion initiale de chaque classe (par exemple, 50 % des images de COREYE étaient associées à une BMR inférieure à 2, donc 50 % des images de test étaient associées à une BMR inférieure à 2), en prévision de la tâche de classification où un déséquilibre des classes serait dommageable pour les prédictions. Les classes de BMR, HMR et CFR n'étant pas présentes dans les mêmes proportions, nous avons répété les entraînements pour chaque classe. Nous avons donc finalement généré trois modèles de segmentation de la ZAC pour COREYE, et un seul pour RR et FAZID. Dans chaque cas, nous avons entraîné à nouveau les modèles avec les meilleures pondérations trouvées sur les 80 % d'images d'entraînement. Ce sont ces modèles que nous avons utilisés pour l'extraction de descripteurs dans le processus global de prédiction. Nous reportons les performances de chacun de ces modèles de la même façon que pour la validation de la méthode. Ces performances ont été calculées en prenant la vérité terrain moyenne comme référence, sauf pour FAZID, où nous avons utilisé les vérités terrains fournies.

3.2.2. Résultats de segmentation

Le [Tableau 4](#) récapitule les résultats de validation de notre méthode de segmentation. Nous voyons que la contrainte basée sur la distance de Hausdorff permet d'améliorer l'erreur d'estimation de l'indice de circularité de 15,8 % en moyenne à 13,1 %. Or, le coefficient de Dice varie peu selon la présence ou non de cette contrainte, ce qui signifie que la surface de la segmentation recouvrant correctement la ZAC dépend peu de la contrainte. Cette amélioration est telle, qu'elle donne une meilleure estimation de l'indice de circularité que l'expert 1. L'indice de circularité estimé à partir de notre méthode de segmentation est donc du même niveau que celui d'un expert pris au hasard. La variabilité de l'estimation est en outre abaissée, appuyant la robustesse de notre méthode. Nous obtenons ces mêmes résultats pour la densité de non-perfusion autour de la ZAC.

	DSC	Précision	Rappel	% erreur IC	% erreur NPD
sans $\mathcal{C}_{HD}$	$0,895 \pm 0,025$	$0,941 \pm 0,025$	$0,878 \pm 0,025$	$15,8 \pm 5,8$	$2,6 \pm 1,3$
avec $\mathcal{C}_{HD}$	$0,909 \pm 0,017$	$0,949 \pm 0,023$	$0,892 \pm 0,019$	$13,1 \pm 2,7$	$2,1 \pm 1,1$
Expert 1	$0,921 \pm 0,179$	$0,838 \pm 0,282$	$0,883 \pm 0,295$	$13,9 \pm 17,8$	$2,9 \pm 11,4$
Expert 2	$0,957 \pm 0,058$	$0,878 \pm 0,243$	$0,906 \pm 0,247$	$7,5 \pm 6,1$	$1,4 \pm 1,2$
Expert 3	$0,958 \pm 0,053$	$0,895 \pm 0,248$	$0,899 \pm 0,242$	$12,1 \pm 17,6$	$2,7 \pm 9,0$

Tableau 4 : Performances de notre méthode de segmentation par validation croisée (deux premières lignes) et variabilité inter-expert (trois dernières lignes). DSC : coefficient de Dice. IC : indice de circularité. NPD : densité de non-perfusion autour de la ZAC. Les performances sont évaluées par rapport à la vérité terrain moyenne.

Les mesures de précision et de rappel indiquent que la contrainte réduit essentiellement les faux négatifs. Ce résultat est appuyé qualitativement (voir [Figure 47](#)), où nous voyons que la contrainte pousse effectivement les contours de la ZAC vers les capillaires dans les régions les plus étroites. Si l'amélioration est visuellement légère, elle reste quantitativement significative et essentielle, compte tenu des légères variations d'indice de circularité à différents stades de rétinopathies.

Le [Tableau 5](#) montre les performances de la segmentation sur la base de données COREYE, pour les trois données cibles BMR, HMR et CFR. Dans chaque cas, la contrainte de Hausdorff permettait d'améliorer le coefficient de Dice, le rappel et l'erreur sur l'indice de circularité. En revanche, l'erreur sur la densité de non-perfusion autour de la ZAC augmentait lorsque la précision diminuait. Ceci indique que les contours de la ZAC étaient poussés au-delà du cercle de capillaires la détournant, réduisant les faux négatifs au profit de faux positifs. Avec cet élargissement de la ZAC, la région périfovéolaire s'étend d'autant plus. Une augmentation de la densité de non-perfusion indique donc que les régions non-perfusées éloignées de la ZAC sont plus larges. Avec l'élargissement de la ZAC, la variabilité de l'estimation de la densité de non-perfusion est également plus faible. L'élargissement de la ZAC s'accompagne d'une augmentation de vrais positifs, comme le démontre l'augmentation du rappel avec la contrainte. Par conséquent, sans contrainte, un nombre plus important de pixels de la ZAC était intégré dans la mesure de cette densité. Or, la ZAC étant la plus large région non-perfusée, ces pixels augmentaient artificiellement la densité de non-perfusion et la variabilité de son estimation. La contrainte permettait par ailleurs d'estimer plus fidèlement à sa définition la densité de non-perfusion périfovéolaire.

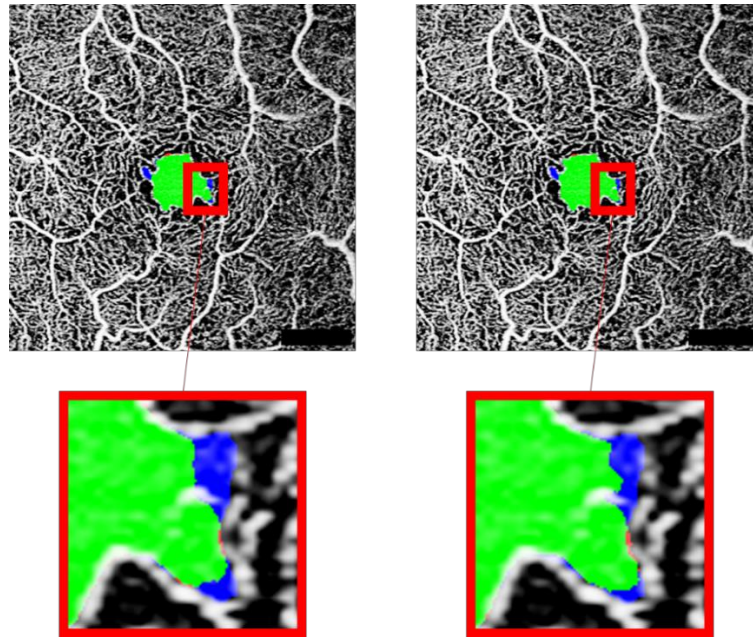


Figure 47 : Résultats de notre approche de segmentation sur une ZAC aux contours irréguliers, comparés à la vérité terrain moyenne (vert : vrais positifs, rouge : faux positifs, bleu : faux négatifs). À gauche, sans contrainte, l'erreur d'estimation de l'indice de circularité était de 23,7%. À droite, avec la contrainte, l'erreur d'estimation de l'indice de circularité était de 17,4%.

Le [Tableau 6](#) montre des performances de segmentation sensiblement différentes sur les bases de données RR et FAZID. D'après le coefficient de Dice, l'extraction de la ZAC est meilleure dans les images de FAZID, mais la contrainte ne permettait pas d'y améliorer l'estimation de l'indice de circularité. Les images de FAZID sont moins bien contrastées que dans les images de RR, c'est-à-dire que les capillaires de la ZAC sont moins distinguables, ce qui peut expliquer cette différence de performance. Dans les images de RR, les ZAC montrent des formes plus complexes et variables que dans les images de FAZID.

Ce résultat va dans le sens d'une contrainte permettant effectivement d'améliorer la détection des contours des ZAC complexes. La [Figure 48](#) illustre ces résultats sur des ZAC complexes issues de COREYE et RR. Dans chaque cas, les contours de la ZAC sont poussés vers les capillaires dans les zones étroites. En bas de la ZAC de l'image de RR, la contrainte a aussi lissé le contour dans la région inférieure de la ZAC. Nous retrouvons ainsi les mêmes mécanismes d'amélioration de la ZAC observés lors de la validation de la méthode.

COREYE		DSC	Précision	Rappel	% erreur IC	% erreur NPD
BMR	sans C_{HD}	$0,776 \pm 0,302$	$0,840 \pm 0,350$	$0,723 \pm 0,309$	$22,1 \pm 29,7$	$10,3 \pm 25,5$
	avec C_{HD}	$0,798 \pm 0,315$	$0,846 \pm 0,302$	$0,779 \pm 0,323$	$15,4 \pm 13,3$	$3,7 \pm 13,2$
HMR	sans C_{HD}	$0,822 \pm 0,230$	$0,853 \pm 0,848$	$0,802 \pm 0,305$	$18,1 \pm 25,4$	$6,4 \pm 19,4$
	avec C_{HD}	$0,829 \pm 0,293$	$0,812 \pm 0,305$	$0,913 \pm 0,190$	$15,5 \pm 13,8$	$6,9 \pm 9,7$
CFR	sans C_{HD}	$0,802 \pm 0,282$	$0,947 \pm 0,194$	$0,878 \pm 0,160$	$21,2 \pm 20,1$	$4,7 \pm 17,1$
	avec C_{HD}	$0,829 \pm 0,293$	$0,812 \pm 0,305$	$0,915 \pm 0,190$	$15,1 \pm 14,0$	$6,0 \pm 8,7$

Tableau 5 : Performances de notre méthode de segmentation sur RR et FAZID. DSC : coefficient de Dice. IC : indice de circularité. NPD : densité de non-perfusion autour de la ZAC.

Ces images montrent aussi des limites de notre méthode. L'image de RR montre que la contrainte ne contribue pas suffisamment à pousser les contours vers les capillaires lorsqu'ils en sont trop éloignés. L'image de COREYE est un exemple où un premier anneau de capillaires est atteint, mais où la ZAC s'étendait jusqu'à un deuxième anneau selon les experts. Nous voyons là des cas de figure où la contrainte seule ne permettait pas de minimiser les faux négatifs.

Base de données		DSC	Précision	Rappel	% erreur IC	% erreur NPD
RR	sans C_{HD}	0,802 $\pm$ 0,297	0,872 $\pm$ 0,308	0,762 $\pm$ 0,304	28,7 $\pm$ 31,9	4,3 $\pm$ 8,6
	avec C_{HD}	0,798 $\pm$ 0,318	0,875 $\pm$ 0,304	0,765 $\pm$ 0,313	15,8 $\pm$ 15,4	4,5 $\pm$ 10,7
FAZID	sans C_{HD}	0,839 $\pm$ 0,169	0,821 $\pm$ 0,194	0,878 $\pm$ 0,160	14,7 $\pm$ 11,6	4,4 $\pm$ 4,7
	avec C_{HD}	0,848 $\pm$ 0,154	0,841 $\pm$ 0,173	0,856 $\pm$ 0,190	15,3 $\pm$ 15,3	4,6 $\pm$ 4,1

Tableau 6 : Performances de notre méthode de segmentation sur RR et FAZID. DSC : coefficient de Dice. IC : indice de circularité. NPD : densité de non-perfusion autour de la ZAC.

En conclusion, nous avons développé une méthode robuste de segmentation de la ZAC, capable d'atteindre la variabilité inter-expert pour l'estimation de descripteurs, notamment l'indice de circularité. Ce résultat est particulièrement dû à l'utilisation d'une contrainte basée sur la distance de Hausdorff, permettant d'approcher les contours de notre segmentation à celle d'une vérité terrain moyenne, symbolisant un consensus virtuel entre experts. Cette contrainte était particulièrement adaptée à la segmentation de ZAC complexes, comme l'ont montré les résultats sur les bases de données RR et FAZID.

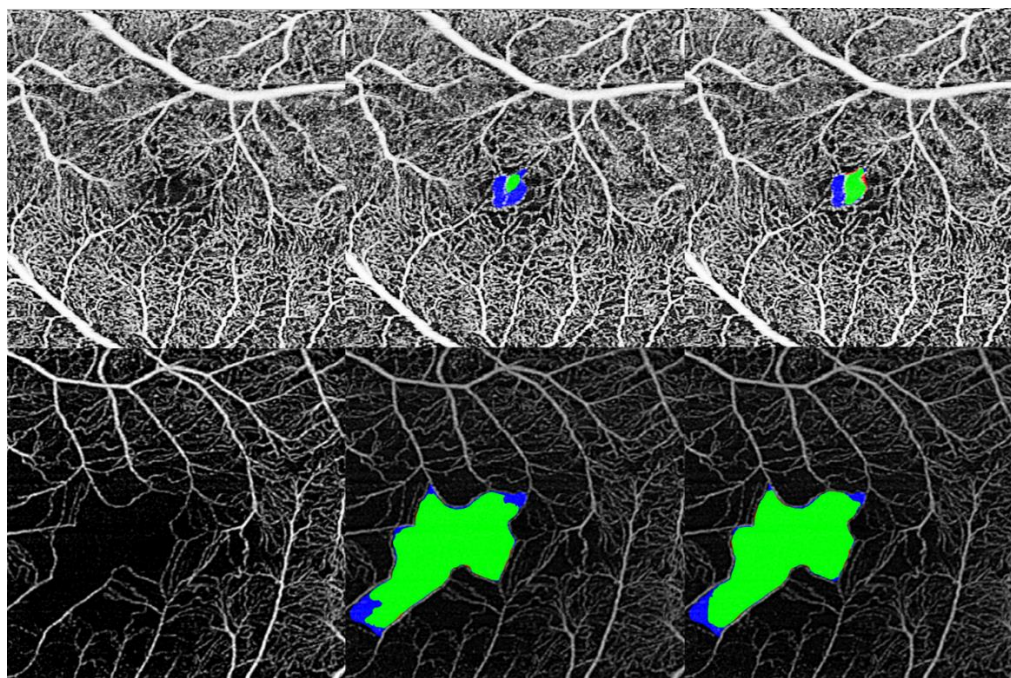


Figure 48 : Visualisation de la segmentation de la ZAC dans une image de COREYE (haut) et RR (bas) sans contrainte (centre) et avec contrainte (droite). Vert : vrais positifs. Rouge : faux positifs. Bleu : faux négatifs.

4. Extraction des descripteurs du fond de l'œil

4.1. Descripteurs du réseau vasculaire rétinien

Les descripteurs du réseau vasculaire rétinien caractérisaient la géométrie des vaisseaux larges d'une part, et la perfusion d'autre part. Comme lors de l'évaluation de la segmentation de la ZAC, nous avons mesuré la densité de non-perfusion dans un anneau de 500 μm de rayon autour de la ZAC à partir de la segmentation de la perfusion rétinienne (voir [Figure 49](#)). Ce rayon s'inscrit dans la gamme de 300 à 3000 μm , utilisé dans la littérature. Nous avons interprété les images où la ZAC n'était pas distinguable comme pathologiques, c'est pourquoi nous avons fixé dans ces cas la densité de non-perfusion à 100 %.

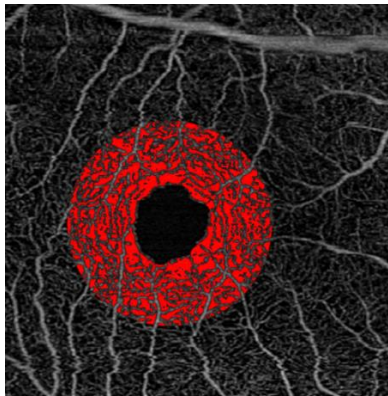


Figure 49 : Zone de non-perfusion périfovéolaire en rouge. La densité de non perfusion est le rapport entre l'aire de la zone rouge et l'aire de l'anneau.

Nous avons extrait trois descripteurs de la géométrie des larges vaisseaux : la dimension fractale, l'asymétrie et l'écart-type de la distribution de déviation des angles d'embranchement à l'angle optimal de 75° établi par Murray et al. [\[92\]](#). La dimension fractale décrit la complexité du réseau vasculaire et son occupation de l'espace. La loi de Murray détermine les conditions optimales d'écoulement aux embranchements. Elle établit notamment un angle optimal d'écoulement du sang dans les artères de 75° .

Nous avons mesuré la dimension fractale par la méthode *box-counting*, décrite [chapitre IV section 3.3.1](#). Nous l'avons mesuré dans le squelette du réseau vasculaire, c'est-à-dire ses lignes centrales d'un pixel de largeur. En raison du crênelage de la segmentation des larges vaisseaux, une squelettisation simple ferait apparaître des boucles dans le squelette. Nous répétons donc les étapes de squelettisation et de remplissage des boucles jusqu'à les effacer.

L'angle d'embranchement était calculé grâce au graphe non-orienté représentant les vaisseaux larges. Un graphe est un modèle qui peut représenter la connectivité entre objets. Il se compose de nœuds, représentant ces objets, et d'arêtes, connectant ces objets. Dans notre cas, les nœuds étaient les points d'embranchements et terminaux des vaisseaux, et les arêtes correspondaient aux pixels formant les segments de vaisseaux reliant ces points. Pour identifier ces points, le graphe est construit à partir du squelette obtenu pour le calcul de la dimension fractale. Un pixel du squelette de vaisseaux larges était soit un point terminal s'il n'avait qu'un voisin, soit un point de l'arête s'il n'avait que deux voisins, soit un point d'embranchement s'il avait trois voisins ou plus. Le voisinage était déterminé dans un carré de trois pixels centré sur le pixel considéré. Les embranchements étaient alors formés de plusieurs pixels, et le point d'embranchement était défini comme le centroïde de ces pixels dans le squelette. Ce graphe, tel qu'il est construit, contient plusieurs erreurs tirant leur origine de la segmentation, de la squelettisation,

ou des règles de construction du graphe. Nous avons choisi de supprimer du graphe les arêtes associées aux vaisseaux isolés ne comptant pas d'embranchement, puisqu'ils ne contribuent pas à l'analyse. Il est aussi connu que la squelettisation peut faire apparaître de fausses branches de petite taille. Nous avons donc éliminé toute branche trop courte afin que le graphe ne stocke pas de fausses bifurcations. Un autre défaut provient des courbures de vaisseaux, où le squelette n'avait pas toujours un pixel de largeur (voir [Figure 50](#)). Ces régions étaient faussement interprétées comme des zones de bifurcation, ce que nous avons corrigé dans le graphe. Un dernier défaut était la redondance de zones de bifurcation, qui pouvait apparaître si deux branches ne bifurquaient pas exactement au même endroit. Si deux bifurcations étaient trop proches, elles étaient fusionnées.

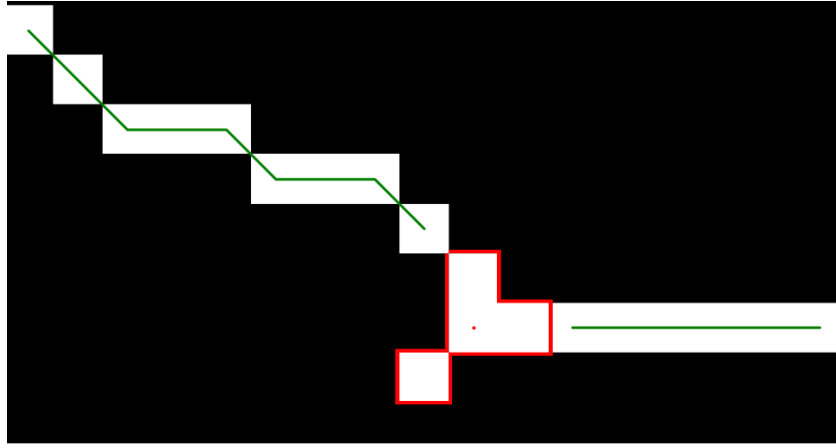


Figure 50 : Zone d'embranchement (en rouge) faussement détectée sur une courbure de vaisseau, deux branches (en vert) seulement en étant issues.

