



Fondation Ophtalmologique
Adolphe de Rothschild



L'œil : sentinelle du cerveau

C. Lamirel

Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild
Hôpital Bichat – Claude Bernard
Département Hospitalo-Universitaire Vision et Handicaps

Cogimage, CRICM
Université Pierre et Marie Curie, Paris 6

JNI

Jeudi 13 juin 2013

Clermont Ferrand



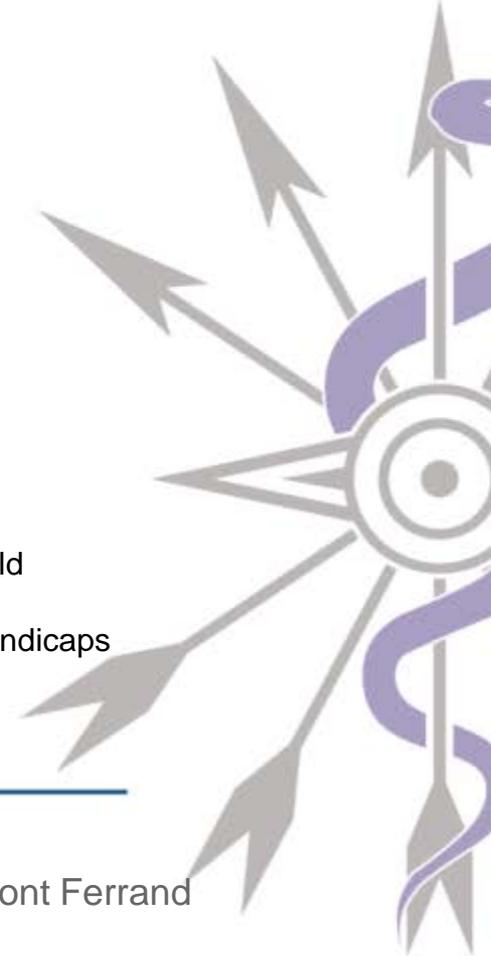
**HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE**

Beaumont | Michod - Claude Bernard | Broca | Lavoisier | Charcot



Cogimage
Neurosciences Cognitives et
Imagerie Cérébrale

crim



Conflits d'intérêt

Animateur de réunions d'EPU: Allergan, MSD

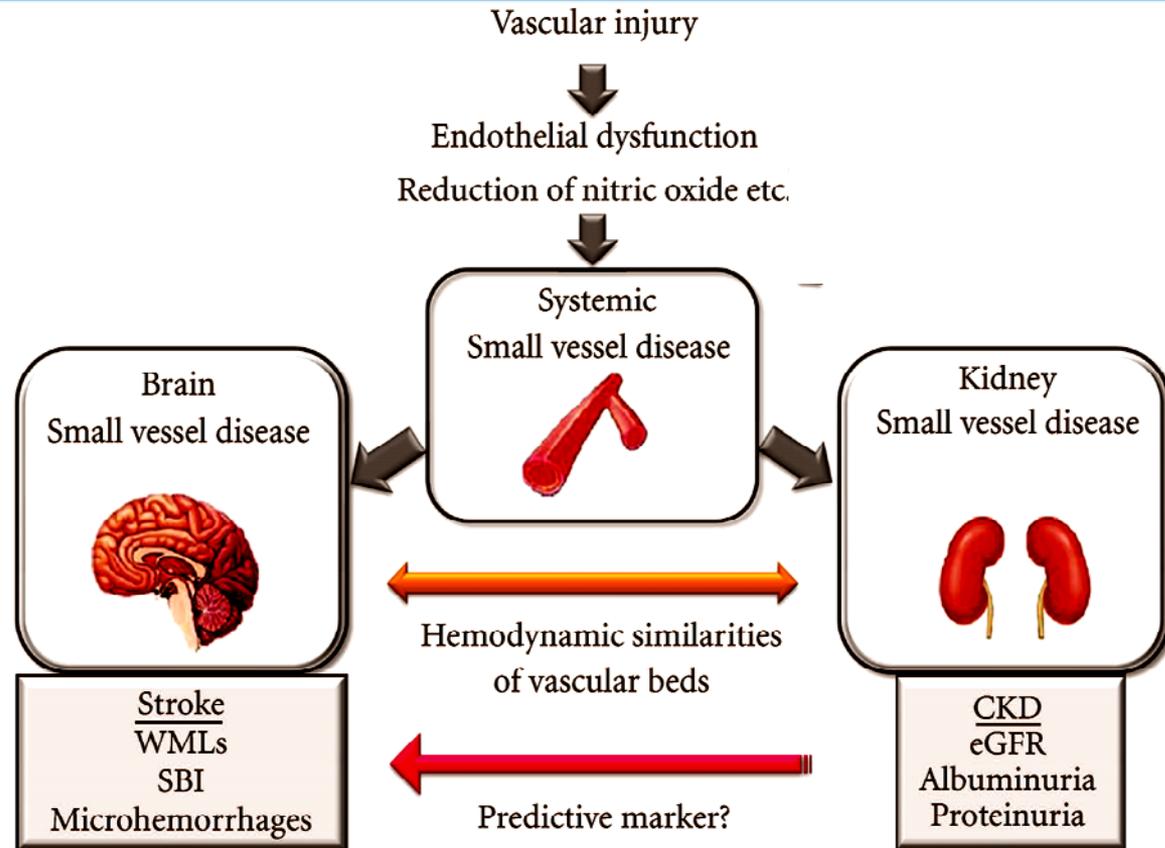
Prise en charge de congrès : Biogen, Allergan

Co-investigateur dans des essais thérapeutiques : Luxbioscience



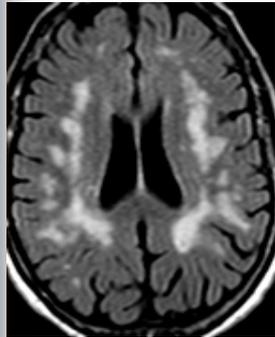
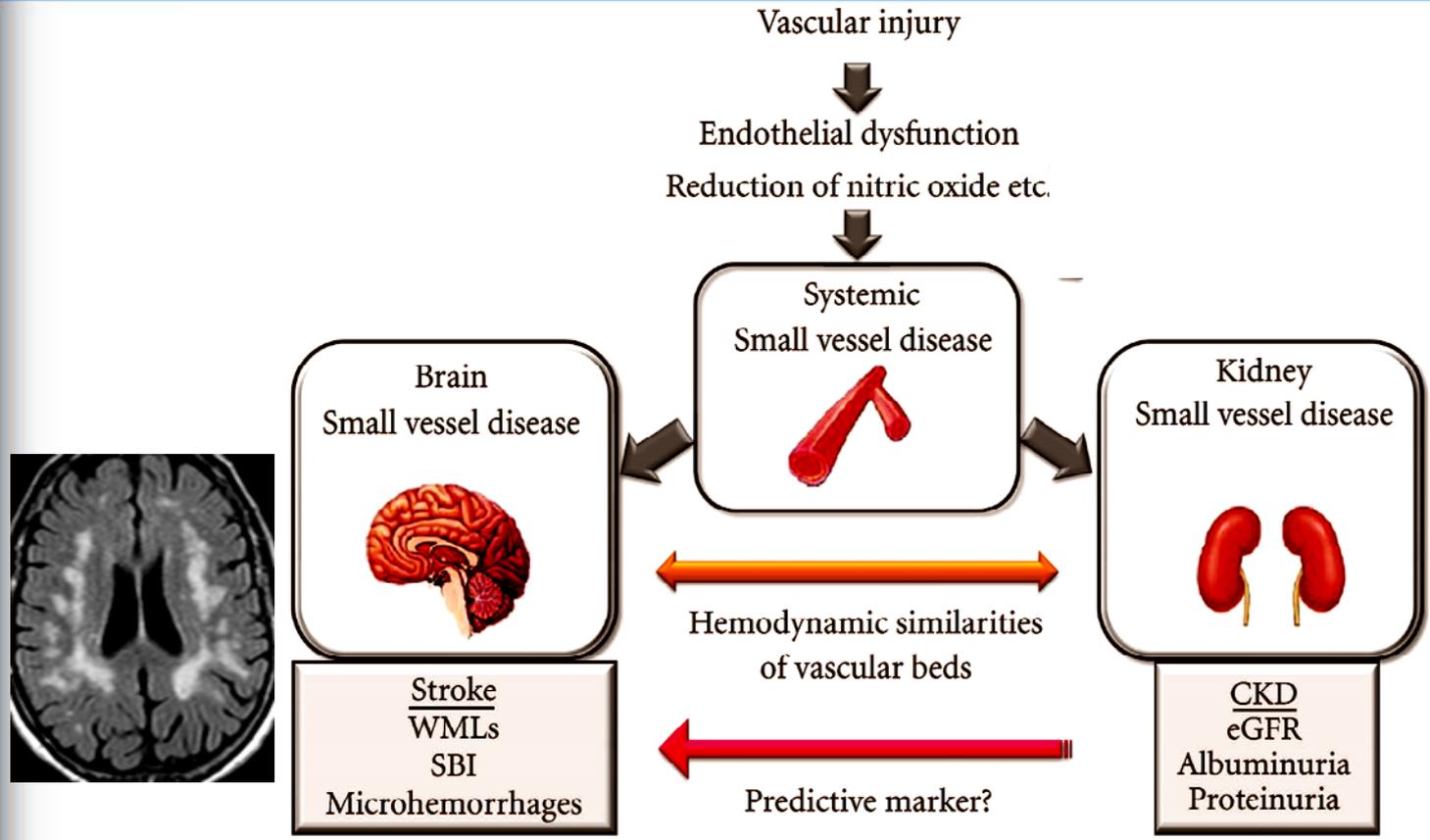
Maladie des petites artères

Mogi 2011



Maladie des petites artères

Mogi 2011





Maladie des petites artères :

Problème d'accès à l'IRM



Stroke
WMLs
SBI
Microhemorrhages

Mogi 2011

592 machines IRM en France

= 9,4 machines / 1 million d'habitants

= délai moyen de 32 jours pour avoir une

IRM

Moyenne européenne :

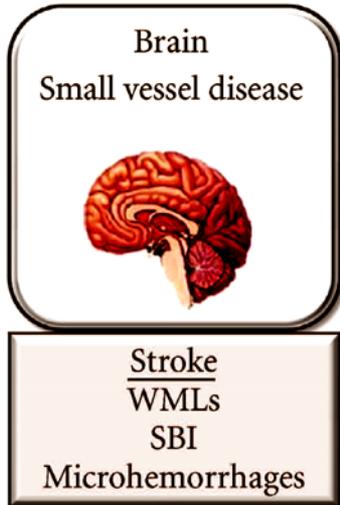
17 machines / 1 million d'habitants





Maladie des petites artères :

Problème d'accès à l'IRM



Mogi 2011

592 machines IRM en France

= 9,4 machines/ 1 million d'habitants

**= délai moyen de 32 jours pour avoir une
IRM**

130 000 patients VIH+

30 mn par IRM

= 65 000 heures de temps machine

= 108 heures de plus par machine...





Maladie des petites artères :