Ces étapes de nettoyage étaient appliquées itérativement jusqu'à ce qu'aucun défaut ne soit plus détecté, et étaient nécessaires pour correctement mesurer les angles d'embranchement. L'angle de bifurcation est calculé à partir des vecteurs formés par les extrémités des branches « parent » et « enfants », tel que :

$$\theta = \sum_{\text{enfant}} \arccos \left(\frac{\overrightarrow{\text{parent}} \cdot \overrightarrow{\text{enfant}}}{\|\overrightarrow{\text{parent}}\| \times \|\overrightarrow{\text{enfant}}\|} \right) \quad (55)$$

La branche « parent » est celle de plus large diamètre, les autres étant les « enfants ». Le diamètre était calculé à partir de la moyenne de la distance la plus courte des pixels des arêtes à l'arrière-plan, déterminée par la carte de distance de la segmentation. L'angle de bifurcation n'était calculé que pour les embranchements de trois branches. Les bifurcations de quatre branches ou plus étaient formées à cause de croisements de vaisseaux : ce serait donc une erreur d'y mesurer un angle d'embranchement. Cette règle permettait en outre de minimiser les mesures d'angles dans des réseaux de capillaires faussement extraits et ainsi de nous concentrer majoritairement sur les embranchements des vaisseaux les plus larges (voir [Figure 51](#)). En mesurant la déviation à l'angle optimal à chaque embranchement, nous obtenons une distribution de valeurs décrivant les bifurcations des larges vaisseaux. Nous avons choisi de décrire cette distribution en mesurant son écart-type et son asymétrie. L'écart-type est un paramètre de dispersion. Plus il est élevé, plus les angles de bifurcation seront éloignés de la valeur optimale. L'asymétrie est un paramètre de forme. Il décrit le sens de l'étalement. S'il est nul, l'étalement

est le même de part et d'autre de la moyenne. S'il est positif, les angles d'embranchements seront plus aigus que la moyenne, et inversement s'il est négatif (voir [Figure 52](#)). Décrire les embranchements par un paramètre de forme et de dispersion permettrait par ailleurs d'atténuer les mesures bruitées issues des capillaires faussement segmentés.

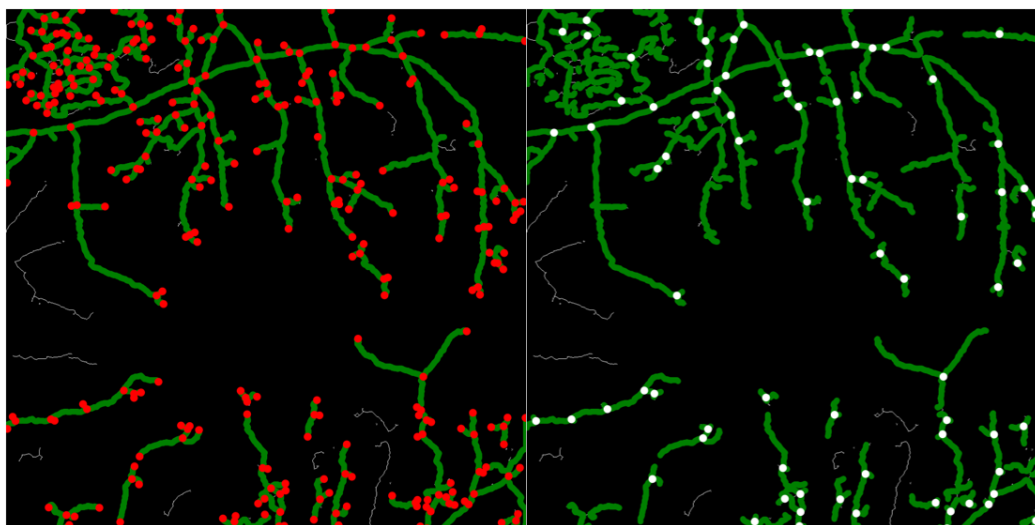


Figure 51 : Gauche : graphe des vaisseaux larges (vert : arêtes, rouge : nœuds). Droite : graphe corrigé pour l'analyse des embranchements (nœuds blancs). Seuls quatre points de la masse de capillaires seront finalement inclus à l'étude.

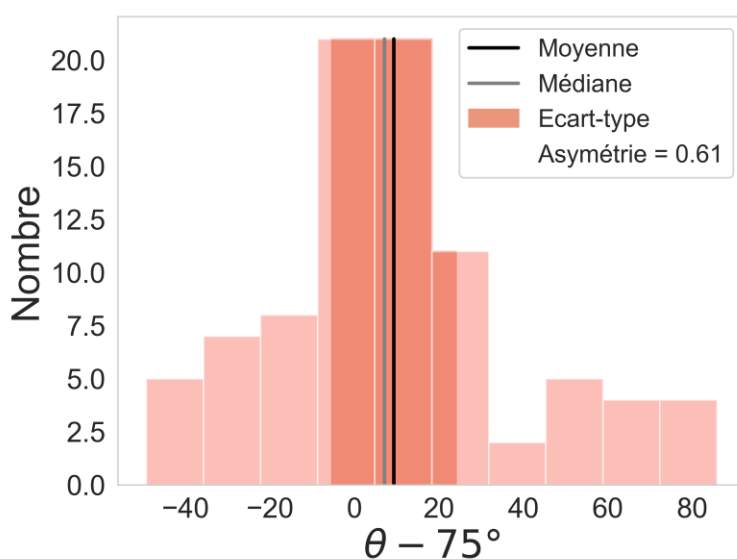


Figure 52 : Visualisation de l'écart-type et de l'asymétrie de la distribution de la déviation des angles d'embranchement à l'angle optimal.

4.2. Descripteurs de la ZAC

À partir de la segmentation de la ZAC, nous avons extrait son périmètre, son aire et son indice de circularité. Le périmètre était mesuré comme la longueur de la ligne formée par le centre des pixels

du contour de la ZAC. L'aire correspondait au nombre de pixels de la ZAC. L'indice de circularité était calculé à partir de ces mesures d'aire et de périmètre. Nous avons interprété les ZAC non-visibles comme des cas pathologiques extrêmes et nous avons fixé leur indice de circularité à 0.

4.3. Descripteurs de la choriocapillaire

Comme dans la littérature, les *flow voids* sont au cœur de notre analyse de la choriocapillaire. Nous avons mesuré la densité des *flow voids*, leur taille moyenne leur nombre, et le nombre de larges *flow voids*, c'est-à-dire ceux dépassant une taille de 10 000 μm^2 , comme défini par Spaide *et al.* [79]. Cette taille correspond à celle des lobules (agencement en mosaïque des capillaires [140]). Nous avons aussi extrait la pente de la régression linéaire reliant le nombre de *flow voids* à leur taille (voir Figure 53). Enfin, pour une estimation des *flow voids* indépendante de leur segmentation, nous avons mesuré l'intensité moyenne de l'image et son écart-type.

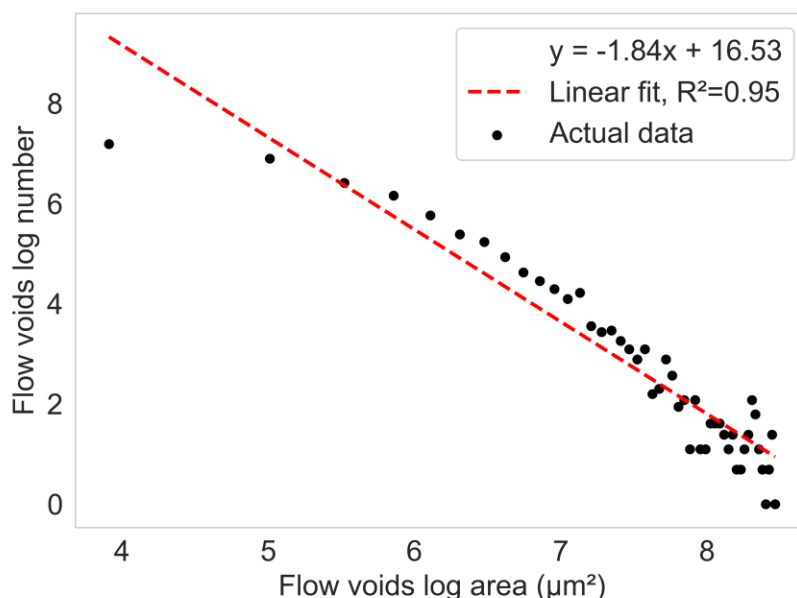


Figure 53 : Régression linéaire reliant les logarithmes du nombre de *flow voids* à leur taille.

4.4. Evaluation de l'extraction des descripteurs

4.4.1. Stratégie d'évaluation

Pour évaluer la qualité de nos descripteurs, nous avons choisi de confronter leur capacité à discriminer les grades de pathologies dans les bases de données RR et FAZID aux résultats présentés dans la littérature. Ce pouvoir discriminatoire était évalué par tests statistiques. Pour chaque descripteur, nous avons réalisé une analyse de variance (ANOVA), ou un test de Kruskal-Wallis, en fonction de la normalité des descripteurs dans chaque grade de pathologie, évaluée au préalable par test de Shapiro-Wilks. Ces tests indiquent si deux groupes au moins ont des moyennes (ou des médianes)

différentes. Nous considérons qu'une p-valeur inférieure à 0,05 permettait de rejeter l'hypothèse nulle de chaque test.

4.4.2. Résultats

Le [Tableau 7](#) montre le comparatif des valeurs des descripteurs en fonction des grades de rétinopathie radique. Seuls l'aire de la ZAC, son périmètre et les descripteurs relatifs aux angles d'embranchements ne permettaient pas de différencier statistiquement les grades de pathologie. Les angles d'embranchement n'ayant pas été analysés dans la littérature dans le cadre du développement de la rétinopathie radique, nous ne pouvons pas y opposer ce résultat. En revanche, Gilli *et al.* [\[31\]](#) ont observé une augmentation statistique de l'aire et du périmètre de la ZAC avec le grade de rétinopathie radique. Dans notre cas, ces descripteurs croissent uniquement jusqu'au grade 1 puis diminuent après, et drastiquement pour l'aire au grade 4. Nous relevons deux sources à notre erreur. D'une part, les métriques de précision et de rappel (voir [Tableau 6](#)) montrent que notre modèle génère plus de faux négatifs que de faux positifs, ce qui signifie que la taille de la ZAC a tendance à être sous-estimée. D'autre part, la stratégie de caractérisation de la ZAC, lorsqu'elle n'était pas identifiable, n'est pas précisée par Gilli *et al.* [\[31\]](#) et pouvait donc différer de la nôtre. Notamment, fixer l'aire de la ZAC absente, récurrente au grade 4, à 0 peut expliquer la chute de la valeur de ce descripteur. Tous les autres descripteurs prenaient des valeurs statistiquement différentes entre au moins deux des grades étudiés. Avec l'aggravation de la maladie, nous observons une perte importante de la circularité de la ZAC et une diminution de la dimension fractale, marquant la déstructuration du réseau vasculaire ainsi que la réduction de la perfusion, aussi caractérisée par l'augmentation de la densité de non-perfusion périfovéolaire. Dans la choriocapillaire, la densité de *flow voids* augmente du fait de leur élargissement, et leur nombre diminue. Ces observations s'accordent avec les travaux de Gilli *et al.* [\[31\]](#).

Les [Tableaux 8](#) et [9](#) montrent le comparatif des valeurs des descripteurs entre grades de rétinopathie diabétique et en présence ou non de myopie respectivement. Si l'analyse statistique suggère que tous les descripteurs, sauf ceux associés aux angles d'embranchement, sont discriminants d'au moins deux grades de rétinopathie diabétique, ce résultat est à mettre en relief par les valeurs des descripteurs. En effet, nous obtenons une diminution de la taille de la ZAC et une augmentation de la dimension fractale, ce qui est contraire aux résultats présentés dans la littérature. Seuls l'indice de circularité et la densité de non-perfusion périfovéolaire suivent la tendance attendue. Aussi, aucun descripteur ne permet de différencier un œil myope d'un œil sain, ce qui n'est pas non plus conforme à la littérature. Les faibles performances de nos différentes méthodes de segmentation sur les images de FAZID justifient ce résultat.

5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté notre méthode d'analyse du fond de l'œil. Celle-ci consiste en l'extraction de descripteurs du réseau vasculaire rétinien, de la zone avasculaire centrale et de la choriocapillaire. Les descripteurs du réseau vasculaire rétinien caractérisaient sa structure (dimension fractale, embranchements) et sa perfusion. Les descripteurs de la ZAC mesuraient sa taille (aire, périmètre) et sa forme (indice de circularité). Les descripteurs de la choriocapillaire décrivaient les *flow voids* par leur proportion, leur nombre ou leur taille. Pour extraire ces descripteurs, il était nécessaire de segmenter au préalable chacune de ces régions.

Nous avons utilisé le niveau de gris plus élevé du réseau vasculaire rétinien pour le segmenter par un algorithme de K-Moyennes. Par cette méthode, nous nous assurons une bonne détection de l'entière du réseau vasculaire sans perte de connectivité. Le bruit provenant de capillaires segmentés à tort était atténué lors de la mesure des angles d'embranchements.

Nous avons utilisé une approche par apprentissage profond pour segmenter les ZAC complexes, sources de variabilité inter-expert. Nous avons pour cela construit une vérité terrain moyenne à partir d'annotations de trois experts afin d'obtenir un consensus virtuel, et nous avons entraîné notre réseau avec une contrainte basée sur la distance de Hausdorff nous permettant d'améliorer la détection des contours de façon robuste et d'estimer l'indice de circularité et la densité de non-perfusion périfovéolaire au niveau de la variabilité inter-expert. Nous avons pu reproduire ces résultats sur les images de COREYE et RR, mais la contrainte ne permettait pas d'améliorer la segmentation de la ZAC dans les images de FAZID.

Conformément à la littérature, nous avons segmenté la perfusion dans la choriocapillaire par l'algorithme de seuillage local de Phansalkar. La suppression des artefacts de projection était assurée par le dispositif OCT au moment de l'acquisition des images.

Nous avons enfin évalué nos descripteurs en étudiant leur relation à la rétinopathie radique, la rétinopathie diabétique et la myopie. Dans RR, seules les évolutions de l'aire et le périmètre ne s'accordaient pas à la littérature. Cette erreur provient de la segmentation de la ZAC qui était sous-estimée dans les images de RR. Nos analyses n'ont par ailleurs pas révélé de lien entre les angles d'embranchement et le stade de rétinopathie radique. Un tel lien devrait exister avec la rétinopathie diabétique, mais n'a pas été retrouvé en travaillant sur FAZID. Plus généralement, les liens des descripteurs avec les pathologies représentées dans FAZID étaient soit différentes, soit contraire à la littérature. Notre méthode d'analyse ne convient donc pas aux images de FAZID. Nos différentes méthodes de segmentation nécessitent des images au contraste élevé. Ce critère est essentiel à l'algorithme de K-Moyennes pour l'extraction des vaisseaux, et à la détection précise des contours de la ZAC. Dès lors, les descripteurs qui en sont extraits sont trop bruités pour caractériser correctement les structures auxquelles ils sont associés. À l'inverse, les liens entre les descripteurs et le stade de rétinopathie radique étant en accord avec la littérature, suggérant que notre méthode est adaptée pour l'analyse des images de la base de données RR. Les images de COREYE proviennent du même dispositif OCT que celles de RR. Elles couvrent le même champ de vue et ont la même résolution. Nous pouvons donc raisonnablement considérer que notre méthodologie pourra aussi s'appliquer à COREYE. Nous pourrions donc évaluer la capacité des descripteurs à prédire la résistance microvasculaire coronarienne.

RR		Contrôle N = 67	Grade 0 N = 16	Grade 1 N = 21	Grade 2/3 N = 14	Grade 4 N = 23	P
ZAC	Aire (mm ²)	0,28 ± 0,12	0,28 ± 0,15	0,39 ± 0,34	0,34 ± 0,39	0,24 ± 0,21	> 0,05 [‡]
	Périmètre (mm)	2,2 ± 0,5	2,3 ± 1,1	2,6 ± 1,2	2,5 ± 1,5	2,4 ± 1,6	> 0,05 [‡]
	IC	0,68 ± 0,13	0,61 ± 0,21	0,66 ± 0,11	0,52 ± 0,20	0,39 ± 0,21	< 0,001 [‡]
RVR	DF	1,51 ± 0,06	1,48 ± 0,04	1,48 ± 0,04	1,46 ± 0,06	1,44 ± 0,07	< 0,001 [‡]
	Δθ (asy.)	0,17 ± 0,29	0,16 ± 0,32	0,10 ± 0,29	0,18 ± 0,28	0,19 ± 0,39	> 0,05 [‡]
	Δθ (std.)	26,4 ± 2,8	26,6 ± 3,1	27,1 ± 4,2	27,1 ± 3,2	27,3 ± 2,6	> 0,05 [†]
	NPD (%)	50,6 ± 8,7	52,6 ± 14,1	52,0 ± 8,4	57,8 ± 13,6	61,9 ± 13,1	< 0,001 [‡]
CC	FV (%)	23,7 ± 13,9	29,3 ± 0,19	30,3 ± 15,2	35,5 ± 12,8	38,4 ± 18,0	< 0,01 [‡]
	Taille FV (moyenne) (mm ²)	0,010 ± 0,017	0,024 ± 0,044	0,013 ± 0,012	0,015 ± 0,014	0,055 ± 0,013	< 0,01 [‡]
	# FV	3103 ± 1008	2506 ± 1076	2661 ± 1073	2518 ± 957	2112 ± 1123	< 0,01 [†]
	# larges FV	12 ± 15	15 ± 18	22 ± 22	26 ± 13	22 ± 16	< 0,01 [‡]
	Pente	-1,69 ± 0,29	-1,63 ± 0,29	-1,62 ± 0,28	-1,51 ± 0,26	-1,43 ± 0,26	< 0,01 [‡]
	Intensité (moyenne)	0,35 ± 0,07	0,32 ± 0,08	0,32 ± 0,07	0,30 ± 0,05	0,28 ± 0,08	< 0,01 [†]
	Intensité (std.)	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,03	< 0,001 [†]

Tableau 7 : Valeur des descripteurs de la ZAC, du réseau vasculaire rétinien (RVR) et de la choriocapillaire (CC) entre différents stades de rétinopathie radique (moyenne ± 1.std). IC : indice de circularité. DF : dimension fractale. Δθ : déviation des angles d'embranchement à 75°. Asy. : asymétrie. Std. : écart-type. NPD : densité de non-perfusion périfovéolaire. FV : *flow voids*. † : ANOVA. ‡ : Kruskal-Wallis. Nous mettons en évidence en vert les descripteurs pour qui p < 0,05.