Problème de coût



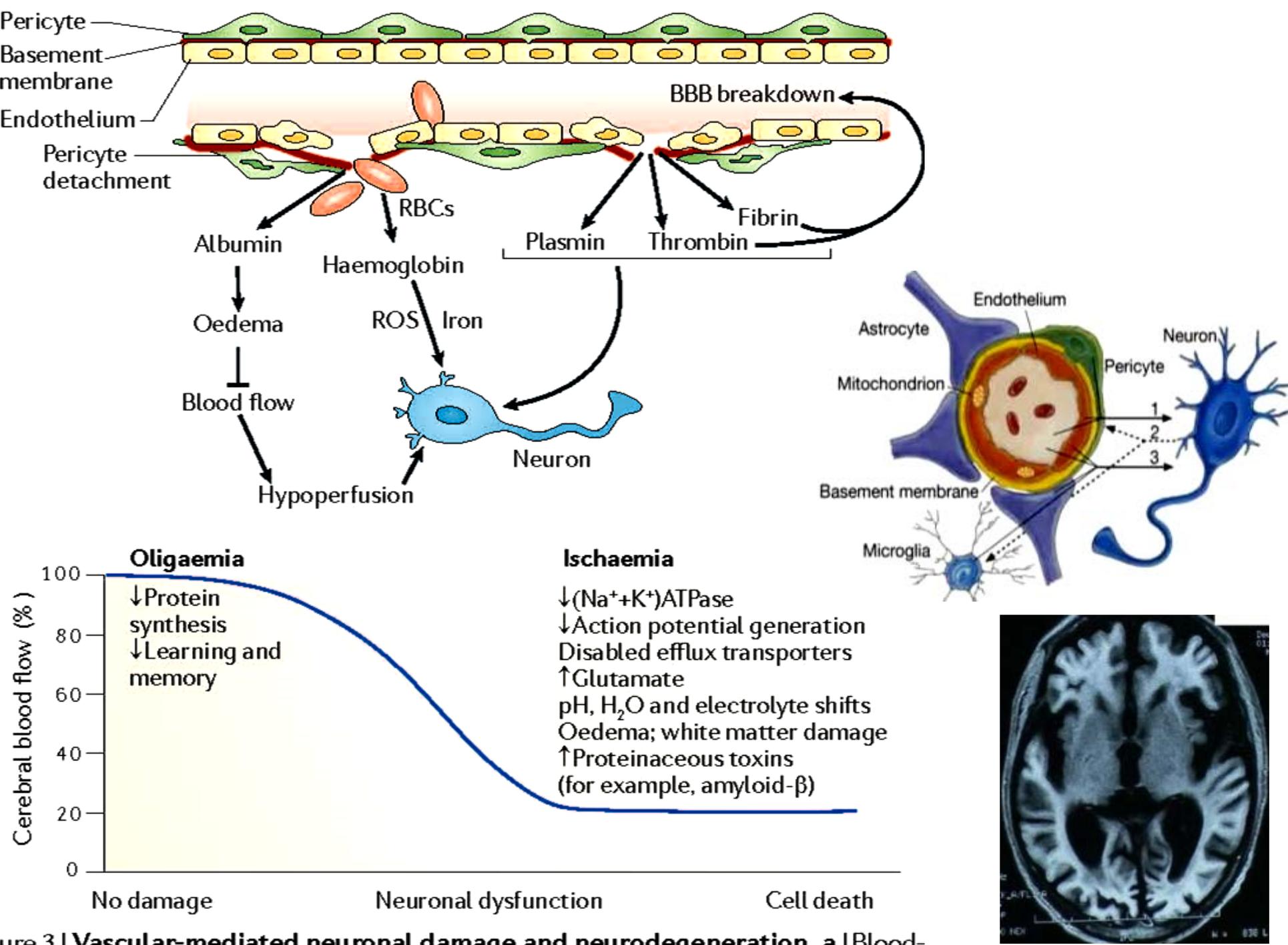
Mogi 2011

130 000 patients VIH+

Prix d'une IRM : 285 €

= 37 millions €

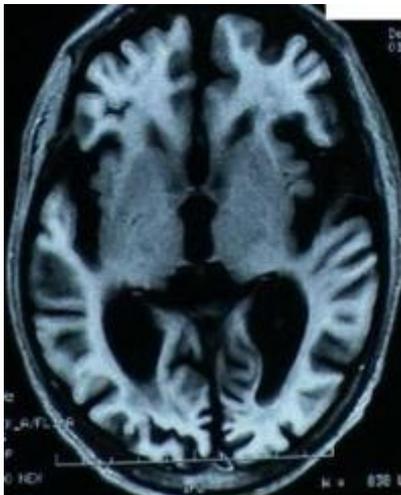






Maladie des petites artères : Problème de temps d'analyse

Mogi 2011



Pour ces études, il faut connaître,

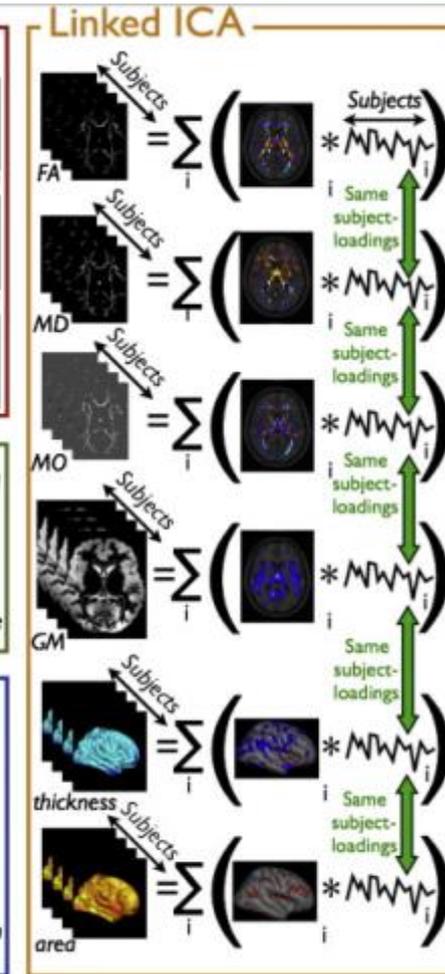
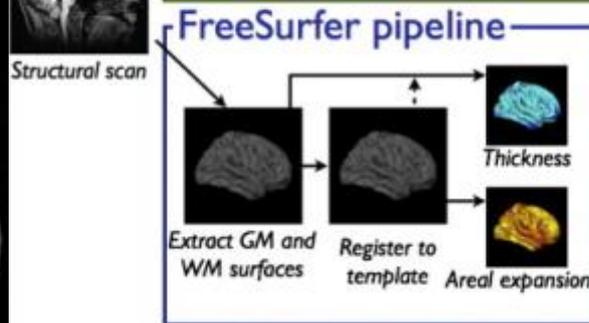
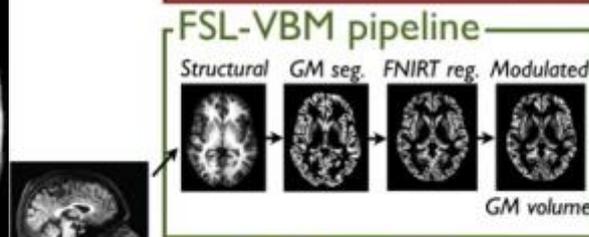
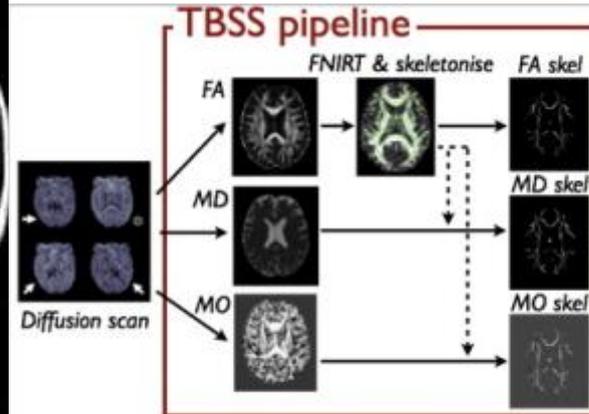
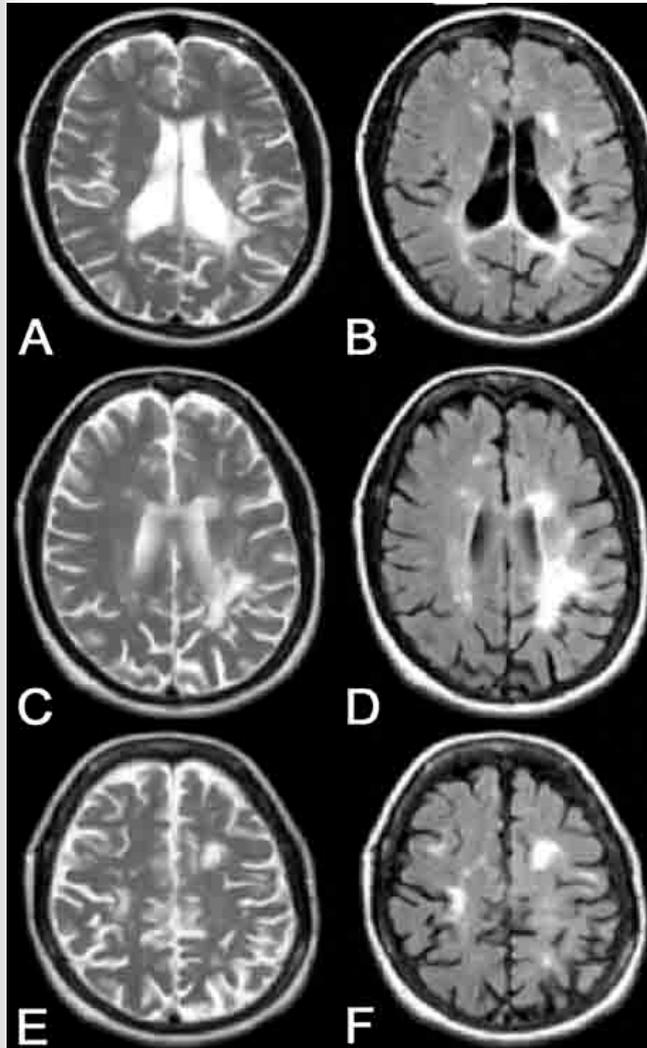
le nombre et le volume des lésions :

- de la substance blanche
- des microsaignements
- des infarctus méconnus

les volumes cérébraux :

- du liquide cérébro-spinal
- de la substance blanche
- de la substance grise

Maladie des petites artères : Problème de temps d'analyse





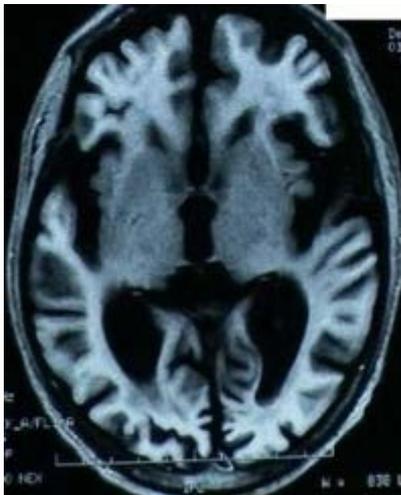
Maladie des petites artères :

Problème de temps d'analyse

Mogi 2011



Stroke
WMLs
SBI
Microhemorrhages



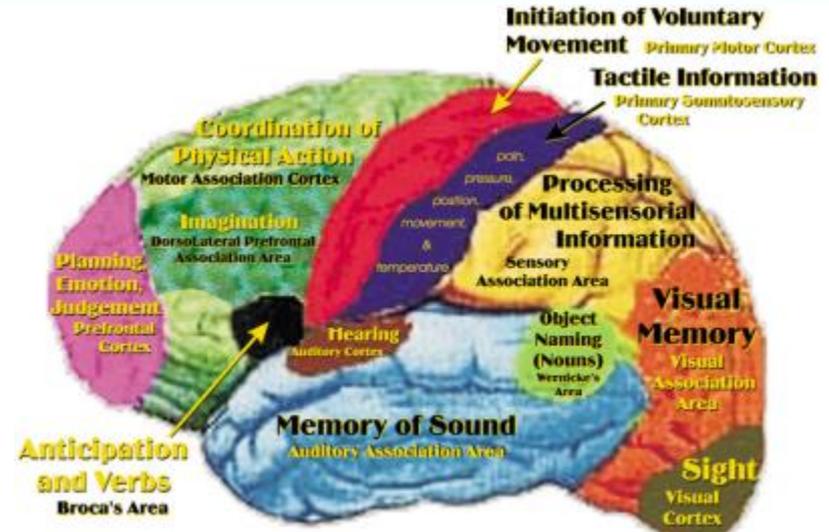
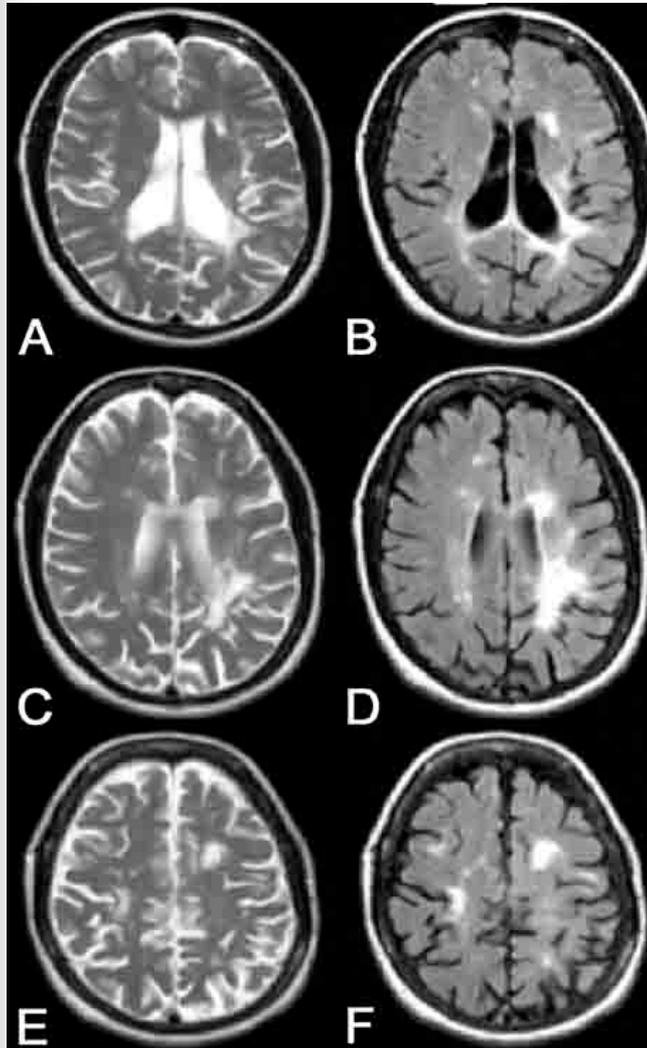
Pour ces études, il faut connaître :
le nombre et le volume des lésions
les volumes cérébraux

- = 2 heures de temps d'analyse / IRM
- = logiciels dédiés utilisés en neurosciences
- = PC, serveur, etc...
- = Analyses statistiques complexes

➤ Ingénieur ou doctorant

Maladie des petites artères :

Problème de corrélation structure / fonction

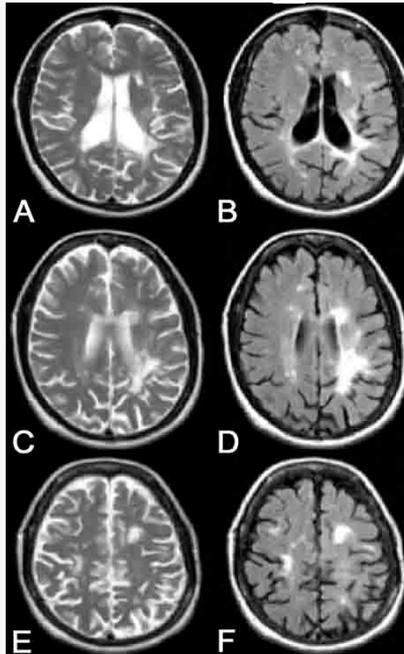
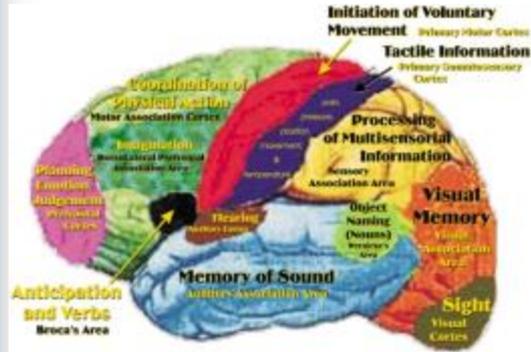


Retentissement de ces lésions sur :

- Mémoire ?
- Fonctions cognitives ?
- Motricité ?
- Sensorialité ?
- Humeur ?

Maladie des petites artères :

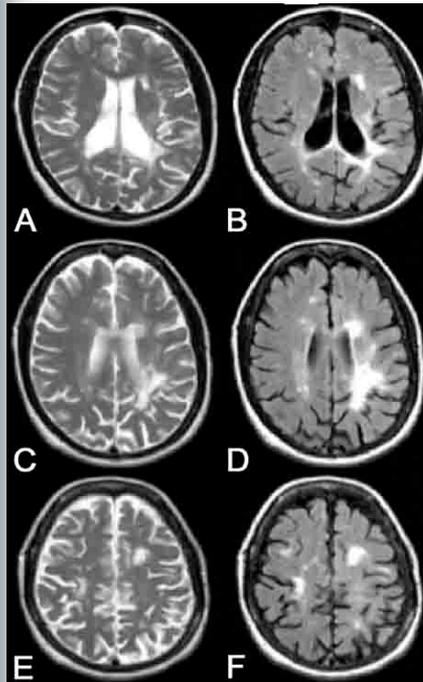
Problème de corrélation structure / fonction



Retentissement de ces lésions sur :

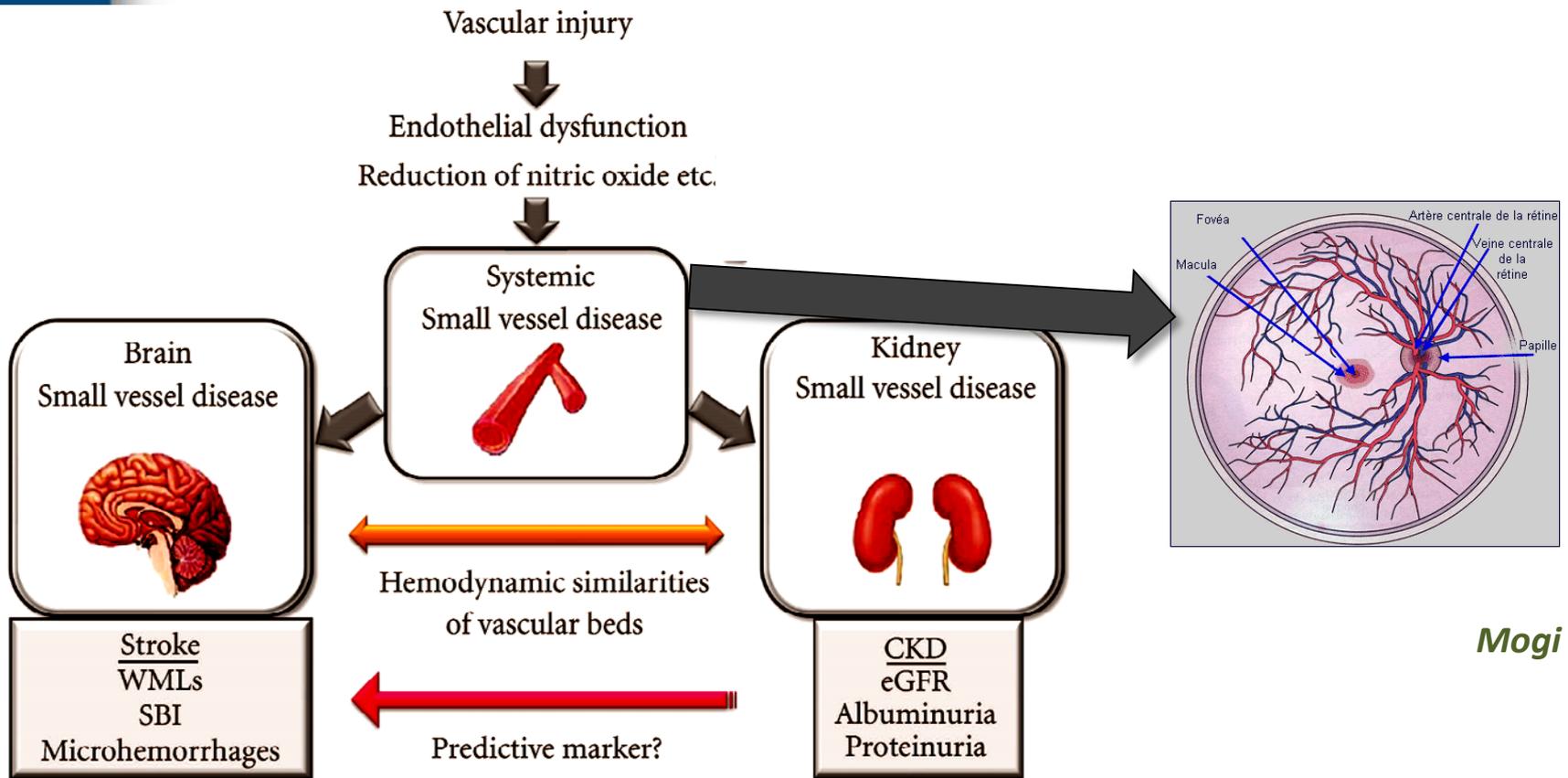
- Mémoire ?
 - Tests de la mémoire
- Fonctions cognitives ?
 - Tests cognitifs
- Motricité ?
 - Tests de la motricité
- Sensorialité ?
 - Tests de la sensorialité
- Humeur ?
 - Tests de l'humeur

= des journées de tests...



- ✓ Accès à l'IRM
- ✓ Temps d'examen long
- ✓ Cher
- ✓ Beaucoup de données à analyser (3D)
- ✓ Moyens informatiques (matériels et logiciels)
- ✓ Implications des neuroscientifiques
- ✓ Difficultés à corréler structure et fonction

Micro-vascularisation rétinienne et cerveau :



Mogi 2011



Maladie des petites artères : IRM cérébrale versus fond d'œil

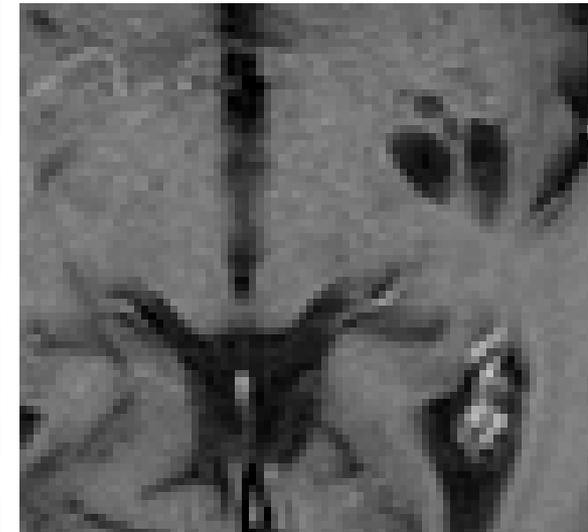
Microbleeds



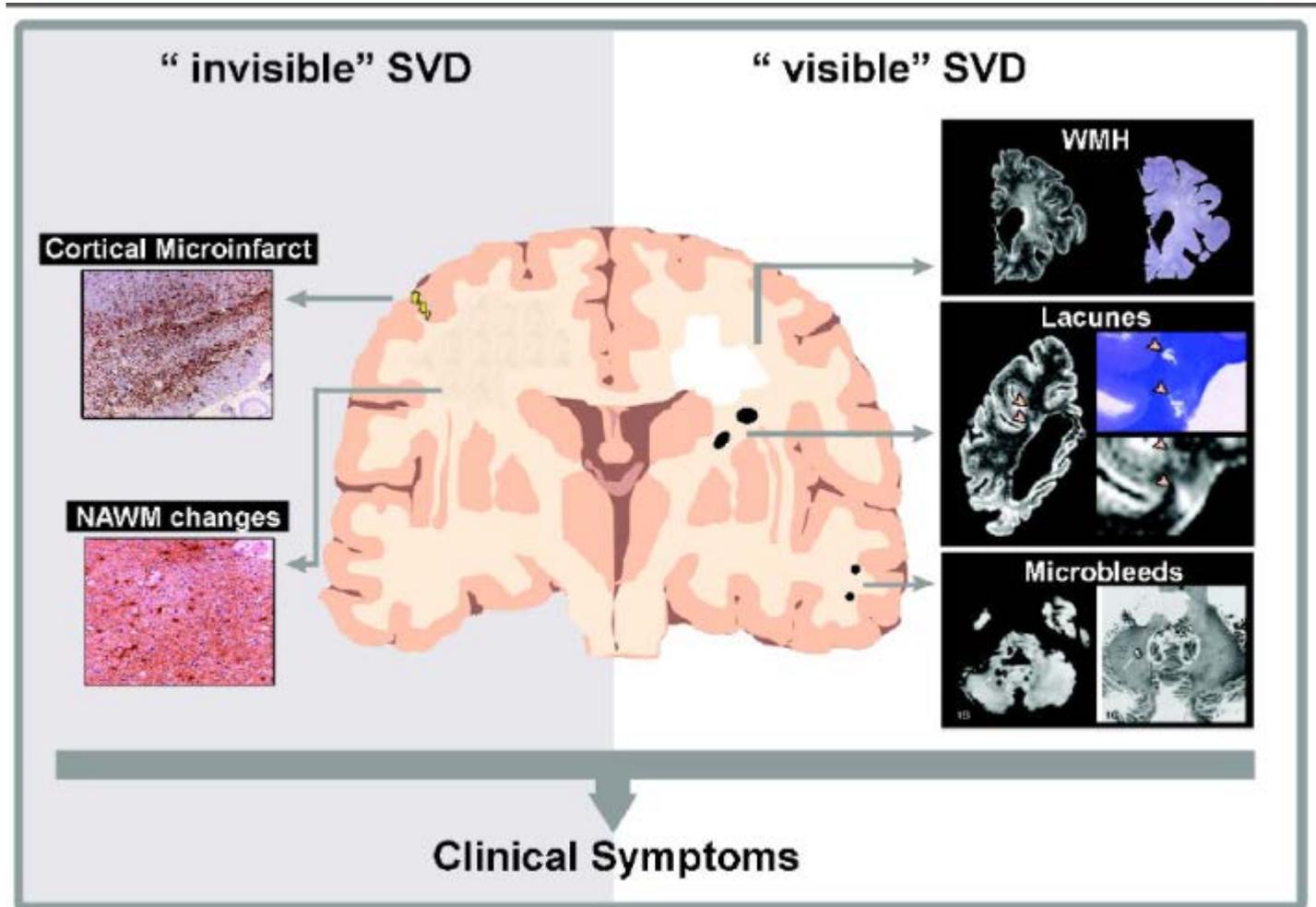
**Hypersignaux de la
substance blanche**



**Infarctus
lacunaire**



Maladie des petites artères : IRM cérébrale versus fond d'œil



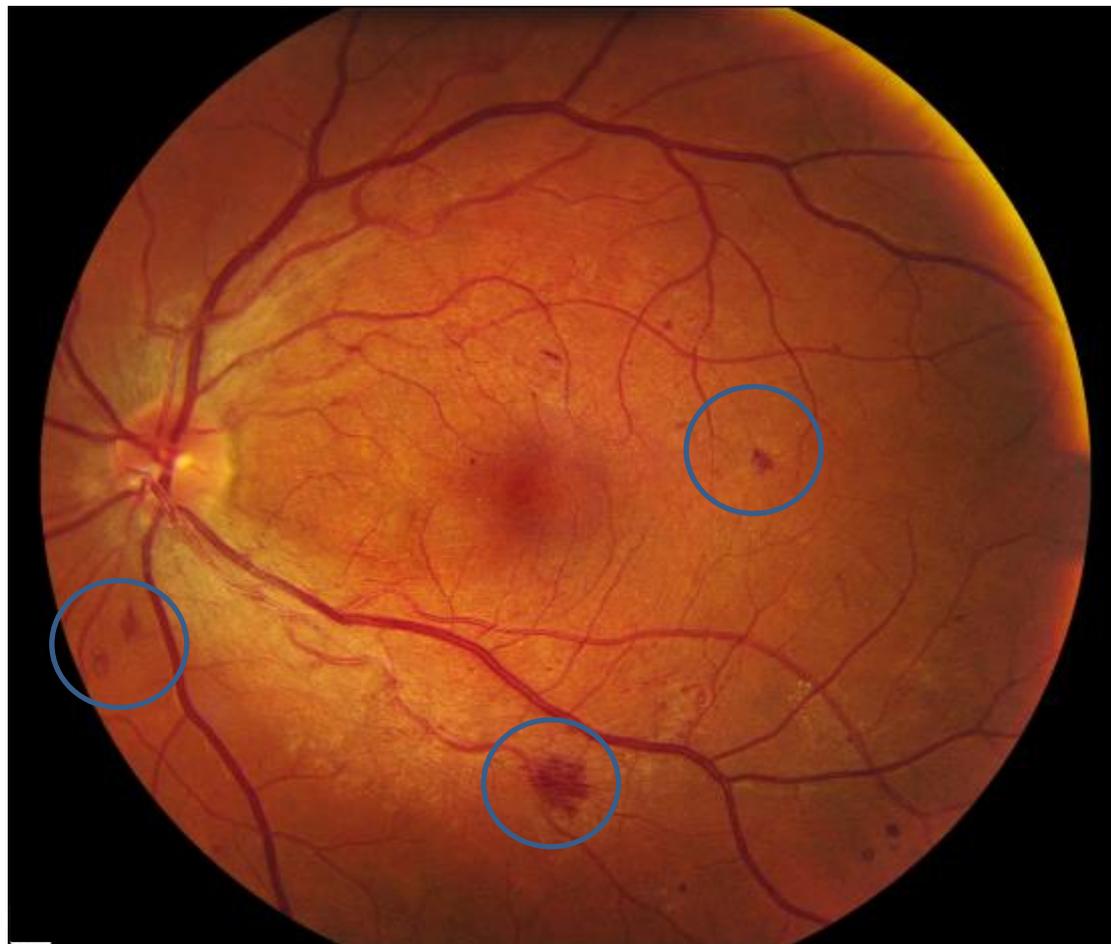
Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations.