FAZID		Contrôle N = 88	NDR N = 32	MiDR N = 13	MoDR N = 22	SDR N = 25	PDR N = 15	P
ZAC	Aire (mm ²)	0,085 ± 0,024	0,086 ± 0,036	0,076 ± 0,037	0,063 ± 0,031	0,061 ± 0,043	0,046 ± 0,040	< 0,001 [†]
	Périmètre (mm)	1,11 ± 0,17	1,13 ± 0,30	1,12 ± 0,36	1,00 ± 0,25	0,91 ± 0,45	0,77 ± 0,47	< 0,05 [‡]
	IC	0,84 ± 0,08	0,77 ± 0,19	0,71 ± 0,15	0,74 ± 0,12	0,70 ± 0,23	0,65 ± 0,31	< 0,001 [‡]
RVR	DF	1,43 ± 0,07	1,40 ± 0,08	1,46 ± 0,06	1,49 ± 0,06	1,48 ± 0,12	1,49 ± 0,10	< 0,001 [‡]
	Δθ (asy.)	0,23 ± 0,40	0,18 ± 0,36	0,17 ± 0,50	0,21 ± 0,29	-0,01 ± 0,36	0,19 ± 0,37	> 0,05 [‡]
	Δθ (std.)	29,2 ± 3,9	30,0 ± 3,6	29,7 ± 3,5	30,6 ± 3,6	29,5 ± 3,3	30,5 ± 4,4	> 0,05 [‡]
	NPD (%)	8,1 ± 5,7	13,5 ± 16,6	18,0 ± 8,1	22,2 ± 14,6	32,3 ± 24,7	28,6 ± 28,5	< 0,001 [‡]

Tableau 8 : Valeur des descripteurs de la ZAC et du réseau vasculaire rétinien (RVR) entre différents stades de rétinopathie diabétique (moyenne ± 1.std). IC : indice de circularité. DF : dimension fractale. Δθ : déviation des angles d'embranchement à 75°. Asy. : asymétrie. Std. : écart-type. NPD : densité de non-perfusion périfovéolaire. † : ANOVA. ‡ : Kruskal-Wallis. Nous mettons en évidence en vert les descripteurs pour qui p < 0,05.

FAZID		Normal N = 88	Myope N = 109	P
ZAC	Aire (mm ²)	0,085 ± 0,024	0,080 ± 0,022	> 0,05 [†]
	Périmètre (mm)	1,11 ± 0,17	1,08 ± 0,17	> 0,05 [‡]
	IC	0,84 ± 0,08	0,85 ± 0,08	> 0,05 [‡]
RVR	DF	1,43 ± 0,07	1,44 ± 0,07	> 0,05 [‡]
	Δθ (asy.)	0,23 ± 0,40	0,25 ± 0,38	> 0,05 [†]
	Δθ (std.)	29,2 ± 3,9	29,2 ± 4,1	> 0,05 [†]
	NPD (%)	8,1 ± 5,7	6,6 ± 3,3	> 0,05 [†]

Tableau 9 : Valeur des descripteurs de la ZAC et du réseau vasculaire rétinien (RVR) entre sujets sains et myopes (moyenne ± 1.std). IC : indice de circularité. DF : dimension fractale. Δθ : déviation des angles d'embranchement à 75°. Asy. : asymétrie. Std. : écart-type. NPD : densité de non-perfusion périfovéolaire. † : ANOVA. ‡ : Kruskal-Wallis.

Prédiction de la résistance coronarienne et de la rétinopathie radique

1.	Introduction	87
2.	Méthodes de sélection de descripteurs	87
2.1.	Méthodes de filtrage.....	88
2.2.	Méthodes d’emballage.....	90
3.	Prédiction de la résistance coronarienne.....	91
3.1.	Processus de sélection des descripteurs.....	91
3.2.	Résultats de prédiction de la BMR, HMR et CFR.....	93
3.2.1.	Descripteurs sélectionnés et performances de classification	93
3.2.2.	Analyse des descripteurs sélectionnés pour la prédiction de HMR et CFR.....	95
3.2.3.	Influence du bruit d’estimation de la densité de non-perfusion périfovéolaire	97
3.2.4.	Conditions a priori sur la sélection de descripteurs pour la prédiction de CFR	98
3.3.	Influence du classifieur sur la prédiction.....	100
3.4.	Conclusion sur la prédiction de la BMR, HMR et CFR	101
4.	Prédiction de la rétinopathie radique	102
4.1.	Tâches de prédiction	102
4.2.	Résultats de prédiction de la rétinopathie radique	102
5.	Conclusion.....	104

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous nous concentrons sur la deuxième partie de notre méthodologie globale (voir [Figure 54](#)) : la prédiction de la résistance microvasculaire coronarienne. Nous utilisons pour cela les descripteurs extraits du fond de l'œil et des descripteurs démographiques. Il n'y a pas dans la littérature de travaux faisant état de la relation entre ces descripteurs et la résistance coronarienne. C'est pourquoi la prédiction est précédée d'une étape de sélection de descripteurs. Nous décrivons dans un premier temps différentes méthodes de sélection de descripteurs. Nous présentons dans un second temps le processus de sélection que nous avons appliqué. Nous montrons enfin les résultats de prédiction de la résistance coronarienne basale (BMR), en hyperhémie (HMR) et de la réserve de débit coronaire (CFR).

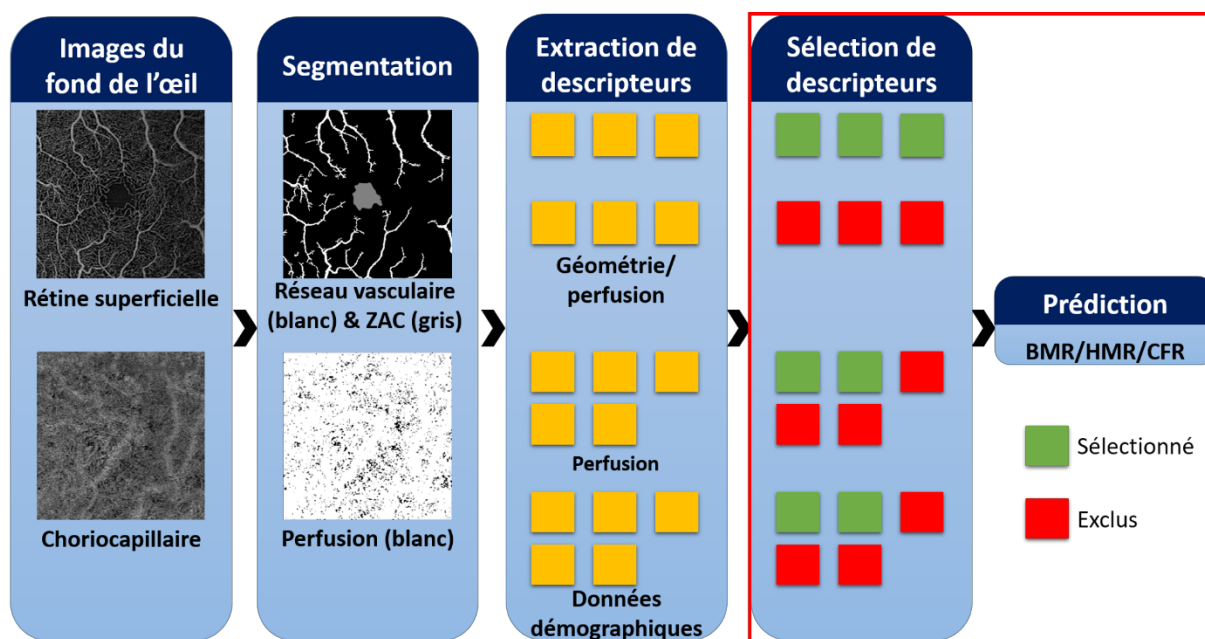


Figure 54 : Etapes de la méthodologie globale traitées dans ce chapitre, encadrées en rouge.

Notre méthodologie globale n'est pas spécifique à la prédiction de la résistance coronarienne. Elle peut également être utilisée pour la prédiction de pathologies rétinienne, telles que la rétinopathie radique. Nous avons utilisé cette base de données pour valider nos étapes de segmentation et d'extraction des descripteurs. La prédiction automatique de la rétinopathie radique n'a par ailleurs pas été traitée dans la littérature. En marge de notre projet de thèse, nous avons donc appliqué notre méthodologie aux données de la base RR.

2. Méthodes de sélection de descripteurs

Il existe deux grandes catégories de méthode de sélection de descripteurs : les méthodes de filtrage et d'emballage voir ([Figure 55](#)). Nous détaillons par la suite chacune de ces méthodes.

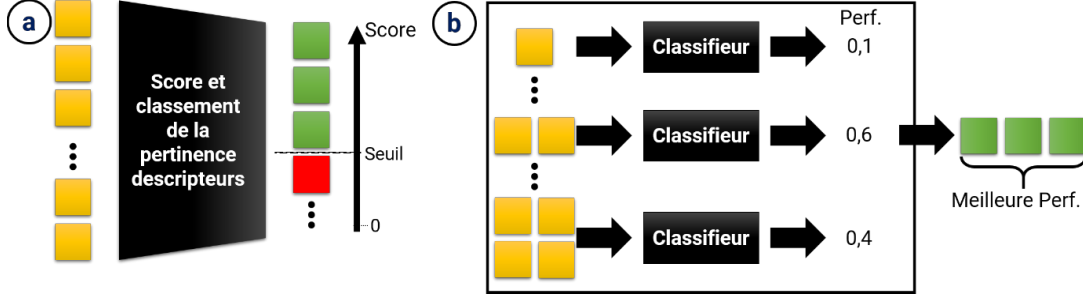


Figure 55 : Méthodologie de sélection de descripteurs. a) : Méthode de filtrage. b) Méthode d'emballage. Jaune : descripteur. Rouge : descripteur rejeté. Vert : descripteur sélectionné. Perf : performance de classification.

2.1. Méthodes de filtrage

Le principe de ces méthodes est de classer les descripteurs selon leur pertinence vis-à-vis de la cible à prédire (comme la résistance coronarienne). Ces méthodes diffèrent par leur mesure cette pertinence : certaines ne tiennent compte que de la dépendance entre descripteurs et la cible, d'autres tiennent également compte de la redondance entre descripteurs.

Un critère intuitif de dépendance entre descripteurs et la cible est le coefficient de corrélation. Celui de Pearson, par exemple, décrit la dépendance linéaire de la valeur cible à un descripteur. Plus le coefficient est élevé, plus la dépendance est élevée. D'autres tests statistiques permettent d'évaluer cette dépendance, comme la statistique d'un test ANOVA (ou de Kruskal-Wallis, son équivalent non-paramétrique) pour des variables continues, ou celle d'un test du Khi-2 pour des variables catégorielles. Le score de Fisher est une autre méthode statistique [141]. Ce score est d'autant plus élevé que la variabilité intra-classe d'un descripteur est faible et sa variabilité inter-classe est grande. Pour un descripteur $\mathbf{X}_i$ de moyenne μ_i , le score de Fisher s'écrit

$$S(\mathbf{X}_i) = \frac{\sum_{k=1}^K n_k (\mu_i^k - \mu_i)^2}{\sum_{k=1}^K n_k \rho_i^k} \quad (56)$$

où K est le nombre de classes, n_k est le nombre d'éléments associés à la classe k , et μ_i^k et ρ_i^k sont respectivement les moyennes et variance des éléments de X associés à la classe k . Nous voyons que le numérateur sera nul si la moyenne est inchangée en fonction de la classe considérée, et que le dénominateur pénalise les larges dispersions de valeur au sein d'une classe.

Une alternative aux mesures statistiques afin d'évaluer la dépendance entre la variable cible et un descripteur est de calculer leur information mutuelle [142]. L'information mutuelle IM entre le descripteur $\mathbf{X}_i$ et la cible $\mathbf{Y}$ est :

$$IM(\mathbf{X}_i, \mathbf{Y}) = H(\mathbf{X}_i) - H(\mathbf{X}_i|\mathbf{Y}) \quad (57)$$

Où H est la quantité d'information apportée le descripteur d'une part, et par le descripteur sachant la classe a priori d'autre part. La quantité d'information est mesurée par la fonction d'entropie, et s'apparente donc à une mesure d'incertitude. Si la cible est indépendante du descripteur, alors $H(\mathbf{X}_i|\mathbf{Y}) = H(\mathbf{X}_i)$, donc IM sera nulle. À l'inverse, si la cible est entièrement déterminée par le descripteur, alors $H(\mathbf{X}_i|\mathbf{Y}) = 0$, et l'information mutuelle sera donc maximale.

D'autres méthodes de filtrage, dites multivariées, s'intéressent aux relations entre descripteurs. Ces méthodes mettent en avant des descripteurs faiblement associés à la cible par eux-mêmes, mais dont l'information complète celle apportée par des descripteurs plus fortement associés à la cible. Ces interactions entre descripteurs s'appellent la redondance, et peuvent se mesurer de différentes façons. La méthode mRmR (*minimum-Redundancy-maximum-Relevance*) [143] évalue cette redondance par l'information mutuelle entre descripteurs. L'objectif est de trouver le sous-ensemble de descripteurs S minimisant cette redondance R et maximisant leur importance D , mesurée comme étant leur information mutuelle à la cible :

$$\begin{aligned} R &= \frac{1}{|S|^2} \sum_{X_i, X_j \in S} IM(X_i, X_j) \\ D &= \frac{1}{|S|} \sum_{X_i \in S} IM(X_i, Y) \end{aligned} \quad (58)$$

Pour ce faire, on maximise la fonction-objectif Φ définie par:

$$\Phi = D - R \quad (59)$$

La recherche du sous-ensemble est en pratique itérative, en y ajoutant le descripteur maximisant cette fonction-objectif, dont le terme de redondance n'est évalué qu'avec les descripteurs déjà sélectionnés. Si on note S_m le sous-ensemble de m descripteurs déjà sélectionnés parmi tous les descripteurs $\mathbf{X}$, on obtient le sous-ensemble S_{m+1} en ajoutant le descripteur maximisant la fonction-objectif :

$$\max_{X_i \in X \setminus S} \left(IM(X_i, Y) - \frac{1}{m} \sum_{X_j \in S_m} IM(X_i, X_j) \right) \quad (60)$$

Une autre façon de mesurer la redondance est de calculer la distance entre descripteurs. La distance euclidienne des descripteurs intra-classe et inter-classe est à la base de la méthode Relief et de ses extensions [144]. Relief est un algorithme séquentiel. À chaque itération, un élément aléatoire $\mathbf{e}$ de la base de données est sélectionné. Soient $\mathbf{e}^+$ et $\mathbf{e}^-$ les éléments les plus proches de $\mathbf{e}$ de la base de données de même classe et de classe opposée respectivement. La proximité est définie par la distance euclidienne entre valeurs des N descripteurs de la base de données :

$$dist(\mathbf{e}, \mathbf{e}^+) = \sqrt{\sum_{i=1}^N (e_i - e_i^+)^2} \quad (61)$$

Le score W_i associé au descripteur $\mathbf{X}_i$ est mis à jour en fonction de la distance euclidienne entre la valeur prise par ce descripteur aux éléments $\mathbf{e}$, $\mathbf{e}^+$ et $\mathbf{e}^-$:

$$W_i = W_i - \sqrt{(e_i - e_i^+)^2} + \sqrt{(e_i - e_i^-)^2} \quad (62)$$

Plusieurs extensions visant à gommer les défauts de Relief ont été proposées. Notamment, ReliefF [144] s'étend aux problèmes multiclasse (en optant pour une stratégie *one-vs-all*) ou dont les données sont clairsemées (en considérant les k plus proches voisins), et est ainsi devenu la méthode Relief de référence.

Outre le faible coût computationnel et leur rapidité d'exécution, les méthodes de filtrage se démarquent par une sélection des descripteurs indépendante du classifieur utilisé a priori. Le risque de sur-apprentissage est ainsi minimisé, mais les performances de prédiction sont généralement moins bonnes qu'avec les méthodes d'emballage.

2.2. Méthodes d'emballage

Les méthodes d'emballage (*wrapping*) [145] incluent le classifieur dans le processus de sélection, d'où leur nom. Elles sélectionnent la combinaison de descripteurs donnant les meilleures performances de classification, lors d'une validation croisée, à partir d'un classifieur donné. Ces méthodes vont différer selon la manière de créer les sous-ensembles de descripteurs. La plus élémentaire est de tester toutes les combinaisons de descripteurs. Cette recherche exhaustive assure d'obtenir la meilleure combinaison, mais elle est régulièrement délaissée dès lors que le nombre de descripteurs devient trop élevé. Dans ce cas, deux alternatives sont possibles : la sélection en avant, ou l'élimination en arrière. Dans chaque cas, un sous-ensemble de descripteurs est itérativement mis à jour en ajoutant (respectivement en retirant) un descripteur. La mise-à-jour est réalisée en fonction des performances de classification. S'il y a N descripteurs, ces méthodes permettent de passer de $(2^N - 1)$ tests par recherche exhaustive à $\frac{N(N+1)}{2}$ tests. Elles restent cependant plus coûteuses en calcul et plus chronophages que les méthodes de filtrage, puisqu'il faut ré-entraîner le classifieur à chaque test. Pour remédier à cela, il est possible d'intégrer des méthodes de filtrage, comme mRmR [146], dans l'entraînement du classifieur, l'objectif étant de maximiser ce score (méthodes d'imbrication, *embedding* [147]). De plus, ces méthodes sont sensibles au sur-apprentissage propre à certains classifieurs.

Comme pour les méthodes de filtrage, il est possible de calculer un score d'importance des descripteurs. Ce score renseigne sur l'influence du descripteur sur la prédiction plutôt que sur la relation entre le descripteur et la cible. Ce score, spécifique au classifieur utilisé, offre une voie d'interprétation du classifieur, et ainsi de réduire son effet de « boîte noire ». Il existe différentes approches pour évaluer l'importance des descripteurs dans la prédiction. La plus directe est de se baser sur la fonction de décision, construite à partir de ces descripteurs. Considérons par exemple un problème de classification linéaire, la fonction de décision sera alors une combinaison linéaire des descripteurs $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^k\}$ et des paramètres $\alpha_i \in \mathbb{R}$:

$$f(\mathbf{X}) = \sum_i \alpha_i \mathbf{x}_i \quad (63)$$

L'entraînement du modèle consiste à optimiser les paramètres α_i pour maximiser la séparation des classes. Ces paramètres informent donc directement sur l'importance du descripteur qui lui est associé. Une faible valeur de paramètre indique que le descripteur contribue peu à la séparation des classes, et inversement. Une telle stratégie peut par exemple être appliquée au SVM linéaire. Pour le SVM de noyau gaussien (RBF, voir Chapitre III [section 2.2.3](#)), donc non-linéaire, la contribution de chaque descripteur à l'hyperplan peut être calculée en développant en série de Taylor le noyau gaussien [148]. Pour un algorithme de forêt d'arbres décisionnels, c'est la diminution moyenne de l'impureté (mesuré par exemple par le critère de Gini) des nœuds impliquant un descripteur qui indique son importance dans le modèle : un descripteur est considéré comme important s'il permet de maximiser la séparation des classes à chaque nœud de chaque arbre de décisions de la forêt aléatoire. Cette stratégie de mesure de l'importance du modèle basée sur la fonction de décision nécessite qu'elle puisse être explicitée, ce qui n'est pas toujours

le cas. Une autre approche consiste alors à mesurer la chute de performance provoquée par l'altération d'un descripteur [149]. L'altération d'un descripteur est possible en le bruitant ou en le supprimant, par exemple. L'importance de ce descripteur est donnée par la différence de performance du classifieur entraîné avec le descripteur inaltéré et altéré. Plus la différence est grande, et plus l'importance du descripteur est grande. Cette stratégie a l'avantage d'être indépendante de la fonction de décision, et peut donc s'appliquer à tous les classifieurs.