Gouw AA et al. JNNP 2011



Maladie des petites artères : IRM cérébrale versus fond d'œil

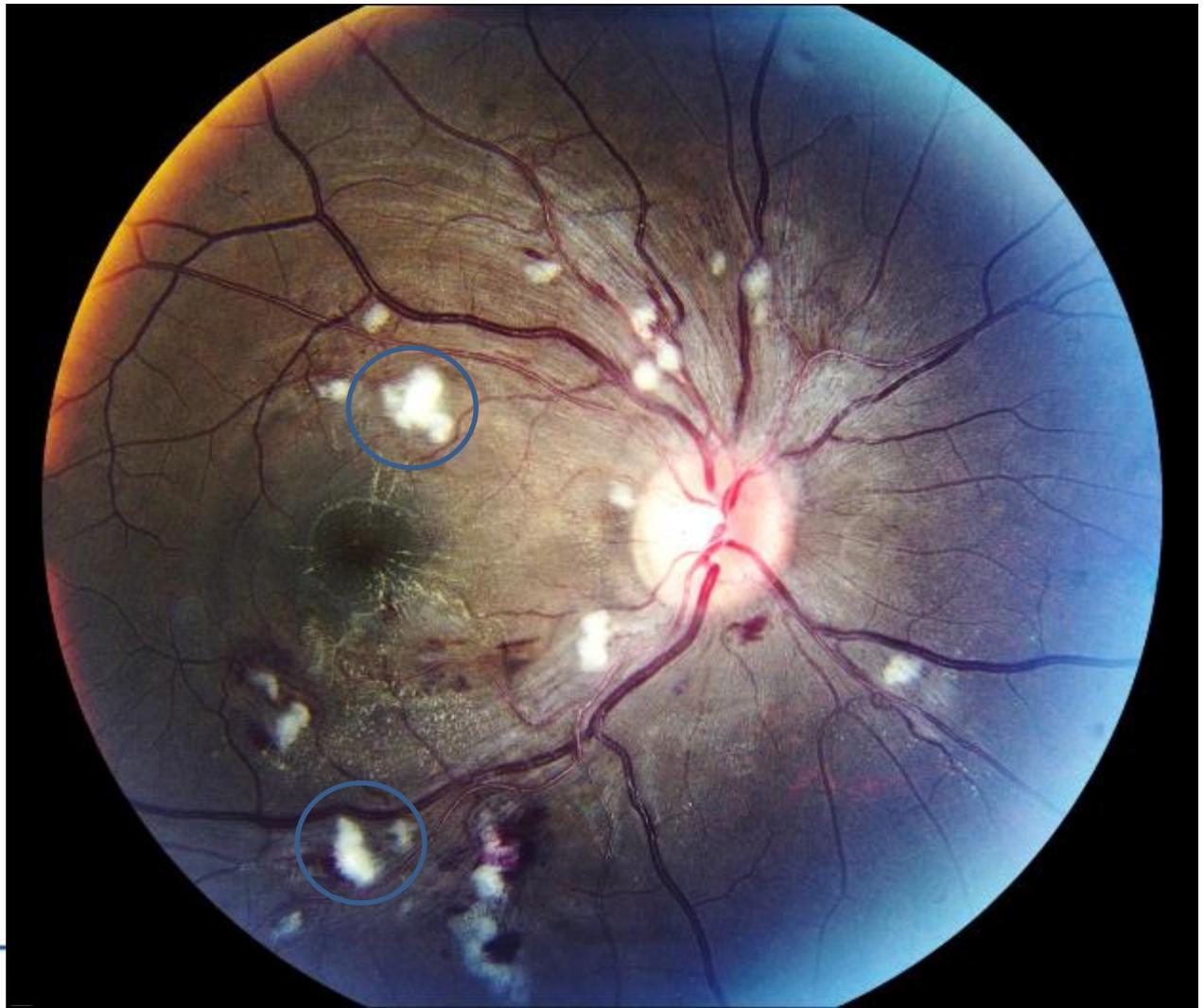
Hémorragies





Maladie des petites artères : IRM cérébrale versus fond d'œil

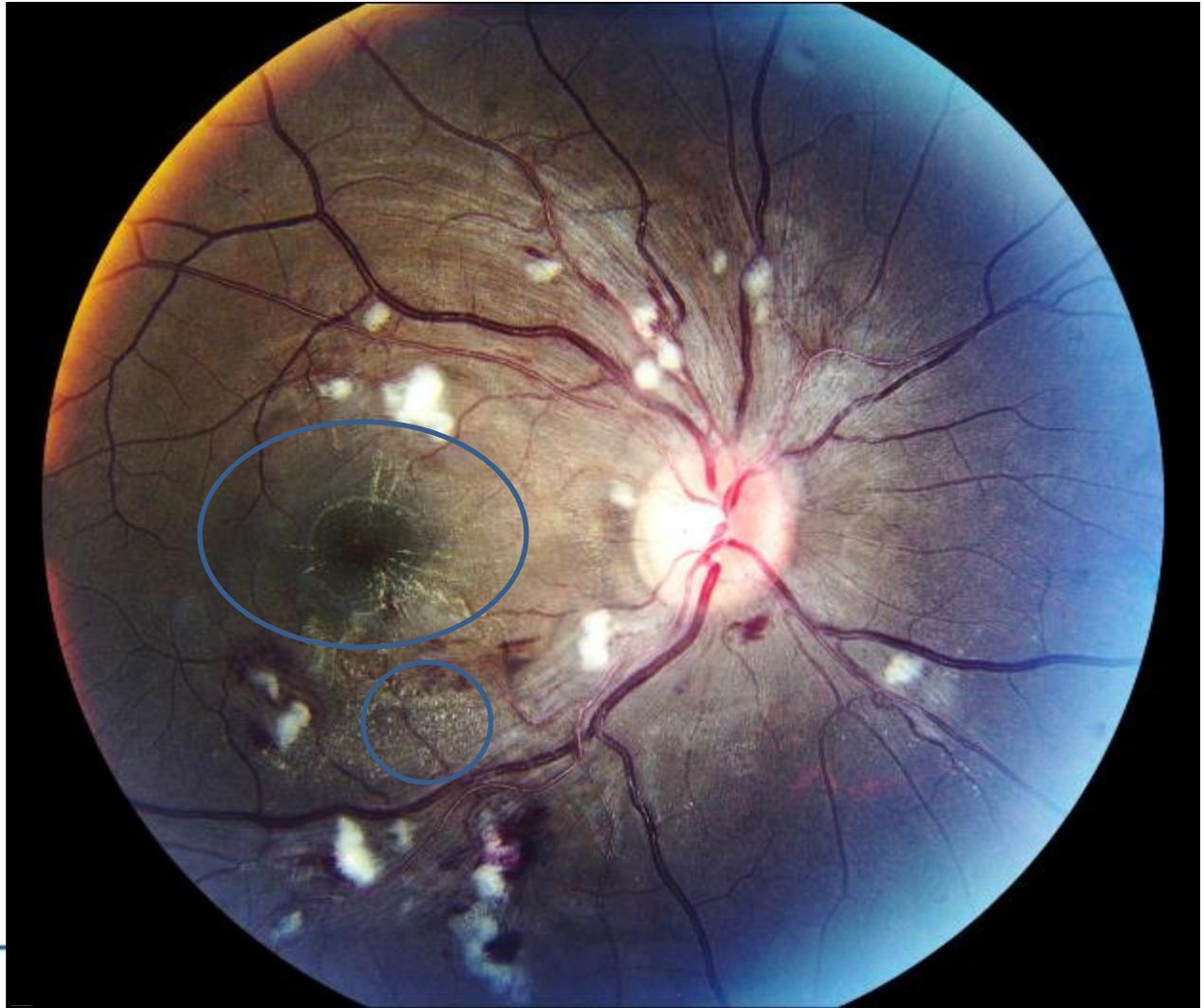
Nodules cotonneux \approx ischémie et perte axonale





Maladie des petites artères : IRM cérébrale versus fond d'œil

Exsudats secs \approx rupture de la barrière hémato-encéphalique





Maladie des petites artères : IRM cérébrale versus fond d'œil

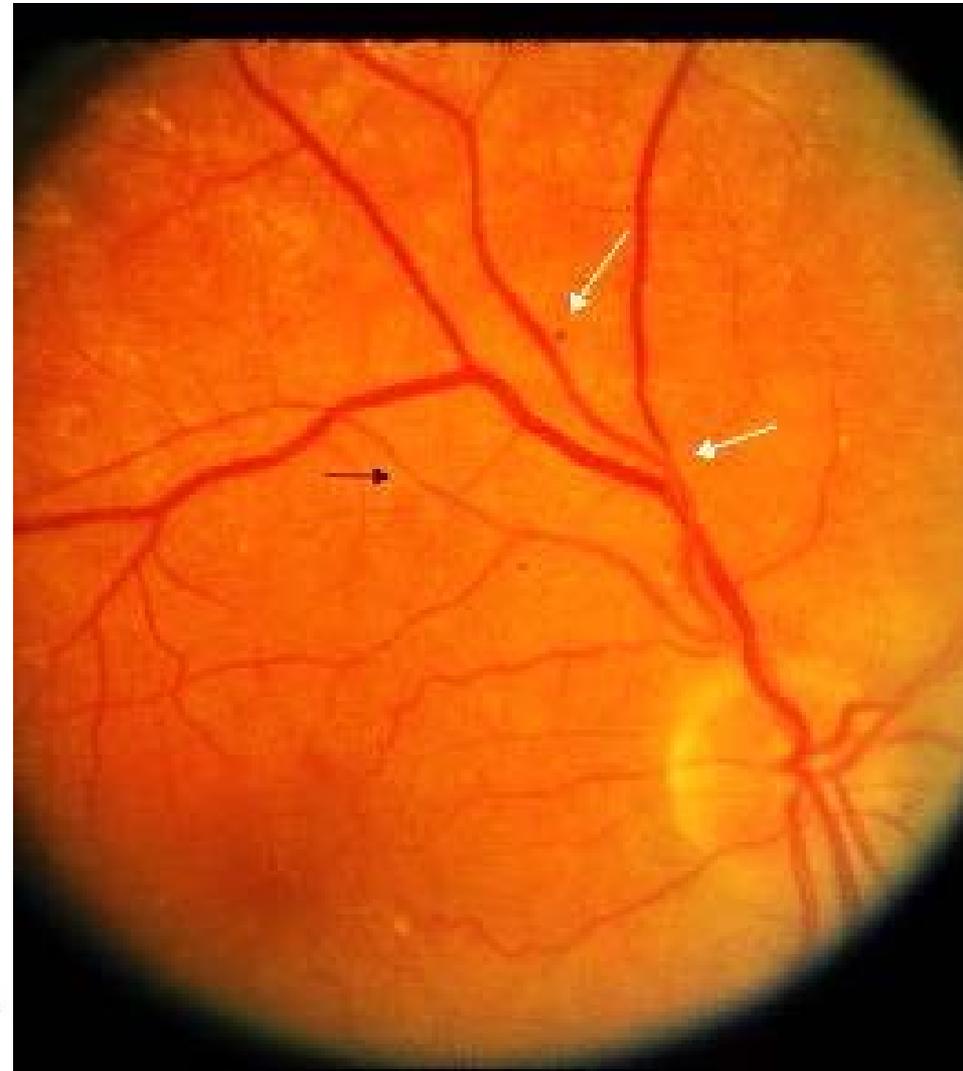
Modifications de calibre des artérioles



Maladie des petites artères : IRM cérébrale versus fond d'œil

Modifications vasculaires :

- Rétrécissement artériel
- Micro-anévrismes
- Croisement A/V



Is brain health in the eye of the beholder ?

Gottesman, Neurology 2012

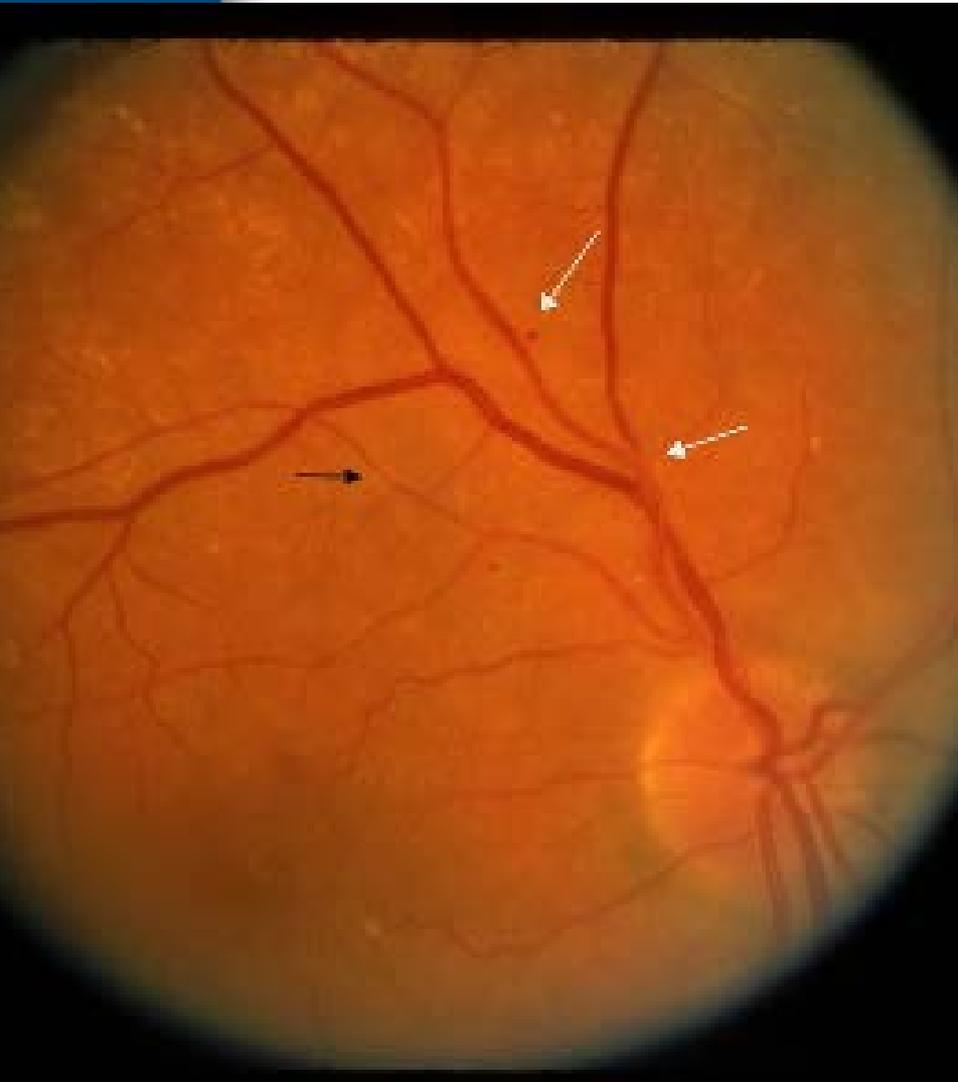


Table 1 | Associations of classical retinal microvascular signs with complications in the cerebral and systemic/peripheral vascular bed from selected population-based studies: ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), BDES (Beaver Dam Eye Study), BMES (Blue Mountains Eye Study), CHS (Cardiovascular Health Study)

Retinal microvascular signs	Cerebrovascular Complications	Vascular complications Systemic/peripheral
Microaneurysms	Carotid artery disease	
Cotton wool spots	Incident clinical stroke Subclinical artery disease Cognitive impairment	Renal dysfunction Cardiovascular mortality
Arteriovenous nicking	Incident clinical stroke Subclinical cerebral disease	Renal dysfunction
Generalized arteriolar narrowing	Carotid atherosclerosis Incident clinical stroke	Incident heart disease Cardiovascular mortality