3. Prédiction de la résistance coronarienne

3.1. Processus de sélection des descripteurs

Nous rappelons dans le [Tableau 10](#) les descripteurs extraits du fond de l'œil et leur interprétation. Nous y introduisons aussi une nomenclature, que nous utiliserons dans le reste du chapitre pour simplifier la mention des descripteurs.

Etant donné le nombre réduit de descripteurs, la méthode de sélection de descripteurs la plus adaptée est la recherche exhaustive, qui assure d'obtenir la meilleure combinaison de descripteurs. Nous nous sommes basés sur les performances de classification d'un SVM de noyau RBF, adapté aux problèmes de classification non-linéaire, pour sélectionner la meilleure combinaison de descripteurs. Les performances étaient mesurées par l'aire sous la courbe ROC (AUC). Cette métrique a l'avantage d'être indépendante du seuil de classification et pénalise autant les faux positifs que les faux négatifs, c'est pourquoi elle est plébiscitée pour évaluer la robustesse d'une classification. La meilleure combinaison de descripteurs était celle donnant la meilleure AUC, en moyenne, sur les jeux de validation lors d'une validation croisée à 5 plis. La recherche de la meilleure combinaison de descripteurs était menée conjointement à l'optimisation du paramètre C de régularisation du SVM, que nous faisons varier entre 2^{-2} et 2^7 .

Nous consacrons 80 % de chaque base de données à la recherche de la combinaison optimale de descripteurs, les 20 % restantes servant de données de test. Les descripteurs utilisés lors des entraînements provenaient des images d'entraînement du réseau de segmentation de la ZAC. Dès cette étape, nous avons stratifié nos bases de données de sorte à ce que les images, et donc les descripteurs associés, d'un même sujet soient dans le même jeu de données (d'entraînement ou de test). Cette règle de stratification était nécessaire pour éviter tout biais pouvant artificiellement améliorer les performances de classification. Nous conservions aussi la répartition initiale de chaque classe dans chaque jeu de données. Nous avons investigué trois tâches prédictions différentes : la classification binaire (valeur élevée et basse) de la BMR, HMR et CFR. Le seuil de valeur de CFR était de 2, conformément à son emploi en clinique. Le seuil de valeur était de 2 mmHg/cm/s pour la HMR. Nous avons choisi cette valeur à partir des travaux de Meuwissen *et al.* [8], où la HMR variait entre 1,9 et 2,4 mmHg/cm/s lorsque la FFR et la CFR étaient discordantes. Enfin, en l'absence de seuil pertinent pour la BMR, nous avons fixé sa valeur comme étant la médiane de BMR dans le jeu d'entraînement, pour une répartition équitable de chaque classe.

Régions d'intérêt	Descripteurs	Dénomination	Commentaires
Perfusion rétinienne	Densité de non-perfusion périfovéolaire	NPD	D'autant plus élevée que le sujet est pathologique
Larges vaisseaux rétiens	Dimension fractale	DF	D'autant plus faible que le sujet est pathologique
	Ecart-type de la distribution de déviation des angles d'embranchement à 75°	θ_{STD}	D'autant plus élevé que la dispersion des angles d'embranchement autour de 75° est grande
	Asymétrie de la distribution de déviation des angles d'embranchement à 75°	θ_{AS}	Positif si les angles sont plus aigus que la moyenne, et inversement
Zone Avasculaire Centrale	Aire	A_{ZAC}	Décrit la taille de la ZAC
	Périmètre	P_{ZAC}	Décrit la taille de la ZAC
	Indice de circularité	IC	D'autant plus faible que le sujet est pathologique
Perfusion de la choriocapillaire	Densité de <i>flow voids</i>	FV	D'autant plus élevée que le sujet est pathologique
	Taille moyenne des <i>flow voids</i>	A_{FV}	D'autant plus élevée que le sujet est pathologique
	Nombre de <i>flow voids</i>	#FV	D'autant plus faible que le sujet est pathologique
	Nombre de larges <i>flow voids</i>	# FV _{large}	D'autant plus élevée que le sujet est pathologique
	Puissance de la loi de puissance reliant le nombre et la taille des <i>flow voids</i>	Pente	D'autant plus faible (en valeur absolue) que le sujet est pathologique
	Niveau de gris moyen	I_{moy}	D'autant plus faible que le sujet est pathologique
	Ecart-type du niveau de gris	I_{STD}	D'autant plus élevé que le sujet est pathologique

Tableau 10 : Récapitulatif des descripteurs extraits du fond de l'œil.

Outre les descripteurs du fond de l'œil, nous disposons aussi de descripteurs démographiques : l'âge, le sexe, l'IMC, la présence ou non de diabète et d'hypertension artérielle, et la situation tabagique (non-fumeur, sevré ou fumeur). Nous avons donc mené trois types de recherche de meilleurs descripteurs dans la base de données COREYE : une sur les descripteurs du fond de l'œil uniquement, une sur les descripteurs démographiques uniquement, et une sur tous les descripteurs du fond de l'œil, incluant les meilleurs descripteurs démographiques. Nous résumons l'ensemble des expériences menées dans le [Tableau 11](#).

Tâche de prédiction	Types de données	# entraînement	# test
BMR > médiane	-Fond de l'œil uniquement -démographique uniquement -Fond de l'œil + meilleurs démographique	97	27
HMR ≥ 2	-Fond de l'œil uniquement -démographique uniquement -Fond de l'œil + meilleurs démographique	99	25
CFR ≥ 2	-Fond de l'œil uniquement -démographique uniquement -Fond de l'œil + meilleurs démographique	99	25

Tableau 11 : Récapitulatif des expériences de sélection des descripteurs pour la prédiction de la BMR, HMR et CFR.

Nous relevons, pour chaque expérience, l'AUC de la classification sur le jeu de test. Pour les meilleures combinaisons de descripteurs, nous calculions également la matrice de confusion, donnant la sensibilité et la spécificité (voir [Chapitre III section 4.1.1](#)) du classifieur.

3.2. Résultats de prédiction de la BMR, HMR et CFR

3.2.1. Descripteurs sélectionnés et performances de classification

Nous présentons dans le [Tableau 12](#) les résultats de prédiction de la BMR, HMR et CFR. Ces résultats regroupent les descripteurs sélectionnés, ainsi que les performances de classification.

L'estimation de la BMR est la moins fiable. La meilleure classification, obtenue à partir de descripteurs du fond de l'œil, est légèrement supérieure à une classification aléatoire (AUC = 0,54). Inclure des descripteurs démographiques ne permettait pas d'améliorer la prédiction sur le jeu de test (AUC = 0,36). Ces performances s'opposent à celles obtenues sur le jeu de validation. Cette tendance dénote d'une faible capacité de généralisation. Deux raisons peuvent expliquer ce phénomène. La première est la taille de la base de données, qui serait insuffisante pour prédire la BMR. La deuxième est liée au choix de seuil pour séparer la BMR en valeur élevée et basse. En l'absence de seuil pertinent dans la littérature, nous avons choisi la médiane. Les performances de prédiction de HMR et CFR soutiennent cette explication.

Avec une AUC de 0,75, la HMR est la cible dont la prédiction est la plus robuste. Cette prédiction est obtenue avec des descripteurs caractérisant exclusivement les *flow voids* : leur densité, la pente reliant leur nombre à leur taille, et l'intensité moyenne de l'image de choriocapillaire. En utilisant des descripteurs démographiques, les performances de classification baissent drastiquement. Nous retrouvons alors ce problème de généralisation identifié lors de la prédiction de la BMR. Pour la HMR, ce défaut est provoqué par l'inclusion de descripteurs démographiques. Aussi, associer les meilleurs descripteurs démographiques (âge et diabète) aux meilleurs descripteurs du fond de l'œil, cités ci-dessus, ne permettait pas de corriger ce défaut (voir [Tableau 12](#), section HMR, ligne 4). La prédiction de la HMR, à partir de descripteurs des *flow voids*, reste robuste (AUC = 0,75). La matrice de confusion (voir [Figure 56](#)) montre que la spécificité du classifieur est meilleure que sa sensibilité (0,75 contre 0,62). Ce résultat signifie que le classifieur est plus performant pour identifier les HMR basses.

Type de descripteurs	Descripteurs sélectionnés	AUC de validation	AUC de test
BMR			
Fond de l'œil uniquement	A _{ZAC} , NPD, FV, A _{FV} , I _{moy} , I _{STD}	0,77 ± 0,13	0,51
Démographique uniquement	Âge, sexe, tabagisme	0,70 ± 0,18	0,35
Fond de l'œil + meilleurs démographique	FV, A _{FV} , Pente, I _{STD} , Âge	0,80 ± 0,06	0,36
HMR			
Fond de l'œil uniquement	FV, Pente, I _{moy}	0,72 ± 0,07	0,75
Démographique uniquement	Âge, diabète	0,72 ± 0,16	0,13
Fond de l'œil + meilleurs démographique	FD, #FV, Âge	0,76 ± 0,09	0,16
Meilleurs fond de l'œil & démographique	FV, Pente, I _{moy} , Âge, diabète	0,57 ± 0,19	0,27
CFR			
Fond de l'œil uniquement	NPD, A _{FV} , I _{STD}	0,74 ± 0,10	0,63
Démographique uniquement	Sexe, IMC	0,72 ± 0,23	0,38
Fond de l'œil + meilleurs démographique	NPD, I _{STD} , sexe, IMC	0,78 ± 0,17	0,68

Tableau 12 : Résultats de prédiction de la BMR, HMR et CFR. Les descripteurs sont relatés selon la nomenclature introduite [Tableau 10](#).

HMR < 2	VN = 9	FP = 3
	FN = 5	VP = 8
	HMR < 2	HMR ≥ 2

Figure 56 : Matrice de confusion de la classification de HMR avec les descripteurs : FV, Pente et I_{moy}.
 VN : vrais négatifs. FP : faux positifs. FN : faux négatifs. VP : vrais positifs.

La prédiction de la CFR est légèrement moins performante que celle de la HMR. Elle atteint une AUC de 0,68 en combinant descripteurs du fond de l'œil et démographiques, et est donc sensiblement meilleure que l'aléatoire. La sélection de descripteurs y est par ailleurs la plus pertinente. La densité de non-perfusion périfovolaire et l'écart-type de niveau de gris dans la choriocapillaire sont conservés dans la combinaison de descripteurs retenue, lorsque les descripteurs démographiques sont inclus. De plus l'ajout de ces descripteurs permettait effectivement d'améliorer l'AUC de 0,63 à 0,68. Toutefois, d'après la matrice de confusion de la classification de CFR (voir [Figure 57](#)), les performances ne sont que légèrement supérieures à l'aléatoire (*accuracy* = 0,56), sans que la prédiction ne soit meilleure pour une classe de CFR.

Par les résultats de cette section, nous voyons que la HMR et la CFR sont plus propices à la classification binaire que la BMR. Nous remarquons l'importance des *flow* voids dans la prédiction de la HMR, tandis que des descripteurs démographiques ne bénéficiaient qu'à l'estimation de la CFR. La prédiction de la HMR était plus performante que celle de la CFR, comme en témoignent les AUC et matrices de confusion. Par la suite, nous nous concentrons sur l'interprétation des descripteurs sélectionnés pour la prédiction de la HMR et de la CFR.

CFR	CFR < 2	VN = 5	FP = 3
	CFR ≥ 2	FN = 8	VP = 9
		CFR < 2	CFR ≥ 2

Figure 57 : Matrice de confusion de la classification de CFR avec les descripteurs : NPD, I_{STD} , sexe et IMC. VN : vrais négatifs. FP : faux positifs. FN : faux négatifs. VP : vrais positifs.

3.2.2. Analyse des descripteurs sélectionnés pour la prédiction de HMR et CFR

Nous récapitulons dans le [Tableau 13](#) les valeurs prises par les descripteurs en fonction des valeurs élevées et basses de HMR et CFR. Nous y reportons les coefficients de corrélation de Pearson pour les descripteurs continus. Nous mettons également en évidence les descripteurs statistiquement discriminants entre valeurs élevées et basses de HMR et CFR. Pour cela, nous avons appliqué le test t de Student aux données continues normalement distribuées, le test de Mann-Whitney aux données continues qui n'étaient pas normalement distribuées, et le test de χ^2 aux données catégorielles. La normalité des données était vérifiée par test de Shapiro-Wilk. Dans les paragraphes suivants, nous interprétons, lorsque cela est possible, les descripteurs sélectionnés.

La prédiction de la HMR se base sur la combinaison de descripteurs extraits exclusivement de la choriocapillaire : FV, Pente et I_{moy} . Le [Tableau 13](#) montre des variations très faibles de ces descripteurs en fonction de la classe de HMR. Il n'est donc pas possible de donner une interprétation physiologique à leur sélection.

La prédiction de la CFR s'appuie sur NPD, I_{STD} , l'IMC et le sexe. I_{STD} varie peu entre classes de CFR. Il n'est pas non plus possible d'en offrir une analyse de son évolution avec la valeur de CFR. L'IMC est légèrement plus faible lorsque la CFR est inférieure à deux. Même si la tendance inverse pouvait être attendue, une CFR inférieure à deux étant marqueur de perturbation dans le réseau coronarien, cette décroissance reste faible. De plus, nous restons dans le seuil d'obésité. Il apparaît que plus d'hommes que de femmes ont une CFR inférieure à 2. L'influence du sexe sur l'état de la circulation coronarienne

n'est pas claire [150], [151], et semble spécifique à la base de données utilisée. Enfin, la NPD décroît légèrement avec la CFR. Nous commenterons ce descripteur plus en détail plus bas.

	HMR			CFR		
	< 2	≥ 2	ρ	< 2	≥ 2	ρ
NPD (%)	56,3 $\pm$ 18,2	49,3 $\pm$ 13,7	-0,25	50,5 $\pm$ 17,0	53,3 $\pm$ 15,8	0,03
DF	1,5 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,1	0,15	1,55 $\pm$ 0,07	1,54 $\pm$ 0,06	0,01
θ_{STD}	28,3 $\pm$ 2,5	27,3 $\pm$ 2,8	-0,19	27,7 $\pm$ 3,2	27,8 $\pm$ 2,4	0,04
θ_{AS}	0,25 $\pm$ 0,21	0,17 $\pm$ 0,27	-0,14	0,18 $\pm$ 0,23	0,22 $\pm$ 0,26	0,18
A_{ZAC} (mm ²)	0,19 $\pm$ 0,12	0,20 $\pm$ 0,10	0,05	0,21 $\pm$ 0,12	0,18 $\pm$ 0,10	0,02
P_{ZAC} (mm)	2,0 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 0,7	0,06	2,2 $\pm$ 0,9	2,0 $\pm$ 0,9	0,05
IC	0,45 $\pm$ 0,22	0,49 $\pm$ 0,16	0,17	0,45 $\pm$ 0,19	0,48 $\pm$ 0,19	0,05
FV (%)	32,6 $\pm$ 7,7	31,5 $\pm$ 7,0	-0,11	32,5 $\pm$ 7,6	31,8 $\pm$ 7,3	-0,05
A_{FV} (10 ⁻⁴ mm ²)	9,8 $\pm$ 9,3	7,7 $\pm$ 4,2	-0,17	9,1 $\pm$ 10,5	8,4 $\pm$ 4,4	-0,04
#FV (10 ³)	4,0 $\pm$ 1,5	4,4 $\pm$ 1,4	0,14	4,7 $\pm$ 1,6	4,0 $\pm$ 1,3	-0,21
#FV _{large}	20,7 $\pm$ 17,4	19,7 $\pm$ 18,3	-0,03	15,1 $\pm$ 14,6	22,6 $\pm$ 18,8	0,14
Pente	-1,7 $\pm$ 0,2	-1,7 $\pm$ 0,2	-0,10	-1,7 $\pm$ 0,2	-1,7 $\pm$ 0,2	0,10
I_{moy}	0,32 $\pm$ 0,04	0,33 $\pm$ 0,04	0,12	0,33 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,04	0,04
I_{STD}	0,12 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01	-0,01	0,13 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01	-0,04
Âge	64,0 $\pm$ 10,7	67,2 $\pm$ 8,9	0,22	68,7 $\pm$ 10,0	64,4 $\pm$ 9,5	-0,14
IMC	27,2 $\pm$ 5,2	26,2 $\pm$ 4,4	-0,08	25,7 $\pm$ 3,9	27,1 $\pm$ 5,2	0,06
Sexe	Femme : 11 Homme : 19	Femme : 8 Homme : 29	-	Femme : 4 Homme : 17	Femme : 15 Homme : 31	-
Diab.	Oui : 7 Non : 23	Oui : 12 Non : 25	-	Oui : 5 Non : 16	Oui : 14 Non : 32	-
HTA	Hyper. : 20 Normo. : 10	Hyper. : 24 Normo. : 13	-	Hyper. : 15 Normo. : 6	Hyper. : 29 Normo. : 17	-
Tab.	NF : 10 Sevré : 11 Fumeur : 9	NF : 23 Sevré : 6 Fumeur : 8	-	NF : 9 Sevré : 7 Fumeur : 5	NF : 24 Sevré : 10 Fumeur : 12	-

Tableau 13 : Récapitulatif des valeurs prises par les descripteurs en fonction de la catégorie de BMR, HMR et CFR. Les descripteurs sont relatés selon la nomenclature introduite [Tableau 10](#). Les valeurs en vert sont statistiquement différentes (p-valeur < 0,05). Les valeurs en orange sont celles des descripteurs sélectionnés. ρ : coefficient de corrélation de Pearson. Hyper. : hypertensif. Normo. : normotensif. NF : non-fumeur.

Parmi les descripteurs sélectionnés pour la prédiction de HMR et CFR, aucun n'était statistiquement discriminant des classes. Ils n'étaient pas non plus les descripteurs les plus corrélés. Ce résultat n'est pas incohérent. Pour illustrer la capacité de deux descripteurs peu informatifs par eux-mêmes à séparer deux classes, Guyon *et al.* [33] utilisaient le problème de XOR (voir [Figure 58](#)). Nous considérons des points de coordonnées (X_0, X_1) répartis dans quatre quadrants de centres (0, 0), (0, 1), (1, 0) et (1, 1). La classe

des points est le résultat de l'opération logique de « ou exclusif » entre les coordonnées du centre de leurs quadrants. La classe des points est indépendante des coordonnées prises seules, indiquant qu'une coordonnée seule ne permet pas de déterminer la classe des points. En revanche, utiliser les deux coordonnées permet effectivement de séparer correctement les points.

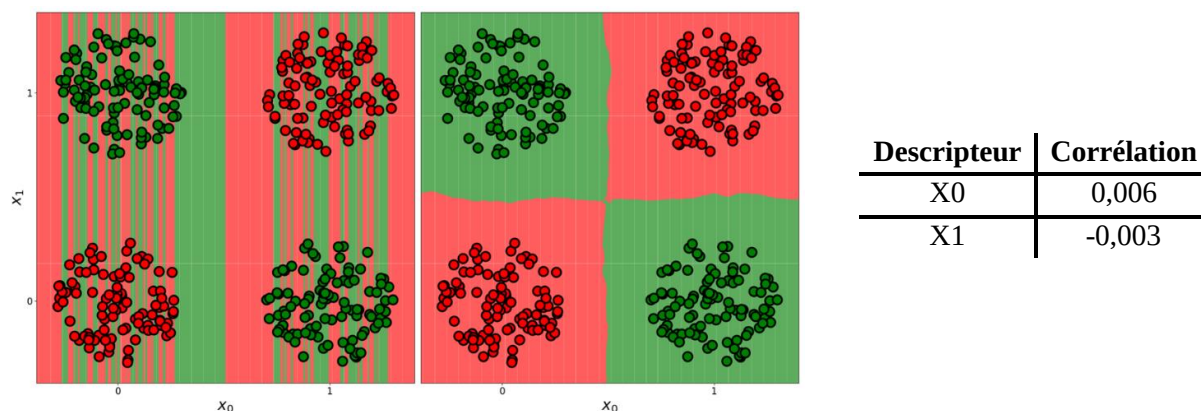


Figure 58 : Illustration de la complémentarité de deux descripteurs peu informatifs par eux-mêmes. La couleur des points désigne leur classe, et l'arrière-plan correspond à la classe prédite par le classifieur. À gauche, la classification est obtenue en n'utilisant que X_0 . Au centre, les deux coordonnées sont utilisées. Le classifieur utilisé est un kNN. À droite, nous reportons les coefficients de corrélation de Pearson entre les coordonnées et la classe.

La densité de non-perfusion périfovéolaire est statistiquement discriminante entre valeurs élevées et basses de HMR. Le [Tableau 13](#) met cependant en évidence une évolution incohérente de ce descripteur avec la HMR. Une HMR élevée peut indiquer un dysfonctionnement de la microcirculation coronarienne. Or, elle est ici associée à une diminution statistiquement significative de la NPD. La non-sélection de la NPD n'est donc pas préjudiciable à la prédiction de la HMR. Nous notons la même incohérence entre les évolutions de NPD et de CFR. Une CFR inférieure à deux caractérise un dysfonctionnement dans la circulation coronarienne, ce qui ne devrait pas correspondre à une diminution de la NPD. S'il n'est pas statistiquement discriminant des classes de CFR, il fait en revanche partie des descripteurs sélectionnés pour l'estimation de la CFR. Nous supposons que l'évolution incohérente de la NPD est due à son estimation, bruitée.

3.2.3. Influence du bruit d'estimation de la densité de non-perfusion périfovéolaire

La mesure de la NPD se base sur la segmentation automatique de la ZAC. Pour vérifier notre précédente hypothèse, nous avons extraits les descripteurs relatifs à la ZAC (NPD, IC, A_{ZAC} et P_{ZAC}) des vérités terrains. Nous reportons dans le [Tableau 14](#) les valeurs de ces descripteurs ainsi extraits en fonction des classes de HMR et CFR. La NPD est le seul descripteur dont l'évolution diffère sensiblement, selon que ce descripteur soit extrait de nos segmentations ou des vérités terrains. Nous voyons que la NPD, lorsqu'elle est mesurée à partir des vérités terrains de la ZAC, ne varie pas entre valeurs hautes et basses de HMR et CFR. La mesure bruitée de la NPD est donc bien à l'origine de ses évolutions incohérentes.

	Segmentation				Vérité terrain			
	HMR		CFR		HMR		CFR	
	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2	< 2	≥ 2
A _{ZAC} (mm ²)	0,19 ± 0,12	0,20 ± 0,10	0,21 ± 0,12	0,18 ± 0,10	0,23 ± 0,14	0,22 ± 0,12	0,24 ± 0,15	0,22 ± 0,12
P _{ZAC} (mm)	2,0 ± 1,1	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,9	2,0 ± 0,9	2,0 ± 0,9	1,9 ± 0,9	1,9 ± 1,0	2,0 ± 0,8
IC	0,45 ± 0,22	0,49 ± 0,16	0,45 ± 0,19	0,48 ± 0,19	0,56 ± 0,21	0,54 ± 0,24	0,52 ± 0,27	0,56 ± 0,20
NPD (%)	56,3 ± 18,2	49,3 ± 13,7	50,5 ± 17,0	53,3 ± 15,8	57,9 ± 15,6	56,6 ± 19,0	57,3 ± 21,5	57,1 ± 15,3

Tableau 14 : Différences de mesures des descripteurs relatifs à la ZAC extraits de nos segmentations et des vérités terrains en fonction des classes de HMR et CFR. Les descripteurs sont relatés selon la nomenclature introduite [Tableau 10](#).

La prédiction de la CFR se base donc sur une mesure bruitée de la NPD. Nous nous intéressons ici à la prédiction de la CFR, en excluant la NPD des descripteurs pouvant être sélectionnés (voir [Tableau 15](#)). La NPD reste sélectionnée lorsque nous incluons les descripteurs démographiques. Toutefois, peu importe la configuration de descripteurs utilisée, la CFR est sensiblement moins bien estimée. La prédiction de la CFR bénéficiait donc d'un descripteur bruité. Ceci met en lumière un défaut de notre méthode de sélection des descripteurs : elle ne tient pas compte de la qualité intrinsèque des descripteurs.

	Segmentation			Vérité terrain		
	Descripteurs sélectionnés	CV AUC	Test AUC	Descripteurs sélectionnés	CV AUC	Test AUC
FdO uniquement	NPD, A _{FV} , I _{STD}	0,74 ± 0,10	0,63	#FV, Pente, I _{STD}	0.70 ± 0.05	0,52
FdO + Sexe, IMC	NPD, I _{STD} , sexe, IMC	0,78 ± 0,17	0,68	IC, NPD, I _{STD} , sexe, IMC	0.78 ± 0.12	0,46

Tableau 15 : Performances de classification de la CFR à partir de la segmentation et de la vérité terrain de la ZAC. Les descripteurs sont relatés selon la nomenclature introduite [Tableau 10](#)

3.2.4. Conditions a priori sur la sélection de descripteurs pour la prédiction de CFR

Ce défaut est à l'origine de l'absence de #FV des descripteurs sélectionnés. Il est pourtant statistiquement discriminant des classes de CFR (p-valeur = 0,0404), et son évolution est cohérente avec celle de la CFR. Le nombre de *flow voids* est en moyenne plus bas lorsque la CFR est supérieure à deux. Dans le même temps, la densité et la taille moyenne des *flow voids* diminuent aussi. Cela suggère qu'une diminution de la CFR est associée avec l'apparition de petits *flow voids*, d'où l'augmentation de leur nombre. Les résultats de prédiction en n'utilisant que #FV appuient la pertinence de ce descripteur (voir [Figure 59](#)). À partir de ce seul descripteur, l'AUC est supérieure à 0,5, et le classifieur est pertinent

pour identifier les cas de CFR inférieurs à deux (spécificité = 0,75). La faible sensibilité (0,35) du classifieur montre #FV bénéficierait d'être associé à d'autres descripteurs.

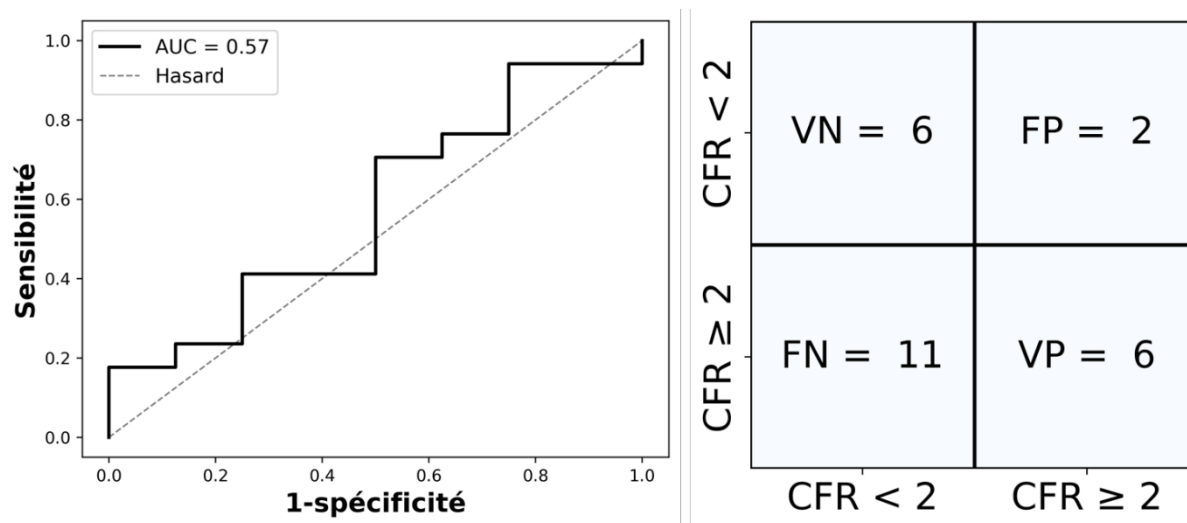


Figure 59 : Performances de classification de la CFR à partir de #FV uniquement. Gauche : courbe ROC. Droite : matrice de confusion. VN : vrais négatifs. FP : faux positifs. FN : faux négatifs. VP : vrais positifs.

Afin de remédier à ce défaut de sélection, nous imposons la présence de #FV dans la combinaison finale. Nous avons montré précédemment que la NPD était un descripteur bruité. Nous l'excluons donc des descripteurs pouvant être sélectionnés. Les descripteurs sélectionnés étaient alors : #FV, FV, A_{FV} et sexe. Comme pour la prédiction de la HMR, les *flow voids* jouent un rôle essentiel dans l'estimation de la CFR. Les conditions imposées au préalable ont permis d'améliorer les performances de classification de la CFR. Nous obtenions comme précédemment (voir [Tableau 12](#)) une AUC de 0,68, mais la spécificité du classifieur s'en retrouve améliorée (0,88, voir [Figure 60](#), contre 0,63, voir [Figure 57](#)). Grâce à cette méthode adaptée de sélection de descripteurs, tenant compte de la pertinence a priori des descripteurs, le classifieur est extrêmement performant pour estimer les cas de CFR pathologiques.

	CFR < 2	CFR ≥ 2
CFR < 2	VN = 7	FP = 1
CFR ≥ 2	FN = 8	VP = 9

Figure 60 : Matrice de confusion de la classification de CFR avec les descripteurs : #FV, FV, A_{FV} et sexe. VN : vrais négatifs. FP : faux positifs. FN : faux négatifs. VP : vrais positifs.

Les *flow voids* se sont révélés essentiels à la prédiction de la HMR et de la CFR. Le rôle de la choriocapillaire est de vasculariser la rétine. Ainsi, le développement d'anomalies dans la choriocapillaire, comme les *flow voids*, permet d'anticiper l'apparition d'anomalies dans la rétine. Nos résultats précédents montrent que ce n'est pas le cas pour la prédiction de la HMR et de la CFR. Nous avons déjà apporté un élément de réponse dans le paragraphe traitant de la NPD. Le bruit des descripteurs, inhérents à la segmentation automatique des régions d'intérêt, peut expliquer l'absence de descripteurs rétinien. Une autre raison peut également être apportée. La choriocapillaire permet d'identifier de façon précoce les pathologies rétinien. À un stade trop précoce, les anomalies peuvent se manifester dans la choriocapillaire uniquement. Nous pouvons supposer qu'un dysfonctionnement de la résistance coronarienne soit analogue à un stade très précoce de pathologies rétinienne. Afin de vérifier cette hypothèse, il faudrait également mesurer les descripteurs du réseau vasculaire rétinien dans des vérités terrains, ou élargir la base de données à des stades plus ou moins sévères de maladies coronariennes.

3.3. Influence du classifieur sur la prédiction

Nous avons choisi le SVM de noyau gaussien (RBF) comme classifieur pour sa capacité à traiter des problèmes déséquilibrés (ce qui est le cas de la classification de la CFR), et de son faible nombre d'hyperparamètres, permettant de focaliser l'entraînement sur la sélection des descripteurs. Il existe toutefois un grand nombre de classifieurs, comme l'algorithme de forêt aléatoire, ou le perceptron multicouche, dont les performances étaient parmi les meilleures sur une large variété de bases de données [152]. Notre sélection de descripteurs se basant sur un SVM donnait de bonnes performances de classification de la HMR et la CFR. Nous souhaitons vérifier la robustesse de ces sélections en évaluant la qualité de la prédiction obtenue avec d'autres classifieurs. Nous avons pour cela entraîné plusieurs classifieurs avec les descripteurs préalablement sélectionnés. Les hyperparamètres de chaque classifieur étaient optimisés pendant l'entraînement par validation croisée. Nous reportons dans le [Tableau 16](#) les différents classifieurs utilisés et leurs hyperparamètres. Pour une description des classifieurs, le lecteur pourra se référer au Chapitre 3, [section 2.2](#).

Classifieur	Hyperparamètres
Forêt d'arbres décisionnels (RF)	Nombre d'arbres : 1000 Critère de décision : {Gini, entropie} Nombre minimum d'éléments par division : {2, 4, 6, 8} Nombre minimum d'éléments par feuille : {1, 2, 3, 4}
kNN	Nombre de voisins : $\llbracket 1, 30 \rrbracket$
Analyse discriminante quadratique (QDA)	Régularisation : [0, 1] (pas = 0,01)
Perceptron multicouches (MLP)	Nombre d'itération maximal : 1000 Taille de lots : 5 Optimisateur : Adam Nombre de neurones par couches cachées : 100 Nombre de couches cachées : $\llbracket 2, 5 \rrbracket$ Régularisation : $[10^{-3}, 1]$ (pas = 10) Taux d'apprentissage : $[10^{-5}, 10^{-3}]$ (pas = 10)

Tableau 16 : Classifieurs alternatifs utilisés.

Comme lors de la sélection des descripteurs, la métrique de performance utilisée est l'AUC. Le [Tableau 17](#) présente les performances de chaque classifieur pour les combinaisons de descripteurs préalablement sélectionnées donnant les meilleures AUC pour l'estimation de la HMR et CFR. Le perceptron multicouches est le plus performant des classifieurs dans le cas de la prédiction de la HMR (AUC = 0,86). Il surpasse largement le SVM (AUC = 0,75) et l'algorithme de forêt d'arbres décisionnels. Le SVM reste le classifieur le plus performant pour la prédiction de CFR. Les algorithmes de kNN et QDA présentent les plus faibles performances de classification. Ce résultat est cohérent avec le classement des classifieurs de Fernandez-Delgado *et al.* [\[152\]](#), qui observaient le SVM, RF et MLP comme étant le plus régulièrement les classifieurs les plus performants sur une large variété de bases de données. Nos descripteurs sélectionnés permettent donc d'obtenir une estimation fiable de la HMR et de la CFR, dès lors que le classifieur est de suffisamment bonne qualité. La qualité montrée ici par le MLP encourage son utilisation pour de travaux futurs.

	HMR	CFR
	FV, Pente, I _{moy}	#FV, FV, A _{FV} , sexe
SVM	0,75	0,68
RF	0,74	0,60
KNN	0,61	0,48
QDA	0,47	0,61
MLP	0,86	0,60

Tableau 17 : Performances de prédiction de HMR et CFR, mesurées par l'AUC, pour différents classifieurs à partir des meilleures combinaisons de descripteurs.

3.4. Conclusion sur la prédiction de la BMR, HMR et CFR

Cette partie était consacrée à la classification de la BMR, HMR et CFR en valeurs élevées et basses. Pour mener à bien ces tâches, nous avons dans un premier temps procédé à une étape de sélection de descripteurs par recherche exhaustive. Cette méthode assurait d'obtenir les meilleures performances de classification avec les descripteurs fournis au classifieur utilisé, un SVM de noyau RBF.

La prédiction de la BMR était la moins fiable. Nous obtenions des performances de classification similaires, au mieux, à celles d'un modèle aléatoire. Cela peut s'expliquer par la taille de la base de données, qui serait insuffisante pour cette tâche de prédiction, et le choix de seuil de distinction en valeurs élevées et basses ne reposant pas sur un critère physiologique.

Les performances de classification de la HMR étaient les plus élevées. Elles s'appuyaient uniquement sur des descripteurs des *flow voids*. Le modèle ainsi entraîné était adéquat à la prédiction de faibles HMR, non-pathologiques. Ces performances étaient cependant fortement sensibles à l'usage de descripteurs démographiques, témoignant d'une potentielle instabilité du modèle, qui pourrait être corrigée en élargissant la base de données. Elles étaient également sensibles au choix du classifieur. Le perceptron multicouches améliorait sensiblement la prédiction de HMR, motivant son usage pour de futurs travaux.

La classification de la CFR était légèrement inférieure à celle de la HMR. Elle était cependant la seule à bénéficier de descripteurs démographiques. Cette stabilité peut être attribuée à la pertinence du seuil de CFR. En excluant la densité de non-perfusion périfovéolaire, dont l'estimation était bruitée, et en imposant la sélection du nombre de *flow voids*, critère statistiquement discriminant de la CFR, nous avons pu améliorer la spécificité du classifieur. Le modèle était donc plus performant pour reconnaître les CFR inférieures à deux, indiquant un dysfonctionnement dans le réseau coronarien.

4. Prédiction de la rétinopathie radique

4.1. Tâches de prédiction

Nous avons mené deux tâches de prédiction de rétinopathie radique (voir [Tableau 18](#)). La première consiste à distinguer les yeux sains des yeux irradiés. La seconde vise à classer les yeux irradiés uniquement. C'est pourquoi moins de données sont utilisées. Il s'agit d'un problème multiclasse, pour laquelle nous avons employé une stratégie de classification *one-vs-all*. Les grades 2 et 3 étant moins peuplés, nous les avons associés au grade 4.

Tâche de prédiction	Types de données	# entraînement	# test
Contrôle vs RR	Fond de l'œil uniquement	114	27
Grade 0 vs grade 1 vs grade 2/3/4	Fond de l'œil uniquement	60	14

Tableau 18 : Récapitulatif des tâches de prédiction de la rétinopathie radique.

La première tâche ne revêt pas d'importance d'un point de vue clinique. Le sujet lui-même sait quel œil a été irradié. Elle permet cependant d'introduire la seconde tâche, qui permettrait d'assister au diagnostic de l'ophtalmologue.

4.2. Résultats de prédiction de la rétinopathie radique

La [Figure 61](#) récapitule les résultats des deux tâches de prédiction de la rétinopathie radique. La distinction des yeux sains et irradiés est, avec une AUC de 0,68, plus performante qu'une prédiction aléatoire. Pour une pathologie directement visible dans l'œil, une telle prédiction est cependant en-deçà des attentes. La matrice de confusion nous montre que le classifieur a une faible sensibilité (0,57). Il interprète donc à tort des yeux irradiés comme des yeux sains. Nous pouvons supposer que ce défaut est provoqué par les faibles grades de rétinopathie radique. Notamment, le grade 0 de rétinopathie radique, par définition, n'est pas visible dans des images OCT-A.