Microvascularisation rétinienne

Marqueur pré-clinique

- 👁 Maladie des petits vaisseaux
- 👁 Dysfonction endothéliale

Marqueur pré-diagnostique

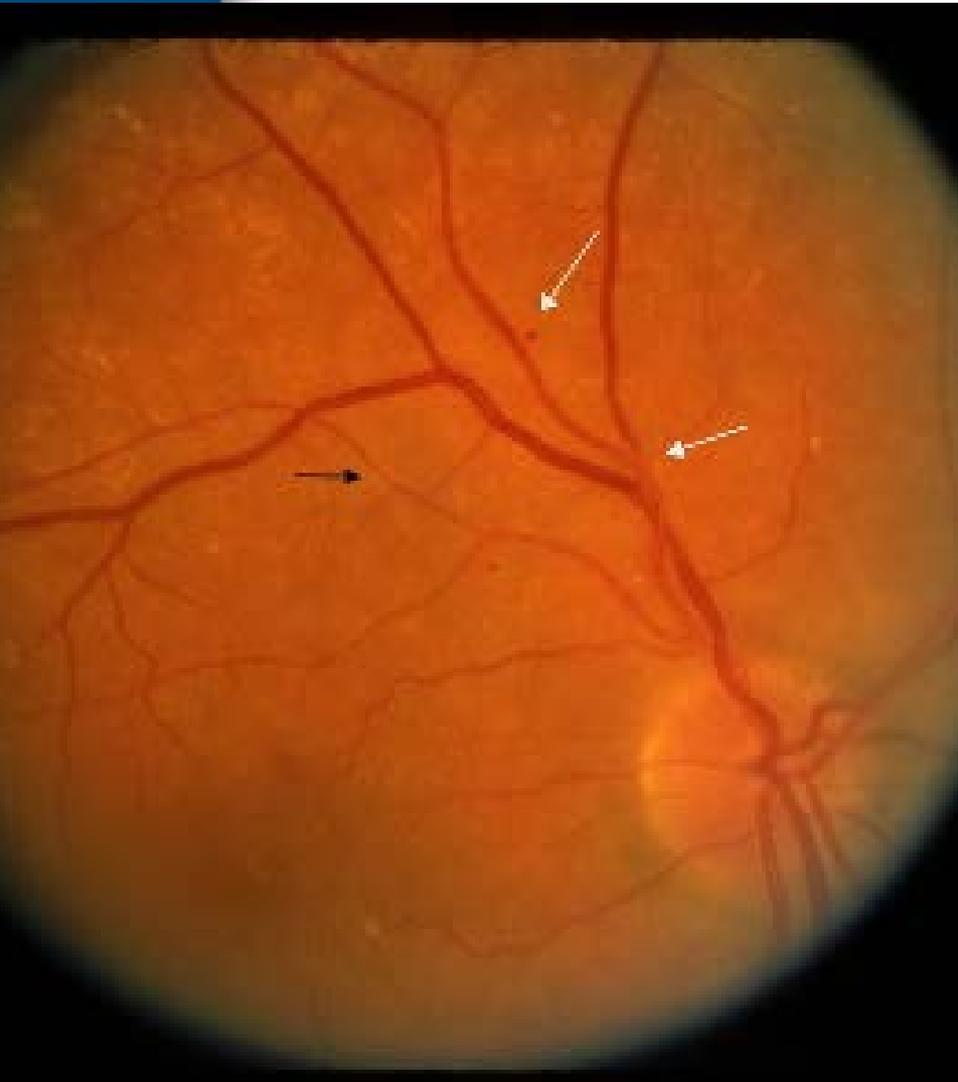
- 👁 HTA, Diabète, événements cardio-vasculaires, lacunes, atrophie cérébrale, insuffisance rénale

Informations pronostiques

- 👁 Risque de handicap fonctionnel
- 👁 Troubles cognitifs
- 👁 Événements cérébro-cardio-vasculaires



Is brain health in the eye of the beholder ? Gottesman, Neurology 2012



➤ **Nouveau problème :**

**comment d'obtenir des
RDV chez l'OPH ?**

pénurie d'OPH

secteur II

etc....



Imagerie du fond d'œil

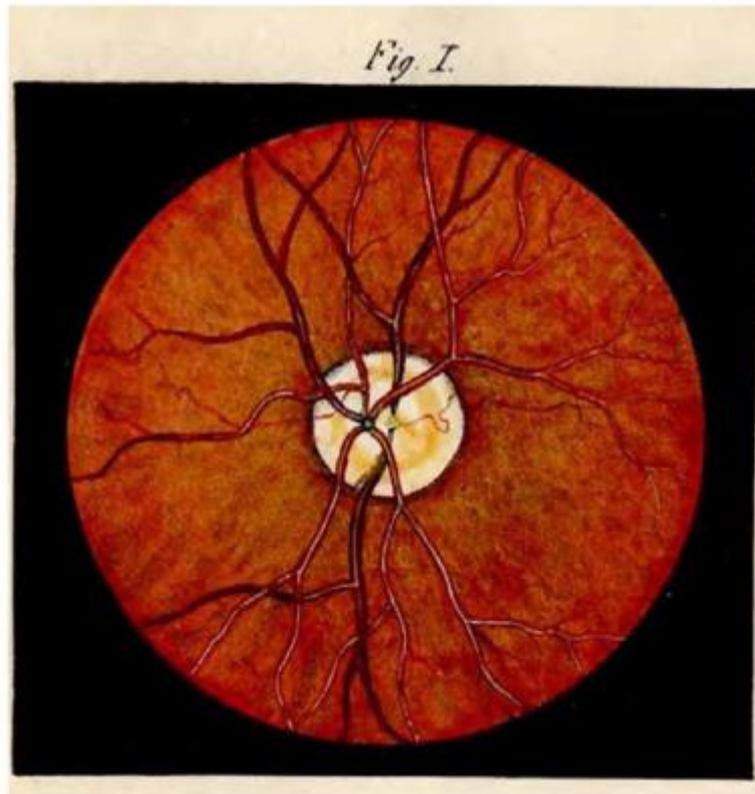
👁️ von Helmholtz 1851





Imagerie du fond d'œil

👁️ Van Tricht 1853



Imagerie du fond d'œil sans ophtalmo : le rétinographe non mydriatique (RNM)



Aussi bien qu'un pro !!!



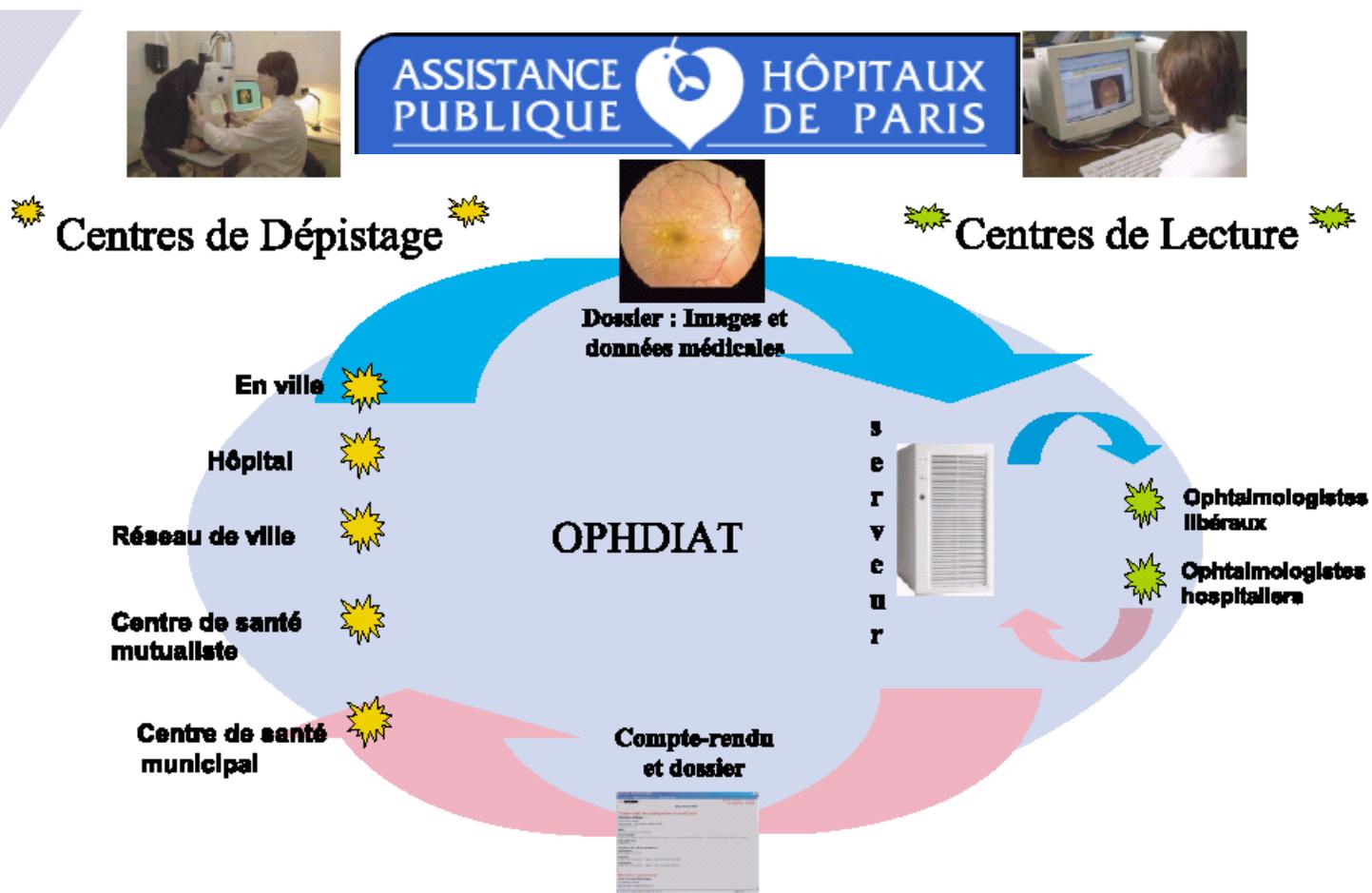
Photographe professionnel expérimenté dans une pièce sombre après dilatation pupillaire avec angiographe



Une infirmière après 10 minutes de formation dans une pièce lumineuse et sans dilatation, avec un RNM

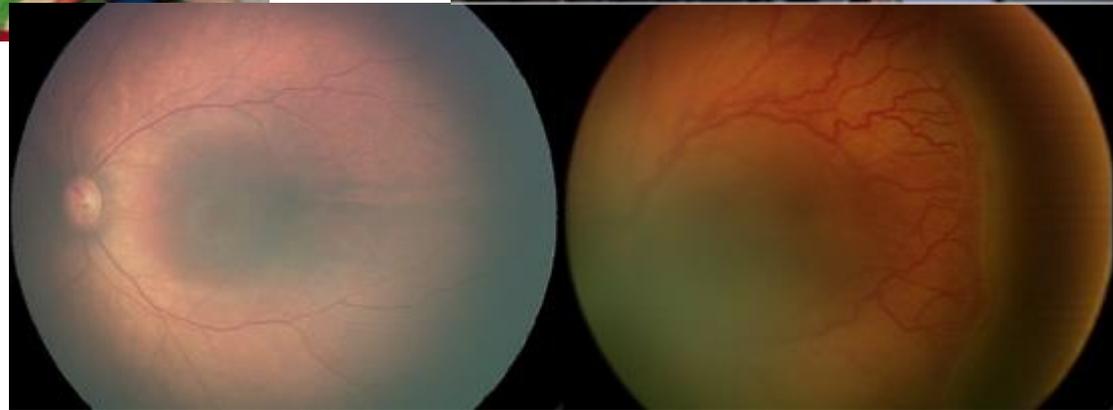
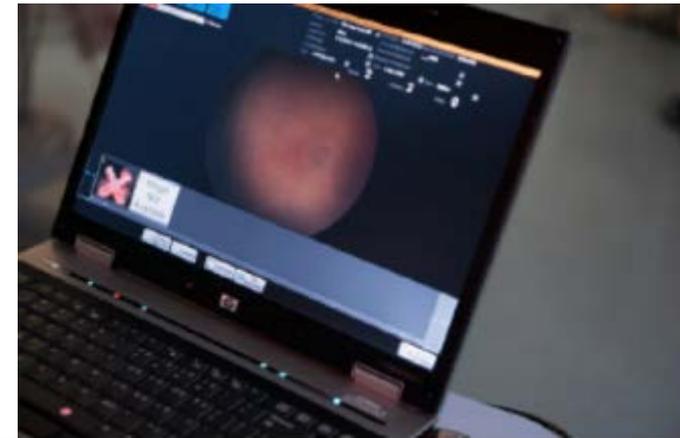
RNM et télémédecine :

Exemple du diabète



L'ophtalmologie à l'ère de la télémedecine

Dépistage de la rétinopathie des prématurés



(Photos: Katherine C. Cohen)

<http://vectorblog.org/2013/02/telemedicine-brings-expert-blindness-screenings-to-preemies/>

Nonmydriatic Ocular Fundus Photography in the Emergency Department

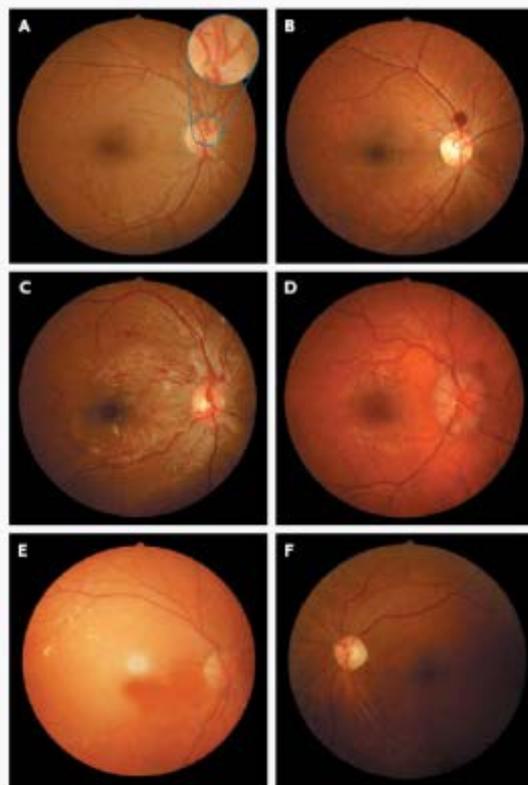
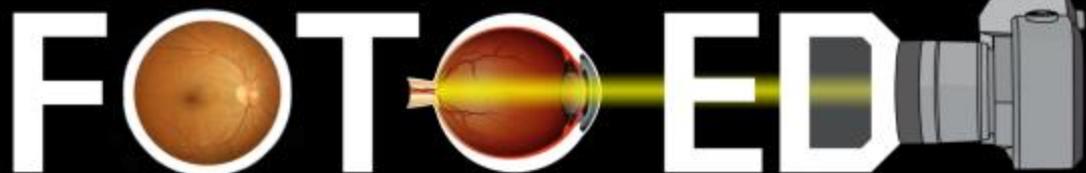


Figure 1. Photographs of the Fundus Obtained by Nurse Practitioners in the Emergency Department with a Nonmydriatic Camera.

Panel A, which shows a normal posterior pole, is an example of the normal field of view in nonmydriatic fundus photography, which includes the optic nerve, macula, and major retinal vessels. The inset shows the single field of view typical of the most commonly used conventional direct ophthalmoscopes, which reveals only part of the optic-nerve head and requires active exploration of the fundus by the examiner. Panel B shows an intraocular hemorrhage and Panel C grade IV hypertensive retinopathy, with optic-nerve edema, arterial attenuation, and retinal hemorrhages. Panel D shows optic-nerve edema from intracranial hypertension, Panel E acute retinal ischemia from central retinal-artery occlusion, and Panel F optic-nerve pallor. The black backgrounds of the original images were cropped, and the brightness and contrast were adjusted.

Beau B. Bruce, M.D.
Cédric Lamirel, M.D.
David W. Wright, M.D.
Antoinette Ward, N.P.
Katherine L. Heilpern, M.D.
Valérie Biousse, M.D.
Nancy J. Newman, M.D.

Emory University
Atlanta, GA
ophtrjn@emory.edu



Fundus photography vs. Ophthalmoscopy Trial Outcomes in the Emergency Department

L'ophtalmologie à l'ère de la télé-médecine



ED: I have this patient with BP of 180/124 and headaches. Normal examination and normal CT scan of head. I have obtained fundus photos, they do not look normal. They should be on your iPhone.

NJN: Oh, yes, It's a grade IV hypertensive retinopathy.

ED: OK , I will admit him.

NJN: Yes, sounds good.



Le RNM : instrument de télémédecine dans le dépistage de la MPAC ?



- Utilisable là où sont les patients
- Délégation à des non-médecins
- 2mn pour obtenir 2 clichés/œil
Installation comprise : 5 mn
- Remboursement : 19,34€
- Prix d'un RNM \approx 20 000€

Détection automatique des lésions

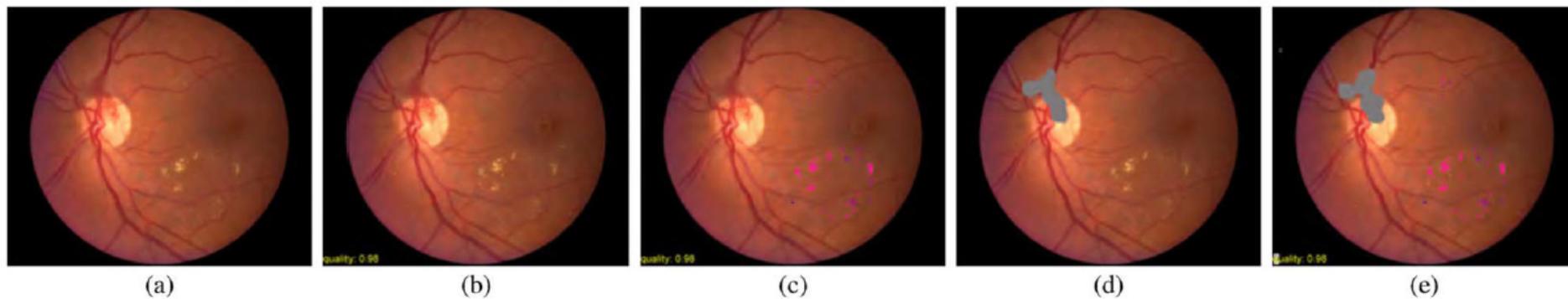
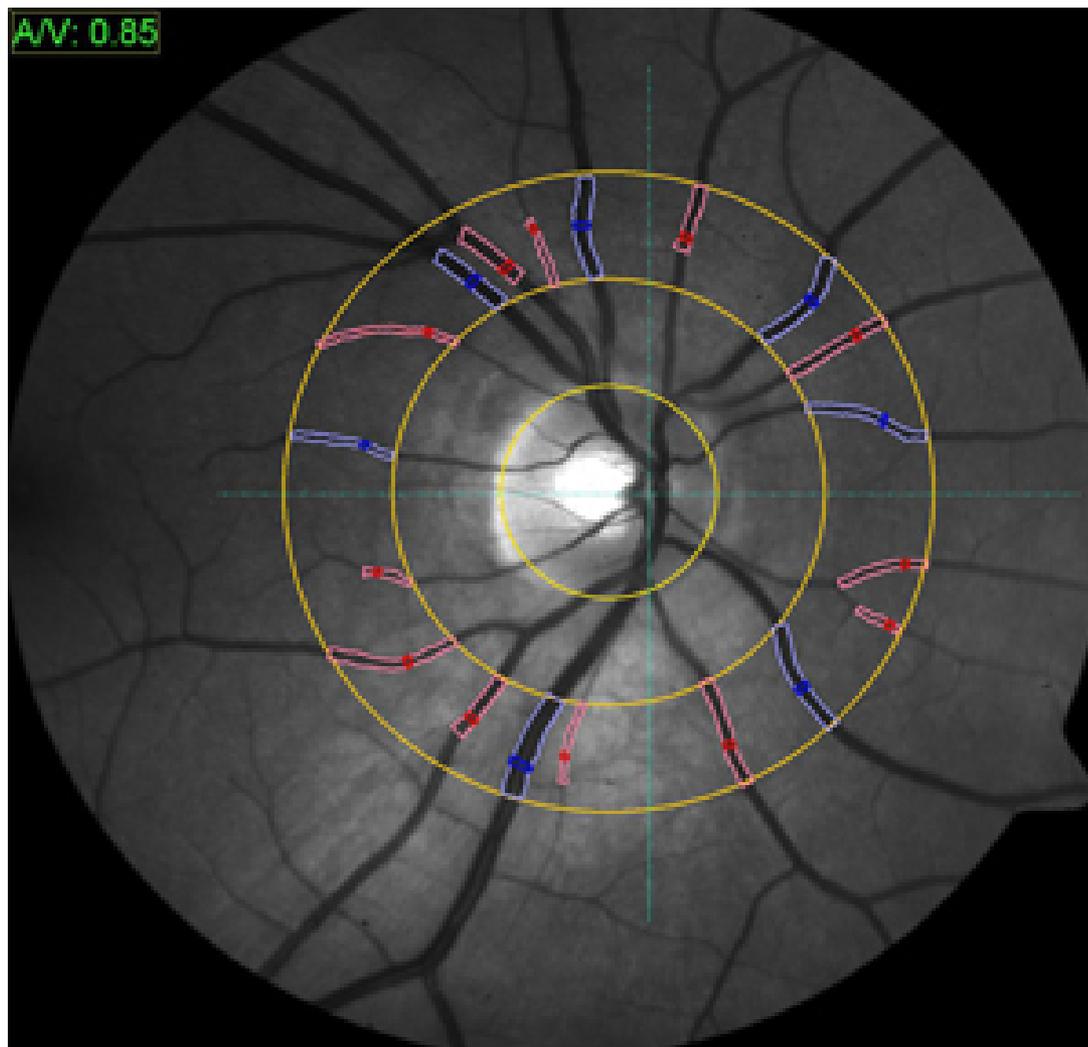


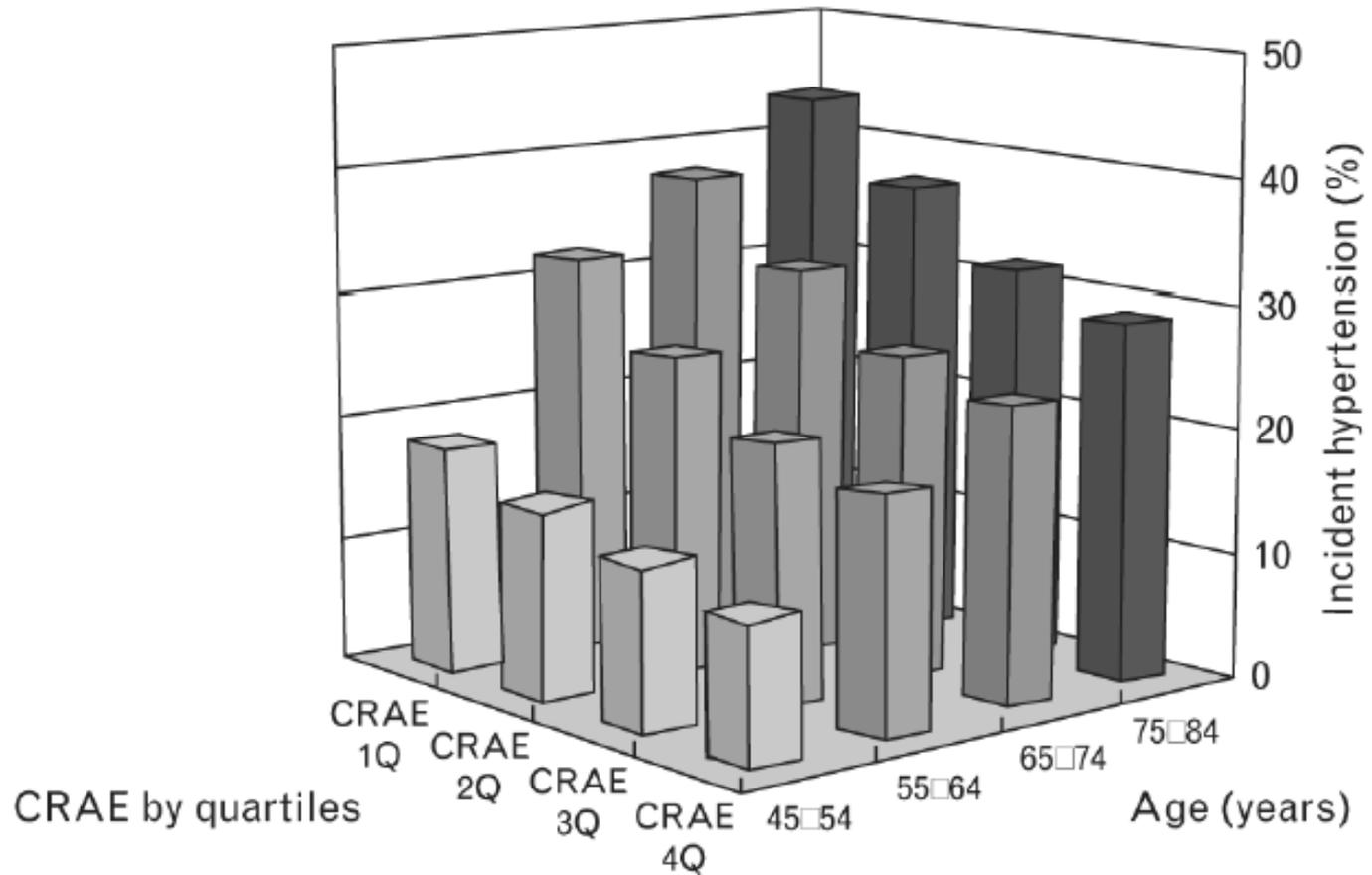
Fig. 6. Automated analysis of fundus photographs. (a) Fundus photograph showing several lesions typical of diabetic retinopathy. (b) Detection of red lesions (RL)—microaneurysms and hemorrhages. (c) Detection of bright lesions (BL)—lipoprotein exudates. (d) Detection of neovascularization (NVD) of the optic disc. (e) All automatically detected lesions shown.



Le RNM : mesure automatique du diamètre des vx rétiniens



Risque de développer une HTA en fonction du diamètre des artérioles mesurées au FO



Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic. Study of Atherosclerosis. Kawasaki et al. J Hypertens. 2009;27(12): 2386-93.

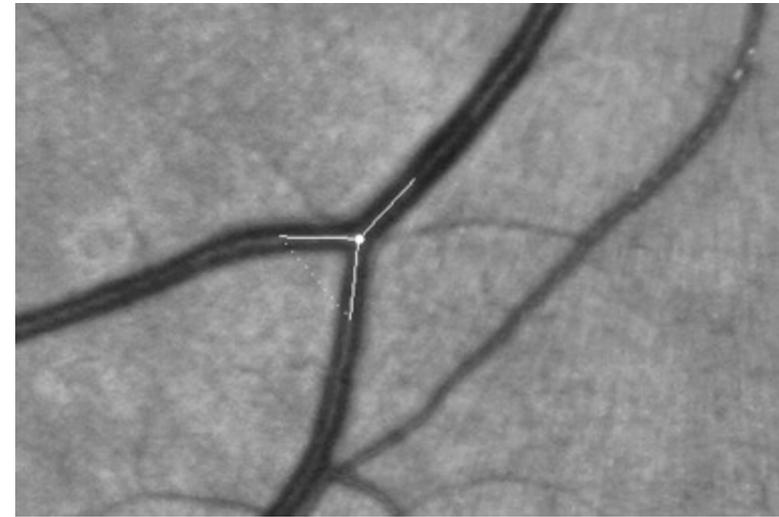
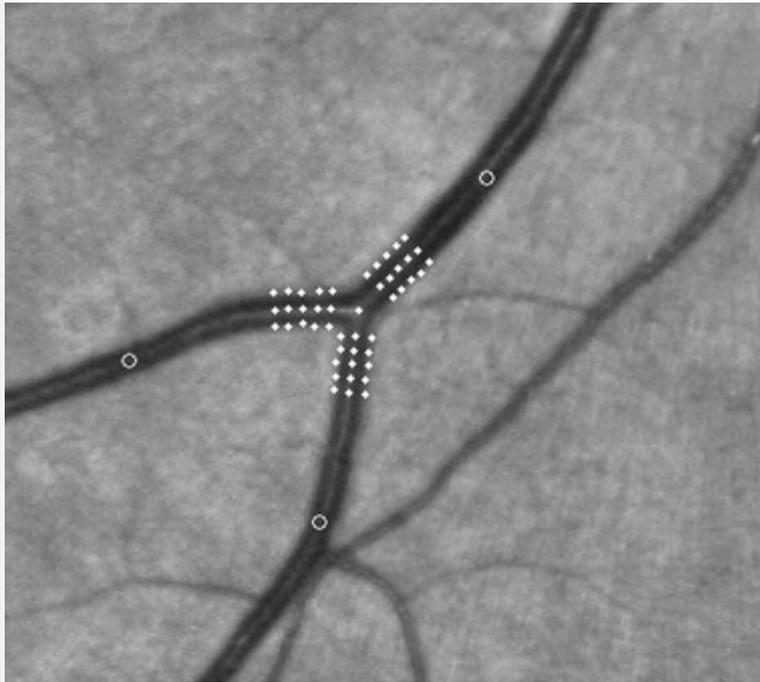
Prediction of Incident Stroke Events Based on Retinal Vessel Caliber: A Systematic Review and Individual-Participant Meta-Analysis

McGeechan K et al. Am J Epidemiol 2009

Study (Reference No.)	No. of Participants Included in the Stroke Meta-Analysis	No. of Stroke Events	Median Follow-up (IQR), years	Arteriolar Caliber, ^b μm	Venular Caliber, ^b μm	Age, years
ARIC (9)	9,083	226	9.0 (1.4)	162 (17)	192 (16)	60 (6)
AusDiab (44)	1,002	4	5.0 (0.1)	176 (24)	207 (23)	56 (13)
BDES (45)	3,047	138	12.1 (5.0)	202 (20)	229 (20)	59 (10)
BMES (19)	1,842	33	5.0 (0.7)	193 (20)	225 (20)	64 (8.5)
CHS (8)	1,285	102	5.8 (0.8)	165 (19)	189 (18)	79 (4)
Rotterdam (10)	4,539	442	12.0 (3.2)	182 (18)	219 (18)	67 (8)