La prédiction du grade de rétinopathie radique (seconde tâche) s'accorde avec cette hypothèse. Les grades 2/3/4 sont parfaitement déterminés par le classifieur ($AUC = 1$), alors que la détection des autres grades sont légèrement inférieurs. Nous avons employé une stratégie de classification *one-vs-all*, c'est-à-dire que ce problème à trois classes est transformé en trois problèmes de classification binaire, où nous opposons une classe aux deux autres. Une AUC de 1 signifie que les grades 2/3/4 sont parfaitement séparés des autres grades. Une AUC de 0,79 et 0,75 pour les grades 0 et 1 montre un recouvrement entre

leur identification. La matrice de confusion met en évidence ce recouvrement, puisqu'une majorité des images de grade 0 sont classées avec un grade 1. Elle montre aussi une erreur de prédiction du grade 1 partagée entre les grades 0 et 2/3/4.

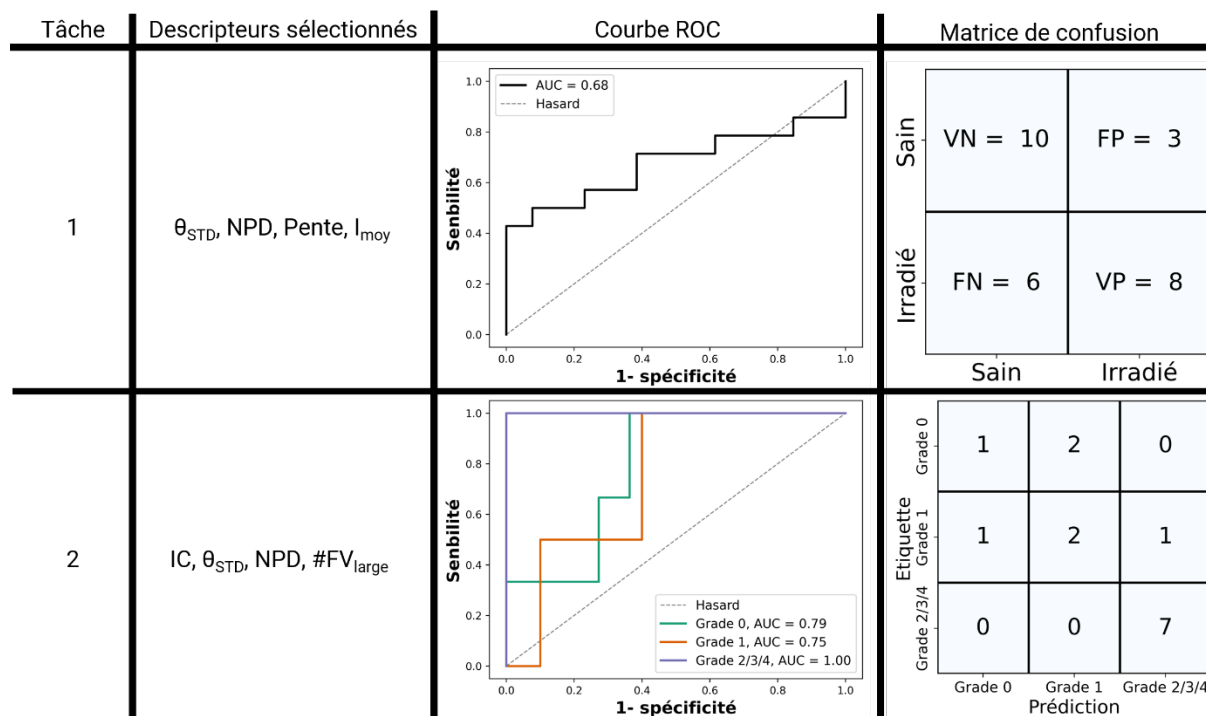


Figure 61 : Résultats de prédiction de rétinopathie radique. Les descripteurs sont relatés selon la nomenclature introduite [Tableau 10](#).

Parmi les descripteurs sélectionnés, seul θ_{STD} n'était pas statistiquement discriminant d'au moins deux grades de rétinopathie radique (voir Chapitre V, section 4.4.2., [Tableau 7](#)). Celui-ci était sélectionné pour les deux tâches de prédiction, suggérant que son information était complémentaire des autres descripteurs sélectionnés. Nous relevons notamment NPD, qui était également sélectionné pour chacune des prédictions. En accord avec l'AUC de 1, la prédiction des grades 2/3/4 est parfaite. Ce classifieur est donc fiable pour prédire les grades les plus avancés de rétinopathie radique. Un nombre plus important de données permettrait toutefois d'appuyer la robustesse de la prédiction.

La [Figure 61](#) présente également les descripteurs sélectionnés pour chacune des tâches. Notre analyse des descripteurs sélectionnés se basera sur leur tableau de valeur (voir Chapitre V, section 4.4.2, [Tableau 7](#)). Seul θ_{STD} n'était pas statistiquement discriminant entre au moins deux grades de rétinopathie radique d'après nos analyses statistiques. Il est toutefois sélectionné pour les deux tâches de prédiction, suggérant que son information apportée est complémentaire des autres descripteurs. Nous relevons également la sélection systématique de la NPD, qui augmentait en moyenne avec l'aggravation de pathologies. L'indice de circularité était également retenu pour la classification des grades de rétinopathie radique. La caractérisation de la ZAC joue donc un rôle important dans la prédiction. Visuellement (voir Chapitre II, section 6, [Figure 16](#)), la ZAC perdait effectivement sa circularité aux stades avancés de pathologie, et la taille des régions de non-perfusion périfovéolaires s'accroissaient. Cette impression visuelle était confirmée dans la littérature [\[31\]](#) et par nos analyses. Il est donc approprié de décrire la ZAC pour prédire la rétinopathie radique.

Aux descripteurs mentionnés ci-dessus étaient associés plusieurs descripteurs caractérisant les *flow voids* : Pente, I_{moy} et $\#FV_{\text{large}}$. Gilli *et al.* [31] relevaient l'importance de la densité de *flow voids* dans la progression de la maladie. Si ce descripteur ne ressort pas nommément, ceux sélectionnés y sont fortement corrélés (voir [Tableau 19](#)). L'information liée à la densité de *flow voids* est donc également apportée par les descripteurs sélectionnés.

	Pente	I_{moy}	FV_{large}
FV	0,86	-0,93	0,52

Tableau 19 : corrélation de Pearson entre FV et les descripteurs des *flow voids* sélectionnés.

5. Conclusion

Ce chapitre traitait de la partie prédiction de notre méthodologie. Cette partie inclut une première phase de sélection de descripteurs, réalisée par recherche exhaustive. Cette étape préalable était nécessaire pour maximiser les performances de classification. Nous nous sommes particulièrement concentrés sur l'estimation de la BMR, HMR et CFR en valeurs élevées et basses, conformément aux objectifs de la thèse. La prédiction de la HMR et de la CFR se démarquaient par une bonne généralisation de la prédiction aux données de test. Ces cibles étaient divisées en valeurs élevées et basses selon des critères physiologiques. Ce n'était pas le cas pour la BMR, ce qui peut expliquer les plus faibles performances de classification. Nous avons également fixé des conditions initiales sur la sélection de descripteurs pour l'estimation de la CFR ; le nombre de *flow voids*, discriminant entre classes de CFR, était imposé à la combinaison finale, et la densité de non-perfusion périfovéolaire, dont la mesure était bruitée, était retirée de la liste des descripteurs pouvant être retenus. Ces conditions ont permis d'augmenter la spécificité du modèle, sans en réduire la sensibilité.

Les *flow voids* étaient essentiels à la prédiction de la HMR et de la CFR. Outre le nombre de *flow voids* mentionné ci-dessus, les seuls descripteurs du fond de l'œil sélectionnés caractérisaient les *flow voids*. Le développement des *flow voids* peut ainsi être associé au développement des perturbations de la résistance coronarienne.

Nous avons identifié plusieurs perspectives de travail. Une première serait d'élargir la base de données. D'abord, cela permettrait d'améliorer les performances de généralisation, notamment pour la prédiction de la BMR. Nous supposons également que l'absence de descripteurs de la rétine, conjointement à la sélection de descripteurs des *flow voids*, serait due à une forme de développement précoce de pathologie dans l'œil. Inclure des sujets dont l'ischémie coronarienne serait plus sévère permettrait de confirmer, ou d'infirmer, cette hypothèse. Enfin, une plus large base de données rendrait envisageable une estimation plus précise, par régression, de la résistance coronarienne.

Une autre amélioration envisageable porte sur le choix de classifieur. Nous avons obtenu des performances de classification de HMR sensiblement meilleures en utilisant un perceptron multicouches. Une étude plus approfondie sur le choix du classifieur mérite alors d'être menée.

Une dernière perspective de travail est l'application de notre méthodologie à d'autres tâches de prédiction. Ce point a déjà été abordé lors de la prédiction des grades de rétinopathie radique. Le modèle entraîné était particulièrement performant pour détecter les grades les plus avancés. La base de données pourrait cependant être, encore une fois, élargie. Appliquer notre méthode à d'autres pathologies, et d'autres bases de données, permettrait de la perfectionner.

Conclusion générale et perspectives de travail

L'objectif de cette thèse était de proposer une mesure alternative de la résistance coronarienne. Ce travail se plaçait dans le cadre du diagnostic des maladies coronariennes, qui considère rarement l'état de la microcirculation coronarienne. En examinant la rétine et la choriocapillaire, imagées par OCT-A, nous avons proposé une nouvelle approche, non-invasive et automatique, d'estimation de la résistance coronarienne. Ces données provenaient de sujets présentant une sténose intermédiaire, diagnostiquée par des cardiologues interventionnels, et formaient la base de données COREYE. En outre, nous avons utilisé des bases de données annexes de pathologies rétinienne, RR et FAZID, afin d'évaluer les différentes étapes de notre méthode. Nous distinguons deux étapes majeures de notre méthode. Dans la première étape, nous avons développé une méthode d'extraction de descripteurs à partir d'images OCT-A. Dans la seconde étape, nous avons utilisé une sélection de ces descripteurs afin de prédire le grade de rétinopathie radique et la BMR, HMR et CFR. Nous détaillons par la suite chacune de ces parties.

L'extraction de descripteurs s'appuyait sur la segmentation de régions d'intérêt de la rétine (réseau vasculaire et ZAC) et de la choriocapillaire (perfusion). La segmentation du réseau vasculaire dans la rétine et la choriocapillaire s'appuyait sur leur niveau de gris. Plus précisément, nous seuillions les images de la rétine et de la choriocapillaire afin d'en obtenir la perfusion entière. Ce seuil était local pour la choriocapillaire, conformément à la littérature. Nous utilisons un seuil global pour extraire la perfusion rétinienne, mesuré dans la ZAC, qui est la région de non-perfusion de référence. L'évaluation qualitative ne montrait pas d'erreurs manifestes de segmentation. Nous avons également segmenté les vaisseaux rétiens les plus larges en appliquant un algorithme de K-Moyennes. Cette méthode conservait la structure de l'arbre vasculaire, mais extrayait à tort des masses de capillaires. Cette erreur se manifestait particulièrement dans les images de FAZID, plus faiblement définies que les images de COREYE et RR. Étant donné les performances montrées dans la littérature, une approche par apprentissage profond mérite d'être investiguée afin de gommer ces erreurs. Par ailleurs, Ces annotations permettraient d'apprécier plus précisément la qualité de nos segmentations.

Nous avons proposé une nouvelle méthode de segmentation de la ZAC par apprentissage profond. Cette méthode permettait de segmenter les ZAC complexes (contours irréguliers, traversés par des vaisseaux, impossibles à distinguer) avec des performances égalant celles des experts. Cette méthode s'appuyait sur deux nouveautés. La première était la construction d'une vérité terrain moyenne par vote majoritaire, donnant une référence virtuellement consensuelle entre experts. La seconde était l'usage d'une contrainte basée sur la distance Hausdorff, minimisant les différences entre les contours de notre segmentation et de la vérité terrain moyenne. Grâce à cette contrainte, nous notions une amélioration de l'estimation de l'indice de circularité dans les ZAC complexes des images de COREYE et RR, au niveau de celle d'un expert pris au hasard. Notre méthode permettra donc d'automatiser l'analyse de ces images en remplaçant une tâche chronophage pour les experts. En revanche, notre méthode ne permettait pas d'améliorer la segmentation de la ZAC dans les images de FAZID. Outre une ZAC moins complexe dans les images de FAZID, nous y relevions également un plus faible contraste des capillaires la détournant. Pour y remédier, une piste de travail serait de contraindre explicitement l'expansion de la ZAC à ces capillaires. Pour ce faire, la segmentation des vaisseaux pourrait être utilisée comme information a priori. La segmentation de la perfusion rétinienne pourrait également être conjointe à celle

de la ZAC, par apprentissage profond. Ces différentes segmentations servaient de base à l'extraction de descripteurs, inspirés de travaux menés pour la caractérisation de pathologies rétinienues. Ceux-ci décrivaient la géométrie et la perfusion du réseau vasculaire rétinien, la taille et la forme de la ZAC, et les *flow voids* dans la choriocapillaire. La mesure de ces descripteurs dans les images de RR, dont les images étaient similaires à celles de COREYE, s'accordait avec la littérature. Ce résultat supposait de la qualité des descripteurs extraits dans les images de COREYE, en prévision de l'estimation de la résistance coronarienne. En revanche, l'évolution des descripteurs extraits des images de FAZID n'était pas cohérente avec la littérature. Les défauts de segmentation relatés ci-dessus expliquent ce résultat. C'est pourquoi nous n'avons appliqué la deuxième étape de notre méthode, les tâches de prédiction, qu'aux données de RR et COREYE.

Nous avons mené deux tâches de prédiction à partir des données de RR. La première était la distinction d'yeux sains et irradiés. Nous corroborons les résultats de cette prédiction à la deuxième tâche appliquée aux données de RR : la distinction des différents grades de rétinopathie radique. La prédiction de chacune de ces tâches montrait de hautes performances. En particulier, elle était performante pour les grades les plus sévères de rétinopathie radique. Ces prédictions s'appuyaient sur des descripteurs sélectionnés par recherche exhaustive des combinaisons maximisant l'AUC. Notamment, ces combinaisons mettaient en évidence l'importance de la caractérisation des *flow voids* de la choriocapillaire, conformément à la littérature. Ces résultats montrent le potentiel de notre méthode pour la prédiction de la rétinopathie radique. Néanmoins, la taille de la base de données pour la prédiction du grade était pour l'instant trop restreinte pour que nous puissions assurer la robustesse de la prédiction. L'élargir permettrait d'outrepasser cette limite.

Nos principales tâches de prédiction étaient menées à partir des données de COREYE. Nous avons choisi des tâches de classification binaire, en valeurs élevées et basses, de la BMR, HMR et CFR. Comme précédemment, nous procédions à une sélection de descripteurs. Comme précédemment, la classification était précédée d'une étape de recherche exhaustive des combinaisons de descripteurs maximisant l'AUC. Pour l'estimation de la CFR, nous avons imposé la présence du nombre de *flow voids*, statistiquement discriminant entre classes de CFR, parmi les descripteurs sélectionnés. Notre prédiction de la BMR révélait, d'une part, un manque de données pour cette tâche spécifique de prédiction, et d'autre part, une valeur seuil de BMR inappropriée. Néanmoins, notre estimation de la HMR et de la CFR était fiable, et se basait principalement sur des descripteurs des *flow voids*. Nous avons en particulier relevé la haute spécificité du classifieur pour détecter une CFR inférieure à deux, marqueur de dysfonctionnement du réseau coronarien. Nous avons également montré que les descripteurs de la ZAC ne servaient pas à l'estimation de la HMR et de la CFR. Ces résultats indiquent qu'il est possible d'obtenir une estimation exploitable de la résistance coronarienne par analyse du réseau vasculaire du fond de l'œil. Ils justifient également l'élargissement de la base de données. Sur les 200 sujets initialement prévus, seulement 67 ont pu être intégrés à la cohorte COREYE, du fait du plan blanc imposé par la crise sanitaire. Élargir la base de données en augmenterait la représentativité, ce qui améliorerait la robustesse de nos prédictions, en particulier pour la BMR. Il serait en outre envisageable de procéder à une estimation plus précise, par régression, de la BMR, HMR et CFR.

Une autre piste de travail porte sur l'investigation plus détaillée des descripteurs sélectionnés. Nous notons qu'aucun descripteur caractérisant le réseau vasculaire rétinien n'était sélectionné pour l'estimation de la HMR et de la CFR. Pourtant, dans la littérature, la dimension fractale et le calibre des vaisseaux, mesurés dans des rétinophotographies, étaient liés à la mortalité due aux maladies coronariennes. Nous émettons deux hypothèses pour l'expliquer.

La première hypothèse est liée à la nature des images étudiées. Le champ de vue des rétinophotographies est plus larges que des images *en faces* d'OCT-A utilisées dans cette thèse (3 mm × 3 mm). Dans les images OCT-A, l'arbre vasculaire est rogné. L'analyse du réseau vasculaire y est donc restreinte par le champ de vue. Nous supposons donc qu'il n'est pas possible de reproduire les résultats de la littérature à une échelle réduite. Cette hypothèse se vérifie à la condition que la segmentation de l'arbre vasculaire soit fiable. Ceci renforce la nécessité d'annoter les vaisseaux les plus larges, afin d'étudier l'évolution des descripteurs de leur géométrie lorsque la segmentation est parfaite. Si ces descripteurs ainsi mesurés ne contribuait toujours pas à la prédiction de la résistance coronarienne, cela validerait cette première hypothèse. Il serait alors nécessaire de travailler sur des images de plus large champ de vue pour pouvoir analyser les plus larges vaisseaux rétiens. Pour ce faire, nous pourrions utiliser des rétinophotographies, ou des images OCT-A de plus large champ de vue.

Notre deuxième hypothèse s'appuie sur la relation entre la choriocapillaire et la rétine. La choriocapillaire est responsable de la majorité de la vascularisation rétinienne. Une anomalie dans la choriocapillaire doit donc, à terme, se manifester dans la rétine. Ce phénomène est observé pour des pathologies rétiennes. L'absence de ce phénomène est généralement expliquée par la précocité du développement de la pathologie étudiée dans la rétine. Dans notre cas, nous observons effectivement que des anomalies liées aux *flow voids* de la choriocapillaire étaient effectivement associés à la prédiction de la HMR et de la CFR. Nous supposons donc que nous nous plaçons dans le cadre de cette précocité. Celle-ci pourrait être due à la sévérité intermédiaire de la sténose des sujets intégrés. Pour étudier cette hypothèse, il serait nécessaire de construire une nouvelle base de données. Elle intégrerait des sujets dont la sévérité de la maladie coronarienne est variable. L'hypothèse de travail serait que les anomalies rétiennes sont plus prononcées chez les sujets dont la maladie coronarienne est sévère.