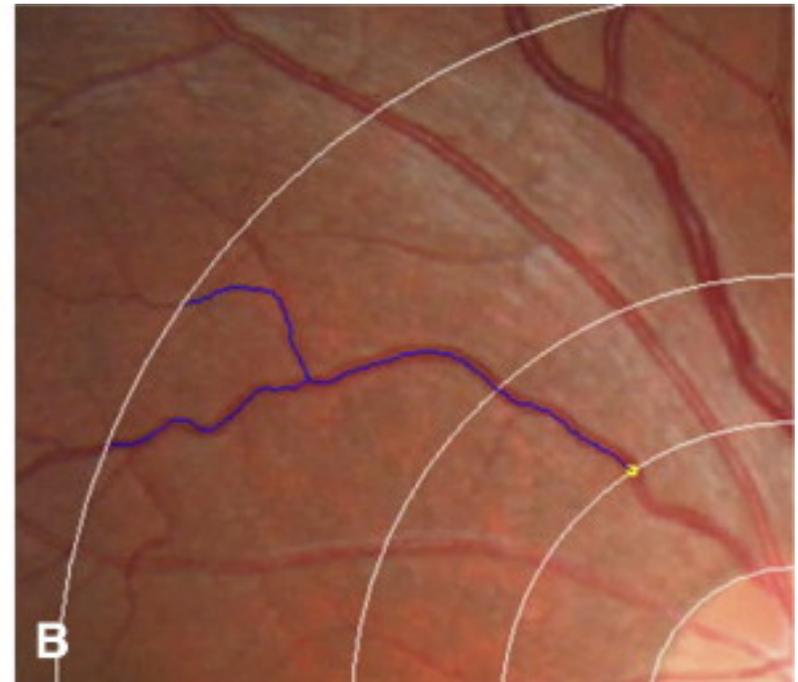
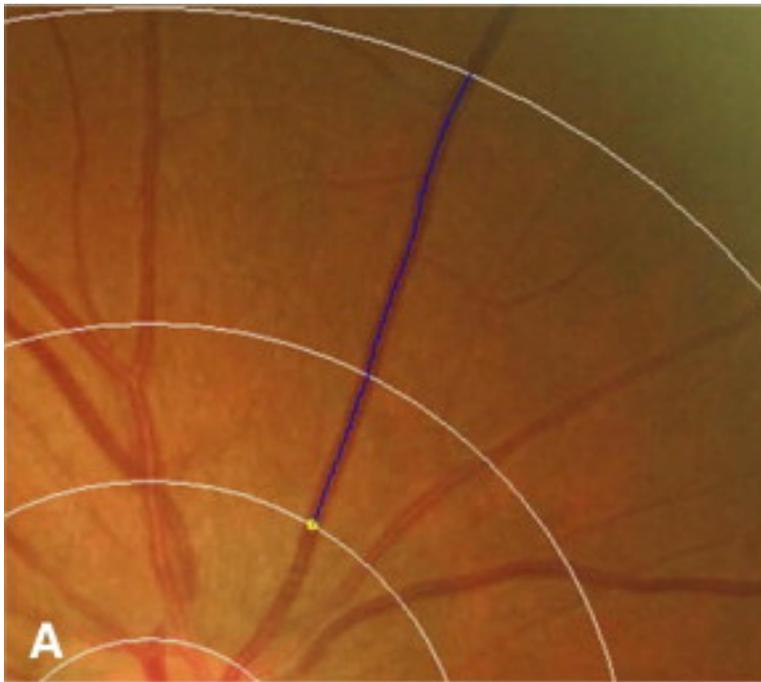
Study (Reference No.)	Systolic Blood Pressure, mm Hg	Serum Total Cholesterol, mmol/L	Serum HDL Cholesterol, mmol/L	Using Blood-pressure-lowering Medication		Current Smoker		Prevalent Coronary Heart Disease	
	Mean (Standard Deviation)			No.	%	No.	%	No.	%
ARIC (9)	123 (18)	5.4 (1.0)	1.4 (0.5)	2,389	26	1,617	18	700	8
AusDiab (44)	134 (19)	5.6 (1.0)	1.4 (0.4)	196	20	106	11	36	4
BDES (45)	130 (19)	6.0 (1.1)	1.4 (0.4)	905	30	635	21	158	5
BMES (19)	145 (20)	6.0 (1.0)	1.4 (0.4)	516	28	222	12	132	7
CHS (8)	131 (20)	5.3 (1.0)	1.4 (0.4)	681	53	84	6	169	13
Rotterdam (10)	138 (22)	6.6 (1.2)	1.4 (0.4)	1,256	28	1,051	23	564	12

Mesure automatique de l'arbre vasculaire

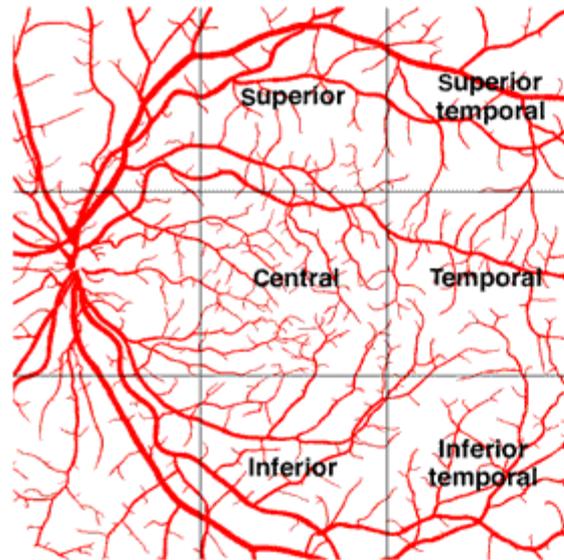


$$\text{Branching coefficient} = (D_1^2 + D_2^2) / D_0^2$$

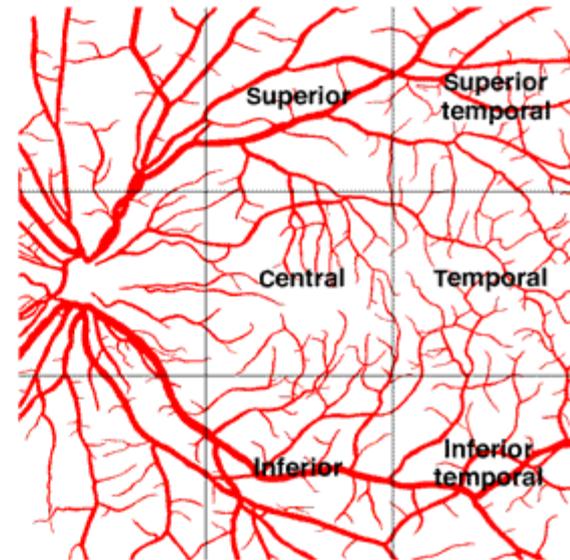
Mesure automatique de l'arbre vasculaire



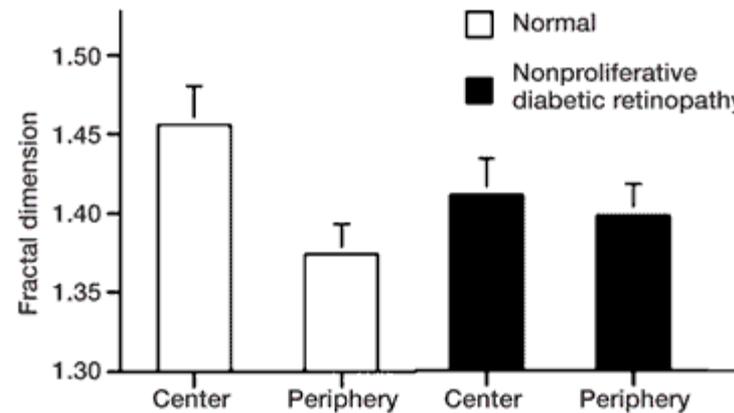
Mesure automatique de l'arbre vasculaire

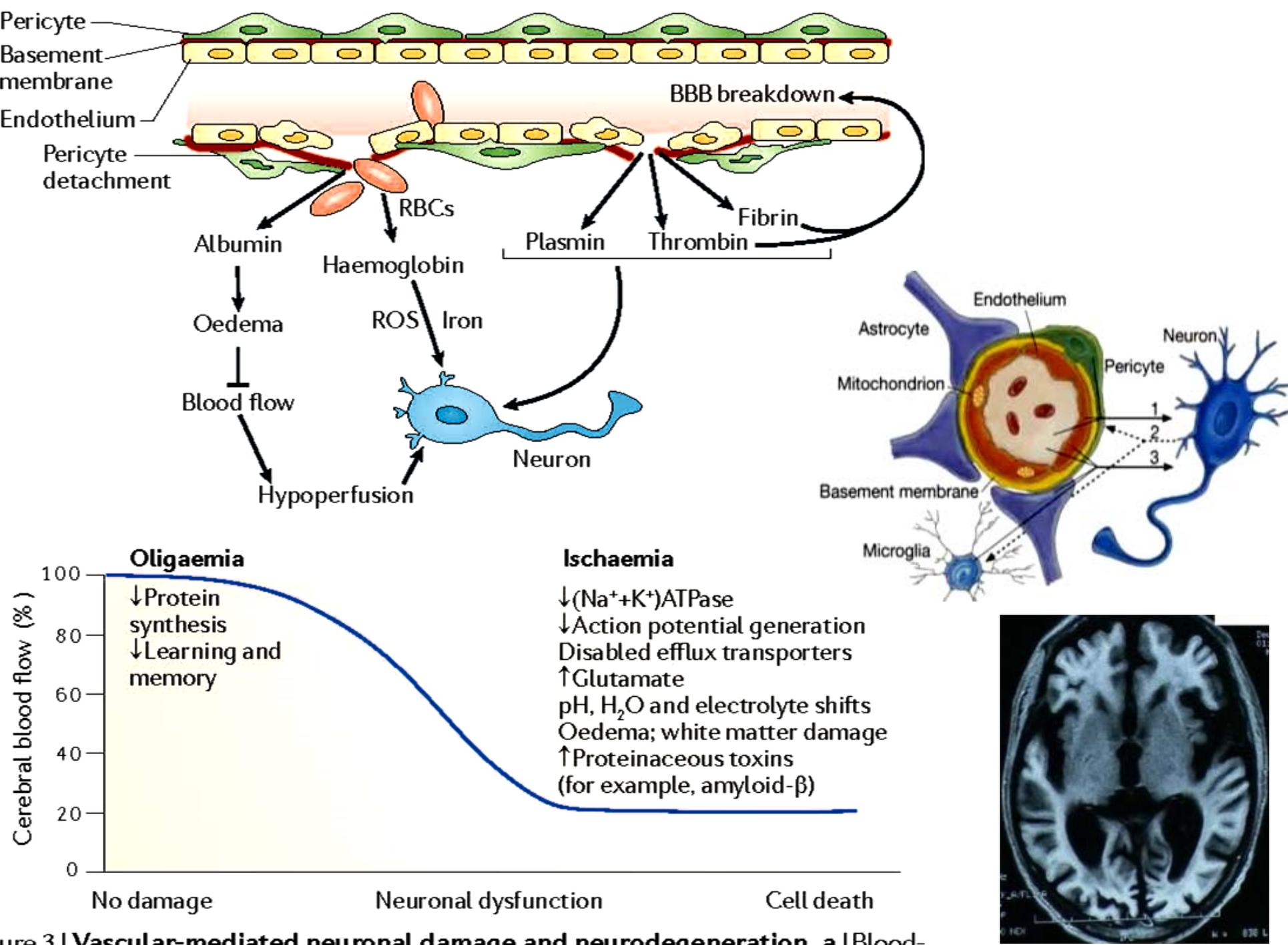


Normal retina



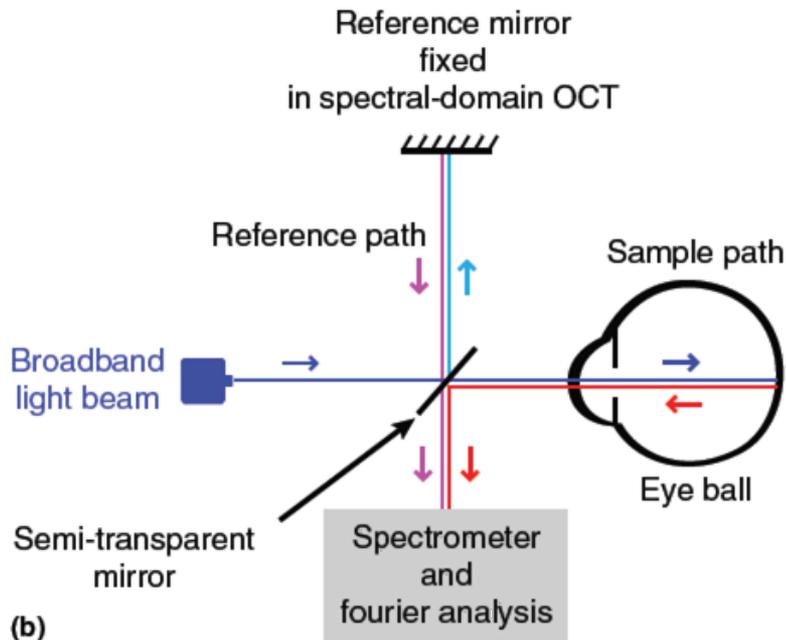
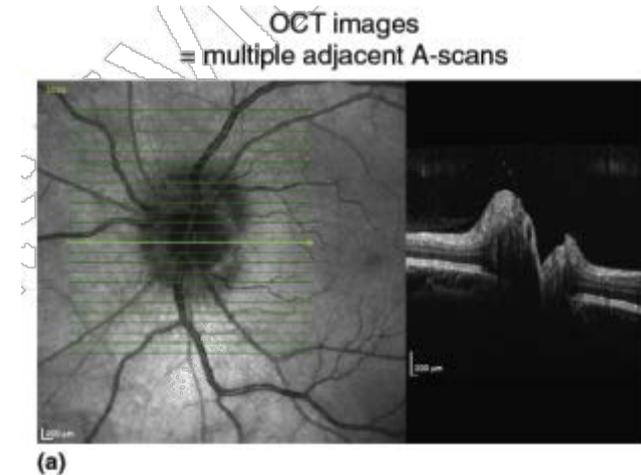
Retina with nonproliferative retinopathy