Références

- [1] J. Herrmann, J. C. Kaski, et A. Lerman, « Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality », *Eur. Heart J.*, vol. 33, n° 22, p. 2771-2783, nov. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs246.
- [2] B. De Bruyne, K. G. Oldroyd, et N. H. J. Pijls, « Microvascular (dys)function and clinical outcome in stable coronary disease », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, n° 10, p. 1170-1172, mars 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.066.
- [3] A. J. Lusis, « Atherosclerosis », *Nature*, vol. 407, n° 6801, p. 233-241, sept. 2000, doi: 10.1038/35025203.
- [4] P. G. Camici, « Coronary microvascular dysfunction », *N Engl J Med*, p. 11, 2007.
- [5] D. H. Endemann, « Endothelial dysfunction », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, n° 8, p. 1983-1992, août 2004, doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
- [6] Task Force Members *et al.*, « 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of cardiology », *Eur. Heart J.*, vol. 34, n° 38, p. 2949-3003, oct. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
- [7] T. Doenst *et al.*, « PCI and CABG for treating stable coronary artery disease », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, n° 8, p. 964-976, mars 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
- [8] M. Meuwissen *et al.*, « Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions », *Circulation*, vol. 103, n° 2, p. 184-187, janv. 2001, doi: 10.1161/01.CIR.103.2.184.
- [9] T. P. van de Hoef *et al.*, « Impact of hyperaemic microvascular resistance on fractional flow reserve measurements in patients with stable coronary artery disease: insights from combined stenosis and microvascular resistance assessment », *Heart*, vol. 100, n° 12, p. 951-959, juin 2014, doi: 10.1136/heartjnl-2013-305124.
- [10] D. Garcia *et al.*, « Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular resistance – Practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention », *PLOS ONE*, vol. 14, n° 1, p. e0208612, janv. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0208612.
- [11] D. L. Nickla et J. Wallman, « The multifunctional choroid », *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 29, n° 2, p. 144-168, mars 2010, doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.12.002.
- [12] G. Staurengghi, S. Sadda, U. Chakravarthy, R. F. Spaide, et International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel, « Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus », *Ophthalmology*, vol. 121, n° 8, p. 1572-1578, août 2014, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.023.
- [13] M. P. Snead, M. P. Rubinstein, et P. M. Jacobs, « The optics of fundus examination », *Surv. Ophthalmol.*, vol. 36, n° 6, p. 439-445, mai 1992, doi: 10.1016/S0039-6257(05)80025-6.
- [14] S. Aumann, S. Donner, J. Fischer, et F. Müller, « Optical Coherence Tomography (OCT): principle and technical realization », in *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*, J. F. Bille, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 59-85. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0_3.
- [15] A. F. Fercher, W. Drexler, C. K. Hitzenberger, et T. Lasser, « Optical coherence tomography—principles and applications », p. 66.
- [16] R. F. Spaide, J. G. Fujimoto, N. K. Waheed, S. R. Sadda, et G. Staurengghi, « Optical coherence tomography angiography », *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 64, p. 1-55, mai 2018, doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.
- [17] R. Rocholz, F. Corvi, J. Weichsel, S. Schmidt, et G. Staurengghi, « OCT Angiography (OCTA) in retinal diagnostics », in *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New*

- Frontiers in Biomedical Optics*, J. F. Bille, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 135-160. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0_6.
- [18] A. D. Ruedemann, « Conjunctival vessels », *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 101, n° 19, p. 1477, nov. 1933, doi: 10.1001/jama.1933.02740440037011.
 - [19] H. G. Scheie, « Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 49, n° 2, p. 117-138, févr. 1953, doi: 10.1001/archophth.1953.00920020122001.
 - [20] E. L. Michelson, J. Morganroth, C. W. Nichols, et H. MacVaugh, « Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease », *Arch. Intern. Med.*, vol. 139, n° 10, p. 1139-1141, oct. 1979.
 - [21] T. Y. Wong *et al.*, « Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality », *Ophthalmology*, vol. 110, n° 5, p. 933-940, mai 2003, doi: 10.1016/S0161-6420(03)00084-8.
 - [22] R. Poplin *et al.*, « Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning », *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 2, n° 3, Art. n° 3, mars 2018, doi: 10.1038/s41551-018-0195-0.
 - [23] C. Y. Cheung *et al.*, « A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal-vessel calibre », *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 5, n° 6, p. 498-508, juin 2021, doi: 10.1038/s41551-020-00626-4.
 - [24] T. H. Rim *et al.*, « Deep-learning-based cardiovascular risk stratification using coronary artery calcium scores predicted from retinal photographs », *Lancet Digit. Health*, vol. 3, n° 5, p. e306-e316, mai 2021, doi: 10.1016/S2589-7500(21)00043-1.
 - [25] F. Huang, J. Lian, K.-S. Ng, K. Shih, et V. Vardhanabhuti, « Predicting CT-based coronary artery disease using vascular biomarkers derived from fundus photographs with a graph convolutional neural network », *Diagnostics*, vol. 12, n° 6, Art. n° 6, juin 2022, doi: 10.3390/diagnostics12061390.
 - [26] L. Arnould *et al.*, « Prediction of cardiovascular parameters with supervised machine learning from Singapore “F” Vessel Assessment and OCT-Angiography: a pilot study », *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 10, n° 13, p. 20, nov. 2021, doi: 10.1167/tvst.10.13.20.
 - [27] A. Diaz-Pinto *et al.*, « Predicting myocardial infarction through retinal scans and minimal personal information », *Nat. Mach. Intell.*, vol. 4, n° 1, Art. n° 1, janv. 2022, doi: 10.1038/s42256-021-00427-7.
 - [28] G. C. Brown, J. A. Shields, G. Sanborn, J. J. Augsburger, P. J. Savino, et N. J. Schatz, « Radiation retinopathy », *Ophthalmology*, vol. 89, n° 12, p. 1494-1501, déc. 1982, doi: 10.1016/S0161-6420(82)34611-4.
 - [29] K. K. Veverka, J. E. AbouChehade, R. Iezzi, et J. S. Pulido, « Noninvasive grading of radiation retinopathy: the use of optical coherence tomography angiography », *Retina*, vol. 35, n° 11, p. 2400-2410, nov. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000844.
 - [30] P. T. Finger, « Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 89, n° 6, p. 730-738, juin 2005, doi: 10.1136/bjo.2004.052159.
 - [31] C. Gilli *et al.*, « Quantitative analysis of choriocapillaris alterations in Swept-Source OCT-Angiography during radiation retinopathy », *Retina Phila. Pa.*, août 2022, doi: 10.1097/iae.0000000000003559.
 - [32] A. Agarwal, J. B. Janarthnam, R. Raman, et V. Lakshminarayanan, « The Foveal Avascular Zone Image Database (FAZID) », in *Applications of Digital Image Processing XLIII*, Online Only, United States, août 2020, p. 53. doi: 10.1117/12.2567580.
 - [33] I. Guyon et A. Elisseeff, « An introduction to variable and feature selection », p. 26.
 - [34] D. H. Hubel et T. N. Wiesel, « Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex », *J. Physiol.*, vol. 165, n° 3, p. 559-568, mars 1963, doi: 10.1113/jphysiol.1963.sp007079.
 - [35] A. Krizhevsky, I. Sutskever, et G. E. Hinton, « ImageNet classification with deep convolutional neural networks », *Commun. ACM*, vol. 60, n° 6, p. 84-90, mai 2017, doi: 10.1145/3065386.
 - [36] J. Deng, W. Dong, R. Socher, L.-J. Li, K. Li, et L. Fei-Fei, « ImageNet: a large-scale hierarchical image database », p. 8.

- [37] O. Ronneberger, P. Fischer, et T. Brox, « U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation », in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*, vol. 9351, N. Navab, J. Hornegger, W. M. Wells, et A. F. Frangi, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2015, p. 234-241. doi: 10.1007/978-3-319-24574-4_28.
- [38] E. P. Ong, J. Cheng, D. W. K. Wong, J. Liu, E. L. T. Tay, et L. W. L. Yip, « Glaucoma classification from retina optical coherence tomography angiogram », in *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Seogwipo, juill. 2017, p. 596-599. doi: 10.1109/EMBC.2017.8036895.
- [39] D. Andrade De Jesus *et al.*, « OCTA multilayer and multisector peripapillary microvascular modeling for diagnosing and staging of glaucoma », *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 9, n° 2, p. 58, nov. 2020, doi: 10.1167/tvst.9.2.58.
- [40] M. Alam, D. Thapa, J. I. Lim, D. Cao, et X. Yao, « Quantitative characteristics of sickle cell retinopathy in optical coherence tomography angiography », *Biomed. Opt. Express*, vol. 8, n° 3, p. 1741, mars 2017, doi: 10.1364/BOE.8.001741.
- [41] J. H. Terheyden, M. W. M. Wintergerst, P. Falahat, M. Berger, F. G. Holz, et R. P. Finger, « Automated thresholding algorithms outperform manual thresholding in macular optical coherence tomography angiography image analysis », *PLOS ONE*, vol. 15, n° 3, p. e0230260, mars 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0230260.
- [42] A. Rabiolo *et al.*, « Comparison of methods to quantify macular and peripapillary vessel density in optical coherence tomography angiography », *PLOS ONE*, vol. 13, n° 10, p. e0205773, oct. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0205773.
- [43] N. Mehta *et al.*, « Repeatability of binarization thresholding methods for optical coherence tomography angiography image quantification », *Sci. Rep.*, vol. 10, n° 1, p. 15368, déc. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-72358-z.
- [44] S. Yousefi, T. Liu, et R. K. Wang, « Segmentation and quantification of blood vessels for OCT-based micro-angiograms using hybrid shape/intensity compounding », *Microvasc. Res.*, vol. 97, p. 37-46, janv. 2015, doi: 10.1016/j.mvr.2014.09.007.
- [45] Z. Chu *et al.*, « Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography », *J. Biomed. Opt.*, vol. 21, n° 6, p. 66008, juin 2016, doi: 10.1117/1.JBO.21.6.066008.
- [46] Alam, Le, Lim, Chan, et Yao, « Supervised machine learning based multi-task artificial intelligence classification of retinopathies », *J. Clin. Med.*, vol. 8, n° 6, p. 872, juin 2019, doi: 10.3390/jcm8060872.
- [47] O. Aharony, O. Gal-Or, A. Polat, Y. Nahum, D. Weinberger, et Y. Zimmer, « Automatic characterization of retinal blood flow Using OCT angiograms », *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 8, n° 4, p. 6, juill. 2019, doi: 10.1167/tvst.8.4.6.
- [48] K. Pappelis et N. M. Jansonius, « Quantification and repeatability of vessel density and flux as assessed by optical coherence tomography angiography », *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 8, n° 3, p. 3, mai 2019, doi: 10.1167/tvst.8.3.3.
- [49] X. Xu *et al.*, « Automated quantification of superficial retinal capillaries and large vessels for diabetic retinopathy on optical coherence tomographic angiography », *J. Biophotonics*, vol. 12, n° 11, nov. 2019, doi: 10.1002/jbio.201900103.
- [50] L. Su *et al.*, « Quantitative assessment of the retinal microvasculature and choriocapillaris in myopic patients using swept-source optical coherence tomography angiography », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 258, n° 6, p. 1173-1180, juin 2020, doi: 10.1007/s00417-020-04639-2.
- [51] A. Y. Kim, Z. Chu, A. Shahidzadeh, R. K. Wang, C. A. Puliafito, et A. H. Kashani, « Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 57, n° 9, p. OCT362, juill. 2016, doi: 10.1167/iovs.15-18904.
- [52] M. W. K. Law et A. C. S. Chung, « Three dimensional curvilinear structure detection using optimally oriented flux », in *Computer Vision – ECCV 2008*, vol. 5305, D. Forsyth, P. Torr, et A. Zisserman, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, p. 368-382. doi: 10.1007/978-3-540-88693-8_27.

- [53] M. Alam, D. Toslak, J. I. Lim, et X. Yao, « OCT feature analysis guided artery-vein differentiation in OCTA », *Biomed. Opt. Express*, vol. 10, n° 4, p. 2055, avr. 2019, doi: 10.1364/BOE.10.002055.
- [54] N. Eladawi *et al.*, « Automatic blood vessels segmentation based on different retinal maps from OCTA scans », *Comput. Biol. Med.*, vol. 89, p. 150-161, oct. 2017, doi: 10.1016/j.compbimed.2017.08.008.
- [55] M. M. Khansari, W. O'Neill, J. Lim, et M. Shahidi, « Method for quantitative assessment of retinal vessel tortuosity in optical coherence tomography angiography applied to sickle cell retinopathy », *Biomed. Opt. Express*, vol. 8, n° 8, p. 3796-3806, août 2017, doi: 10.1364/BOE.8.003796.
- [56] A. M. E. Engberg, J. H. Erichsen, B. Sander, L. Kessel, A. B. Dahl, et V. A. Dahl, « Automated quantification of retinal microvasculature from OCT angiography using dictionary-based vessel segmentation », in *Medical Image Understanding and Analysis*, vol. 1065, Y. Zheng, B. M. Williams, et K. Chen, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2020, p. 257-269. doi: 10.1007/978-3-030-39343-4_22.
- [57] Y. Giarratano *et al.*, « Automated segmentation of optical coherence tomography angiography images: benchmark data and clinically relevant metrics », *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 9, n° 13, p. 5, déc. 2020, doi: 10.1167/tvst.9.13.5.
- [58] T. Pissas *et al.*, « Deep iterative vessel segmentation in OCT angiography », *Biomed. Opt. Express*, vol. 11, n° 5, p. 2490-2510, avr. 2020, doi: 10.1364/BOE.384919.
- [59] Y. Ma *et al.*, « ROSE: A retinal OCT-angiography vessel segmentation dataset and new model ». *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 40, no. 3, pp. 928-939, March 2021, doi: 10.1109/TMI.2020.3042802
- [60] M. Li *et al.*, « Image Projection Network: 3D to 2D image segmentation in OCTA images », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 39, n° 11, p. 3343-3354, nov. 2020, doi: 10.1109/TMI.2020.2992244.
- [61] J. Cano *et al.*, « Classification of advanced and early stages of diabetic retinopathy from non-diabetic subjects by an ordinary least squares modeling method applied to OCTA images », *Biomed. Opt. Express*, vol. 11, n° 8, p. 4666, août 2020, doi: 10.1364/BOE.394472.
- [62] P. Prentašić *et al.*, « Segmentation of the foveal microvasculature using deep learning networks », *J. Biomed. Opt.*, vol. 21, n° 7, p. 075008, juill. 2016, doi: 10.1117/1.JBO.21.7.075008.
- [63] L. Mou *et al.*, « CS-Net: channel and spatial attention network for curvilinear structure segmentation », in *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019*, vol. 11764, D. Shen, T. Liu, T. M. Peters, L. H. Staib, C. Essert, S. Zhou, P.-T. Yap, et A. Khan, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 721-730. doi: 10.1007/978-3-030-32239-7_80.
- [64] J. Lo *et al.*, « Microvasculature segmentation and intercapillary area quantification of the deep vascular complex using transfer learning », *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 9, n° 2, p. 38, juill. 2020, doi: 10.1167/tvst.9.2.38.
- [65] Y. Guo *et al.*, « An end-to-end network for segmenting the vasculature of three retinal capillary plexuses from OCT angiographic volumes », *Biomed. Opt. Express*, vol. 12, n° 8, p. 4889, août 2021, doi: 10.1364/BOE.431888.
- [66] Y. Lu *et al.*, « Evaluation of automatically quantified foveal avascular zone metrics for diagnosis of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 59, n° 6, p. 2212, mai 2018, doi: 10.1167/iovs.17-23498.
- [67] J. Liu *et al.*, « Automatic segmentation of foveal avascular zone based on adaptive watershed algorithm in retinal optical coherence tomography angiography images », *J. Innov. Opt. Health Sci.*, vol. 15, n° 01, p. 2242001, janv. 2022, doi: 10.1142/S1793545822420019.
- [68] M. Díaz, J. Novo, P. Cutrín, F. Gómez-Ulla, M. G. Penedo, et M. Ortega, « Automatic segmentation of the foveal avascular zone in ophthalmological OCT-A images », *PLOS ONE*, vol. 14, n° 2, p. e0212364, févr. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212364.
- [69] M. Kass, A. Witkin, et D. Terzopoulos, « Snakes: Active contour models », *Int. J. Comput. Vis.*, vol. 1, n° 4, p. 321-331, janv. 1988, doi: 10.1007/BF00133570.

- [70] M. Guo, M. Zhao, A. M. Y. Cheong, H. Dai, A. K. C. Lam, et Y. Zhou, « Automatic quantification of superficial foveal avascular zone in optical coherence tomography angiography implemented with deep learning », *Vis. Comput. Ind. Biomed. Art*, vol. 2, n° 1, p. 21, déc. 2019, doi: 10.1186/s42492-019-0031-8.
- [71] M. Li, Y. Wang, Z. Ji, W. Fan, S. Yuan, et Q. Chen, « Fast and robust fovea detection framework for OCT images based on foveal avascular zone segmentation », *OSA Contin.*, vol. 3, n° 3, p. 528-541, mars 2020, doi: 10.1364/OSAC.381120.
- [72] R. Mirshahi, P. Anvari, H. Riazi-Esfahani, M. Sardarinia, M. Naseripour, et K. G. Falavarjani, « Foveal avascular zone segmentation in optical coherence tomography angiography images using a deep learning approach », *Sci. Rep.*, vol. 11, n° 1, p. 1031, déc. 2021, doi: 10.1038/s41598-020-80058-x.
- [73] Y. Wu, A. Kirillov, F. Massa, W.-Y. Lo, and R. Girshick, “Detectron2,” <https://github.com/facebookresearch/detectron2>, 2019
- [74] L. Lin *et al.*, « BSDA-Net: a boundary shape and distance aware joint learning framework for segmenting and classifying OCTA images », in *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2021*, Cham, 2021, p. 65-75. doi: 10.1007/978-3-030-87237-3_7.
- [75] L. Peng, L. Lin, P. Cheng, Z. Wang, et X. Tang, « FARGO: a joint framework for FAZ and RV segmentation from OCTA images », in *Ophthalmic Medical Image Analysis*, vol. 12970, H. Fu, M. K. Garvin, T. MacGillivray, Y. Xu, et Y. Zheng, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2021, p. 42-51. doi: 10.1007/978-3-030-87000-3_5.
- [76] Z. Liang, J. Zhang, et C. An, « Foveal avascular zone segmentation of OCTA images using deep learning approach with unsupervised vessel segmentation », in *ICASSP 2021 - 2021 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, Toronto, ON, Canada, juin 2021, p. 1200-1204. doi: 10.1109/ICASSP39728.2021.9415070.
- [77] R. Laiginhas, D. Cabral, et M. Falcão, « Evaluation of the different thresholding strategies for quantifying choriocapillaris using optical coherence tomography angiography », *Quant. Imaging Med. Surg.*, vol. 10, n° 10, p. 1994-2005, oct. 2020, doi: 10.21037/qims-20-340.
- [78] N. Phansalkar, S. More, A. Sabale, et M. Joshi, « Adaptive local thresholding for detection of nuclei in diversity stained cytology images », présenté à ICCSP 2011 - 2011 International Conference on Communications and Signal Processing, mars 2011, p. 218-220. doi: 10.1109/ICCSP.2011.5739305.
- [79] R. F. Spaide, « Choriocapillaris flow features follow a power law distribution: implications for characterization and mechanisms of disease progression », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 170, p. 58-67, oct. 2016, doi: 10.1016/j.ajo.2016.07.023.
- [80] J. Sauvola et M. Pietikäinen, « Adaptive document image binarization », *Pattern Recognit.*, vol. 33, n° 2, p. 225-236, févr. 2000, doi: 10.1016/S0031-3203(99)00055-2.
- [81] Z. Chu *et al.*, « Quantification of choriocapillaris with Phansalkar local thresholding: pitfalls to avoid », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 213, p. 161-176, mai 2020, doi: 10.1016/j.ajo.2020.02.003.
- [82] A. Zhang, Q. Zhang, et R. K. Wang, « Minimizing projection artifacts for accurate presentation of choroidal neovascularization in OCT micro-angiography », *Biomed. Opt. Express*, vol. 6, n° 10, p. 4130-4143, sept. 2015, doi: 10.1364/BOE.6.004130.
- [83] Q. Zhang *et al.*, « A novel strategy for quantifying choriocapillaris flow voids using swept-source OCT angiography », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 59, n° 1, p. 203, janv. 2018, doi: 10.1167/iovs.17-22953.
- [84] J. Feder, *Fractals*. Boston, MA: Springer US, 1988. doi: 10.1007/978-1-4899-2124-6.
- [85] G. Liew *et al.*, « Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality », *Eur. Heart J.*, vol. 32, n° 4, p. 422-429, févr. 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehq431.
- [86] A. Avakian *et al.*, « Fractal analysis of region-based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina », *Curr. Eye Res.*, vol. 24, n° 4, p. 274-280, janv. 2002, doi: 10.1076/ceyr.24.4.274.8411.
- [87] F. Y. Tang *et al.*, « Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 2575, déc. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-02767-0.

- [88] S. Bhardwaj *et al.*, « Value of fractal analysis of optical coherence tomography angiography in various stages of diabetic retinopathy », *Retina*, vol. 38, n° 9, p. 1816-1823, sept. 2018, doi: 10.1097/IAE.0000000000001774.
- [89] N. Cheung *et al.*, « Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis », *Diabetes Care*, vol. 32, n° 1, p. 106-110, janv. 2009, doi: 10.2337/dc08-1233.
- [90] S. Zahid *et al.*, « Fractal dimensional analysis of optical coherence tomography angiography in eyes with diabetic retinopathy », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 57, n° 11, p. 4940, sept. 2016, doi: 10.1167/iovs.16-19656.
- [91] Z. Sun *et al.*, « OCT angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema », *Ophthalmology*, vol. 126, n° 12, p. 1675-1684, déc. 2019, doi: 10.1016/j.opthta.2019.06.016.
- [92] C. D. Murray, « The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries », *J. Gen. Physiol.*, vol. 9, n° 6, p. 835-841, juill. 1926, doi: 10.1085/jgp.9.6.835.
- [93] T. Luo, T. J. Gast, T. J. Vermeer, et S. A. Burns, « Retinal vascular branching in healthy and diabetic subjects », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 58, n° 5, p. 2685, mai 2017, doi: 10.1167/iovs.17-21653.
- [94] A. V. Stanton *et al.*, « Vascular network changes in the retina with age and hypertension », *J. Hypertens.*, vol. 13, n° 12 Pt 2, p. 1724-1728, déc. 1995.
- [95] N. Chapman *et al.*, « Peripheral vascular disease is associated with abnormal arteriolar diameter relationships at bifurcations in the human retina », p. 6, 2002.
- [96] M. E. Martinez-Perez *et al.*, « Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, n° 8, p. 912-917, août 2002, doi: 10.1109/TBME.2002.800789.
- [97] C. Y. Cheung *et al.*, « Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure », *J. Hypertens.*, vol. 29, n° 7, p. 1380-1391, juill. 2011, doi: 10.1097/HJH.0b013e328347266c.
- [98] T. Y. Wong *et al.*, « Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study », *Arch. Intern. Med.*, vol. 166, n° 21, p. 2388-2394, nov. 2006, doi: 10.1001/archinte.166.21.2388.
- [99] L. D. Hubbard *et al.*, « Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study », vol. 106, n° 12, p. 12, 1999.
- [100] R. Kawasaki *et al.*, « Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis », *J. Hypertens.*, vol. 27, n° 12, p. 2386-2393, déc. 2009, doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310f7e.
- [101] K. McGeechan *et al.*, « Retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis », p. 19, 2010.
- [102] W. E. Hart, M. Goldbaum, B. Côté, P. Kube, et M. R. Nelson, « Measurement and classification of retinal vascular tortuosity », *Int. J. Med. Inf.*, vol. 53, n° 2-3, p. 239-252, févr. 1999, doi: 10.1016/S1386-5056(98)00163-4.
- [103] M. Alam, Y. Zhang, J. I. Lim, R. V. P. Chan, M. Yang, et X. Yao, « Quantitative OCT angiography features for objective classification and staging of diabetic retinopathy », p. 21, 2020.
- [104] H. Lee, M. Lee, H. Chung, et H. C. Kim, « Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography », *Retina*, vol. 38, n° 5, p. 976-985, mai 2018, doi: 10.1097/IAE.0000000000001618.
- [105] G. Dimitrova, E. Chihara, H. Takahashi, H. Amano, et K. Okazaki, « Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 58, n° 1, p. 190, janv. 2017, doi: 10.1167/iovs.16-20531.
- [106] A. Carnevali *et al.*, « Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy », *Acta Diabetol.*, vol. 54, n° 7, p. 695-702, juill. 2017, doi: 10.1007/s00592-017-0996-8.

- [107] M. K. Durbin *et al.*, « Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy », *JAMA Ophthalmol.*, vol. 135, n° 4, p. 370-376, avr. 2017, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0080.
- [108] O. Loria *et al.*, « Quantitative analysis of choriocapillaris alterations in swept-source optical coherence tomography angiography in diabetic patients », *RETINA*, vol. 41, n° 9, p. 1809-1818, sept. 2021, doi: 10.1097/IAE.0000000000003102.
- [109] R. Mastropasqua *et al.*, « Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography », *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 10, n° 10, p. 1545-1551, oct. 2017, doi: 10.18240/ijo.2017.10.11.
- [110] A. Sellam *et al.*, « Optical coherence tomography angiography of macular features after proton beam radiotherapy for small choroidal melanoma », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 181, p. 12-19, sept. 2017, doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.008.
- [111] H. B. Lim, M. W. Lee, J. H. Park, K. Kim, Y. J. Jo, et J. Y. Kim, « Changes in ganglion cell-inner plexiform layer thickness and retinal microvasculature in hypertension: an optical coherence tomography angiography study », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 199, p. 167-176, mars 2019, doi: 10.1016/j.ajo.2018.11.016.
- [112] M. W. M. Wintergerst, P. Falahat, F. G. Holz, C. Schaefer, R. P. Finger, et N. Schahab, « Retinal and choriocapillaris perfusion are associated with ankle-brachial-pressure-index and Fontaine stage in peripheral arterial disease », *Sci. Rep.*, vol. 11, n° 1, p. 11458, déc. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-90900-5.
- [113] W. A. Samara *et al.*, « Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography », *Retina*, vol. 35, n° 11, p. 2188-2195, nov. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000847.
- [114] A. Shahlaee, M. Pefkianaki, J. Hsu, et A. C. Ho, « Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 161, p. 50-55.e1, janv. 2016, doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.026.
- [115] H. Shiihara *et al.*, « Objective evaluation of size and shape of superficial foveal avascular zone in normal subjects by optical coherence tomography angiography », *Sci. Rep.*, vol. 8, n° 1, p. 10143, déc. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-28530-7.
- [116] F. Ghassemi, R. Mirshahi, F. Bazvand, K. Fadakar, H. Faghihi, et S. Sabour, « The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers », *J. Curr. Ophthalmol.*, vol. 29, n° 4, p. 293-299, déc. 2017, doi: 10.1016/j.joco.2017.06.004.
- [117] N. Takase, M. Nozaki, A. Kato, H. Ozeki, M. Yoshida, et Y. Ogura, « Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography », *Retina*, vol. 35, n° 11, p. 2377-2383, nov. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000849.
- [118] T. E. de Carlo *et al.*, « Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography », *Retina*, vol. 35, n° 11, p. 2364-2370, nov. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000882.
- [119] F. J. Freiberg, M. Pfau, J. Wons, M. A. Wirth, M. D. Becker, et S. Michels, « Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 254, n° 6, p. 1051-1058, juin 2016, doi: 10.1007/s00417-015-3148-2.
- [120] T. Yokoyama, I. Maruko, H. Koizumi, Y. Ishikawa, et T. Iida, « Unmeasurable small size of foveal avascular zone without visual impairment in optical coherence tomography angiography », *Eye*, vol. 32, n° 6, p. 1062-1066, juin 2018, doi: 10.1038/s41433-017-0005-z.
- [121] G. W. Oliverio, I. Ceravolo, A. Bhatti, et C. J. Trombetta, « Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy », *Int. Ophthalmol.*, vol. 41, n° 2, p. 649-658, févr. 2021, doi: 10.1007/s10792-020-01621-z.
- [122] E. Fleissig, M. Adhi, D. K. Sigford, et C. C. Barr, « Foveal vasculature changes and nonperfusion in patients with diabetes types I and II with no evidence of diabetic retinopathy », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 258, n° 3, p. 551-556, mars 2020, doi: 10.1007/s00417-019-04588-5.

- [123] E. Pilotto, F. Leonardi, D. Deganello, E. Convento, E. Midena, et L. Frizziero, « Morphofunctional evaluation of macular-foveal capillaries: a comparative optical coherence tomography angiography and microperimetry study », *Retina*, vol. 40, n° 7, p. 1279-1285, juill. 2020, doi: 10.1097/IAE.0000000000002616.
- [124] H. A. Mintz-Hittner, D. M. Knight-Nanan, D. R. Satriano, et F. L. Kretzer, « A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity », *Ophthalmology*, vol. 106, n° 7, p. 1409-1413, juill. 1999, doi: 10.1016/S0161-6420(99)00732-0.
- [125] W. H. Lee *et al.*, « Retinal microvascular change in hypertension as measured by optical coherence tomography angiography », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 156, déc. 2019, doi: 10.1038/s41598-018-36474-1.
- [126] C. Sun *et al.*, « Systemic hypertension associated retinal microvascular changes can be detected with optical coherence tomography angiography », *Sci. Rep.*, vol. 10, n° 1, p. 9580, déc. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-66736-w.
- [127] M. Inanc, K. Tekin, H. Kiziltoprak, S. Ozalkak, S. Doguizi, et Z. Aycan, « Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 207, p. 37-44, nov. 2019, doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.011.
- [128] Y. Dai *et al.*, « Quantitative assessment of choriocapillaris flow deficits in diabetic retinopathy: A swept-source optical coherence tomography angiography study », *PLOS ONE*, vol. 15, n° 12, p. e0243830, déc. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0243830.
- [129] J. Baek, L. Kook, et W. K. Lee, « Choriocapillaris flow impairments in association with pachyvessel in early stages of pachychoroid », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 5565, avr. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-42052-w.
- [130] G. Nkrumah *et al.*, « Current choroidal imaging findings in central serous chorioretinopathy », *Vision*, vol. 4, n° 4, p. 44, oct. 2020, doi: 10.3390/vision4040044.
- [131] J. Chua *et al.*, « Choriocapillaris microvasculature dysfunction in systemic hypertension », *Sci. Rep.*, vol. 11, n° 1, Art. n° 1, févr. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-84136-6.
- [132] J. Chua *et al.*, « Impact of systemic vascular risk factors on the choriocapillaris using optical coherence tomography angiography in patients with systemic hypertension », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 5819, déc. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-41917-4.
- [133] K. Takayama *et al.*, « Novel classification of early-stage systemic hypertensive changes in human retina based on OCTA measurement of choriocapillaris », *Sci. Rep.*, vol. 8, n° 1, p. 15163, déc. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-33580-y.
- [134] G. Montesano, D. Allegrini, L. Colombo, L. M. Rossetti, et A. Pece, « Features of the normal choriocapillaris with OCT-angiography: density estimation and textural properties », *PLOS ONE*, vol. 12, n° 10, p. e0185256, oct. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0185256.
- [135] H. A. Khan *et al.*, « A novel method of quantifying the choriocapillaris in normal and post-inflammatory eyes », *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 30, n° 2, p. 417-423, févr. 2022, doi: 10.1080/09273948.2020.1800047.
- [136] D. Karimi et S. E. Salcudean, « Reducing the Hausdorff distance in medical image segmentation with convolutional neural networks », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 39, n° 2, p. 499-513, févr. 2020, doi: 10.1109/TMI.2019.2930068.
- [137] A. Zhang, Q. Zhang, et R. K. Wang, « Minimizing projection artifacts for accurate presentation of choroidal neovascularization in OCT micro-angiography », *Biomed. Opt. Express*, vol. 6, n° 10, p. 4130, oct. 2015, doi: 10.1364/BOE.6.004130.
- [138] C. Jabour *et al.*, « Segmentation et caractérisation de la zone avasculaire centrale d'images OCT-A tenant compte de la variabilité inter-expert », p. 4.
- [139] C. Jabour *et al.*, « Robust foveal avascular zone segmentation and anatomical feature extraction from OCT-A handling inter-expert variability », in *2021 IEEE 18th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, Nice, France, avr. 2021, p. 1682-1685. doi: 10.1109/ISBI48211.2021.9434069.
- [140] M. A. Zouache, I. Eames, et P. J. Luthert, « Blood flow in the choriocapillaris », *J. Fluid Mech.*, vol. 774, p. 37-66, juill. 2015, doi: 10.1017/jfm.2015.243.
- [141] Q. Gu, Z. Li, et J. Han, « Generalized fisher score for feature selection », p. 8.

- [142] A. Bommert, X. Sun, B. Bischl, J. Rahnenführer, et M. Lang, « Benchmark for filter methods for feature selection in high-dimensional classification data », *Comput. Stat. Data Anal.*, vol. 143, p. 106839, mars 2020, doi: 10.1016/j.csda.2019.106839.
- [143] Hanchuan Peng, Fuhui Long, et C. Ding, « Feature selection based on mutual information criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy », *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 27, n° 8, p. 1226-1238, août 2005, doi: 10.1109/TPAMI.2005.159.
- [144] R. J. Urbanowicz, M. Meeker, W. La Cava, R. S. Olson, et J. H. Moore, « Relief-based feature selection: Introduction and review », *J. Biomed. Inform.*, vol. 85, p. 189-203, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jbi.2018.07.014.
- [145] G. Chandrashekar et F. Sahin, « A survey on feature selection methods », *Comput. Electr. Eng.*, vol. 40, n° 1, p. 16-28, janv. 2014, doi: 10.1016/j.compeleceng.2013.11.024.
- [146] V. Kumar, « Feature selection: a literature review », *Smart Comput. Rev.*, vol. 4, n° 3, juin 2014, doi: 10.6029/smartcr.2014.03.007.
- [147] T. N. Lal, O. Chapelle, J. Weston, et A. Elisseeff, « Embedded methods », in *Feature Extraction*, vol. 207, I. Guyon, M. Nikravesh, S. Gunn, et L. A. Zadeh, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006, p. 137-165. doi: 10.1007/978-3-540-35488-8_6.
- [148] S. Maldonado et R. Weber, « A wrapper method for feature selection using Support Vector Machines », *Inf. Sci.*, vol. 179, n° 13, p. 2208-2217, juin 2009, doi: 10.1016/j.ins.2009.02.014.
- [149] A. Altmann, L. Toloşi, O. Sander, et T. Lengauer, « Permutation importance: a corrected feature importance measure », *Bioinformatics*, vol. 26, n° 10, p. 1340-1347, mai 2010, doi: 10.1093/bioinformatics/btq134.
- [150] Y. Kobayashi *et al.*, « Effect of sex differences on invasive measures of coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease », *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 8, n° 11, p. 1433-1441, sept. 2015, doi: 10.1016/j.jcin.2015.03.045.
- [151] V. L. Murthy *et al.*, « Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes », *Circulation*, vol. 129, n° 24, p. 2518-2527, juin 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- [152] M. Fernandez-Delgado, E. Cernadas, S. Barro, et D. Amorim, « Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems? », p. 49.

FOLIO ADMINISTRATIF

THESE DE L'INSA LYON, MEMBRE DE L'UNIVERSITE DE LYON

NOM : JABOUR

DATE de SOUTENANCE : 10/02/2023

(avec précision du nom de jeune fille, le cas échéant)

Prénoms : Charles

TITRE : Estimation de la résistance coronarienne par analyse du réseau vasculaire du fond de l'œil

NATURE : Doctorat

Numéro d'ordre :

Ecole doctorale : MEGA

Spécialité : Biomécanique

RESUME : La plupart des maladies coronariennes sont liées à la présence d'une sténose, qui entrave l'écoulement coronaire. Le diagnostic repose généralement sur la caractérisation de cette sténose et néglige la microcirculation coronarienne, caractérisée par sa résistance et sa réserve de débit. Dans cette thèse, nous proposons d'analyser la microvascularisation de l'œil pour estimer celle du cœur.

Pour ce faire, nous avons utilisé la base de données COREYE. Elle associe des mesures de résistance coronarienne basale (BMR), en hyperhémie (HMR) et de réserve de débit coronaire (CFR) à 124 images de la perfusion rétinienne et de la choriocapillaire. Une base supplémentaire de données de rétinopathie radique nous a permis de valider les différentes étapes de notre méthodologie.

L'analyse des images a d'abord nécessité de segmenter des régions d'intérêt : le réseau vasculaire et la zone avasculaire centrale (ZAC) dans la rétine, et la perfusion dans la choriocapillaire. En particulier, notre méthode d'extraction de la ZAC par apprentissage profond, sous une contrainte basée sur la distance de Hausdorff, a produit des segmentations de formes concordant avec les annotations d'experts. Nous avons ensuite extrait des descripteurs de ces régions.

Par recherche exhaustive, nous avons sélectionné les meilleurs descripteurs pour nos différentes tâches de prédiction. Nos prédictions de grade de rétinopathie radique se sont appuyées sur des descripteurs de chaque région. Elles se sont montrées robustes pour les grades les plus sévères.

Nous avons classé la BMR, HMR et CFR en valeurs hautes et basses, à partir de descripteurs oculaires anatomiques, et démographiques. Les prédictions de HMR et CFR se sont démarquées par leur généralisation à de nouvelles données. Seule la CFR a bénéficié des descripteurs démographiques. Nos recherches exhaustives ont mis en évidence l'importance des *flow voids* dans ces estimations. Ces résultats tendent à montrer qu'une estimation des résistances et réserves coronaires est possible par analyse ophtalmique.

MOTS-CLÉS : Résistance coronarienne ; CFR ; rétine ; choriocapillaire ; *flow voids* ; apprentissage automatique et profond ; segmentation

Laboratoire (s) de recherche : Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé (CREATIS)

Directeur de thèse : Damien Garcia

Président de jury :

Composition du jury : Irène Vignon-Clementel (Rapporteuse), Gwenolé Quéllec (Rapporteur), Élodie Puybareau (Examinatrice), Brahim Harbaoui (Co-encadrant, examinateur), Olivier Bernard (Examinateur), Damien Garcia (Directeur de thèse, examinateur), Odyssée Merveille (Co-directrice de thèse, invitée)