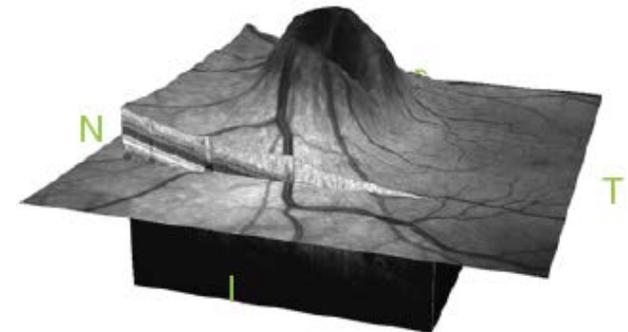


OCT = échographie optique pour mesurer la perte neuronale

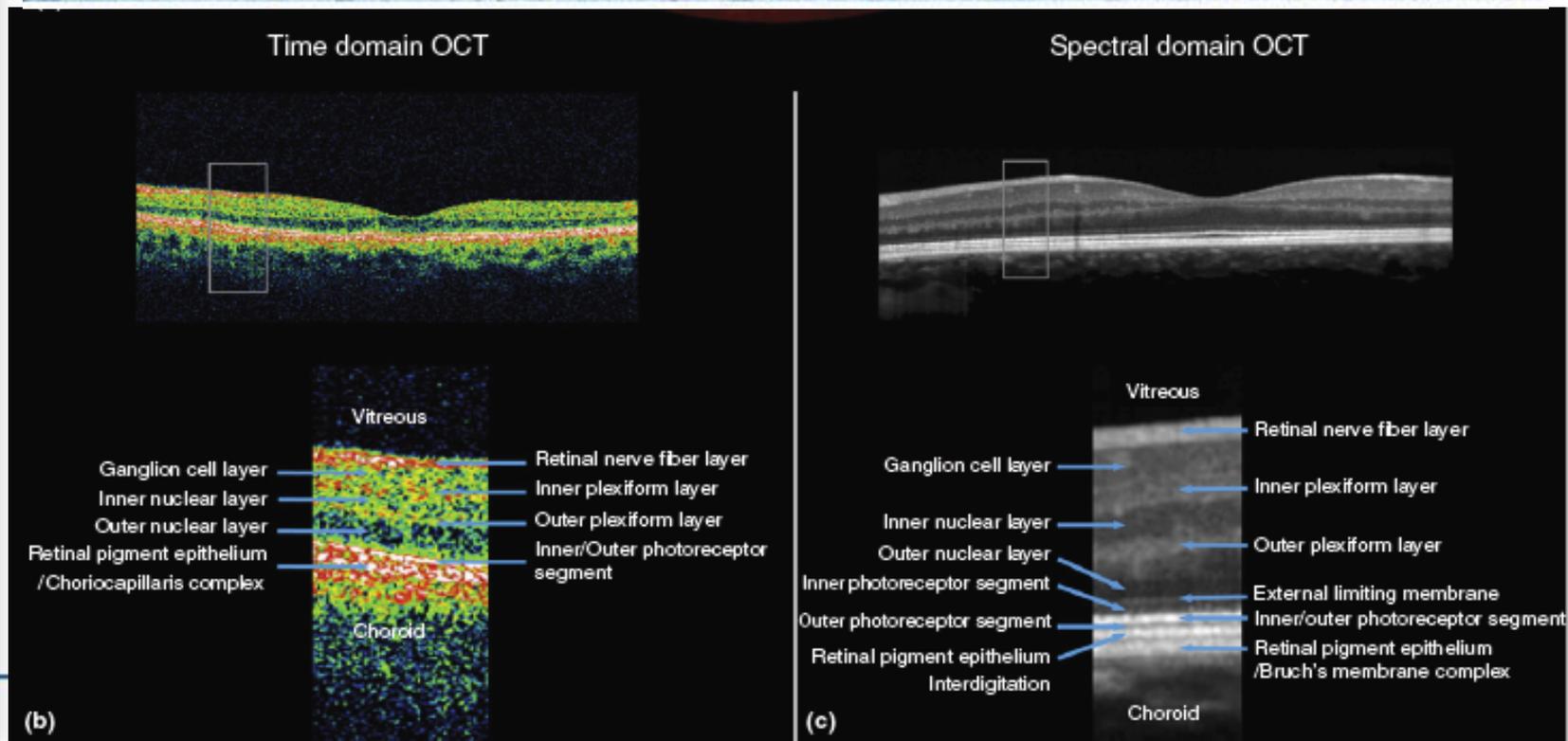
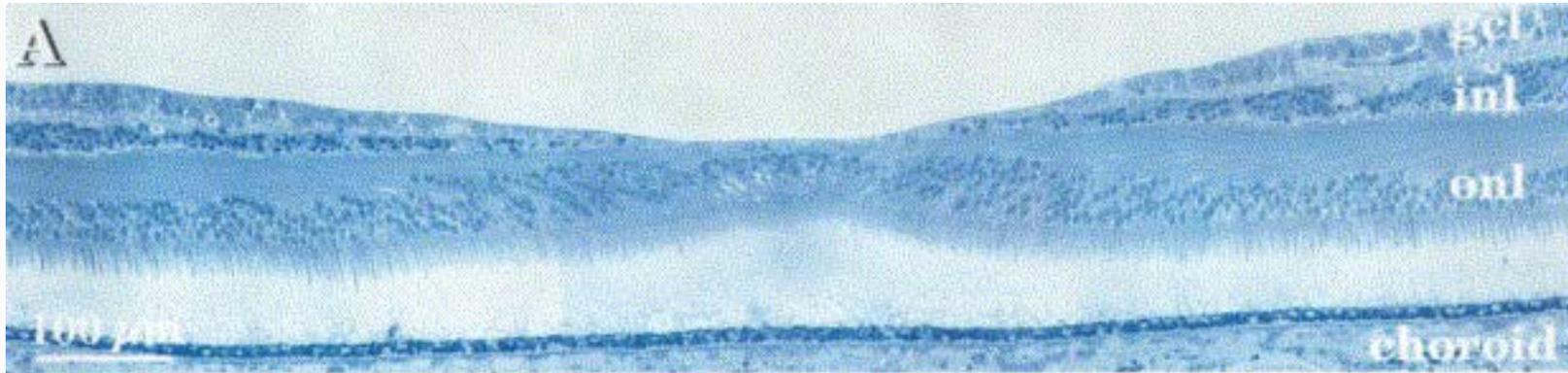
- La lumière (IR) remplace les US
- Résolution de 1 à 15 μ m
- Bonne pénétration tissulaire : 2 à 3 mm



3D Reconstruction
= multiple adjacent OCT images



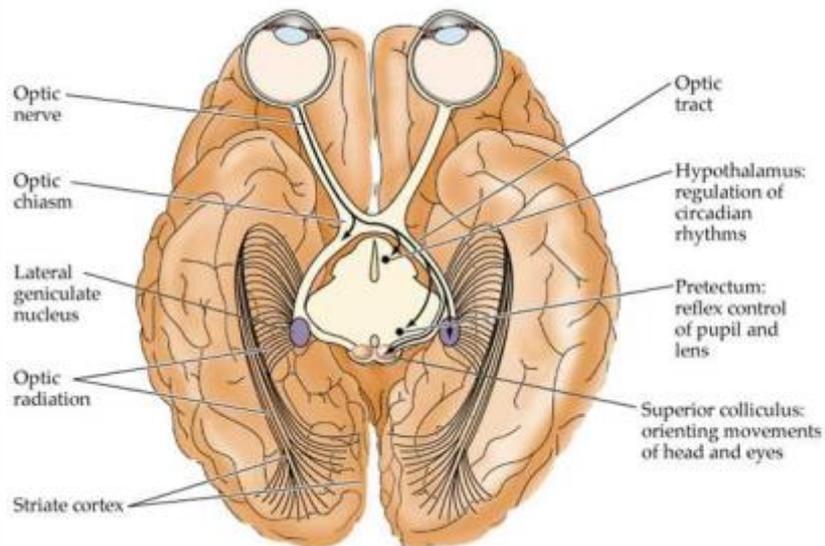
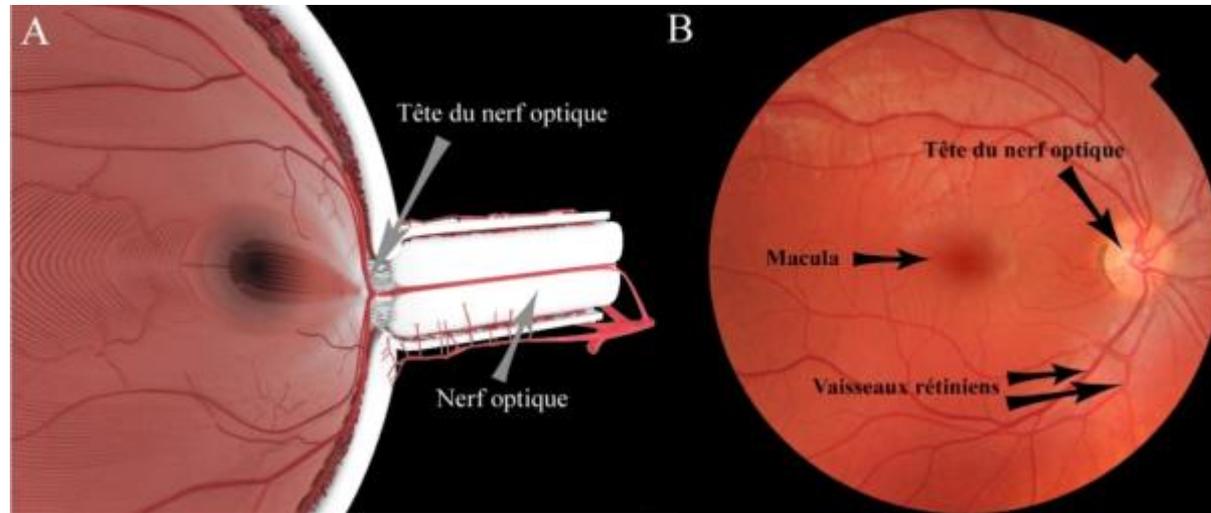
Objectif de l'imagerie par OCT : biopsie optique in vivo



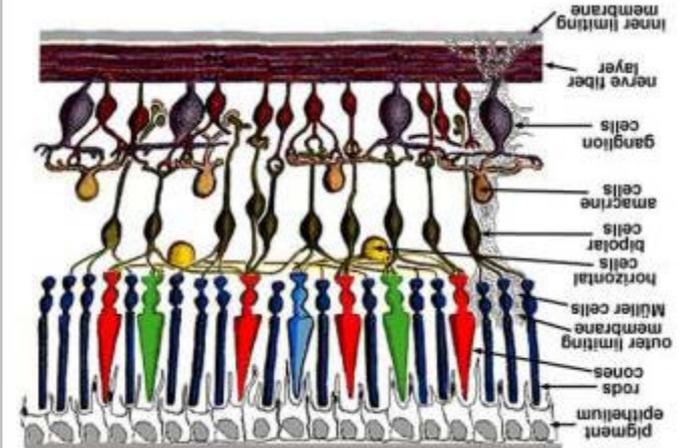
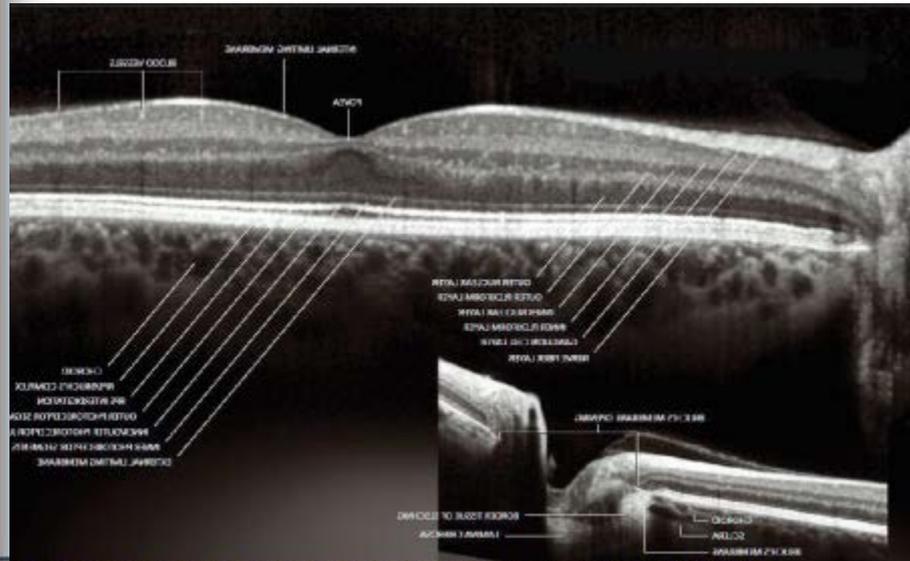
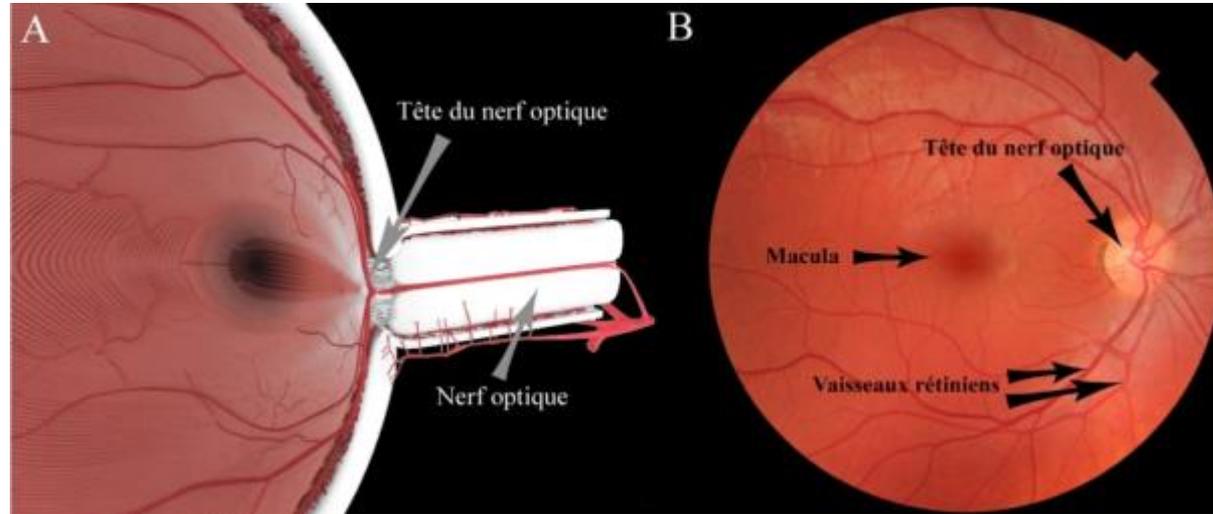


Nerf optique :

faisceau de substance blanche du SNC



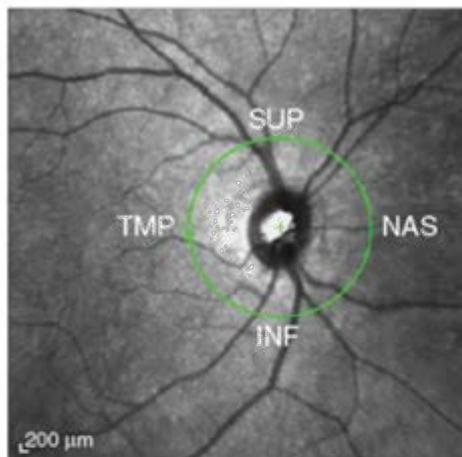
Couche des fibres optiques (RNFL) = axones qui forment le nerf optique



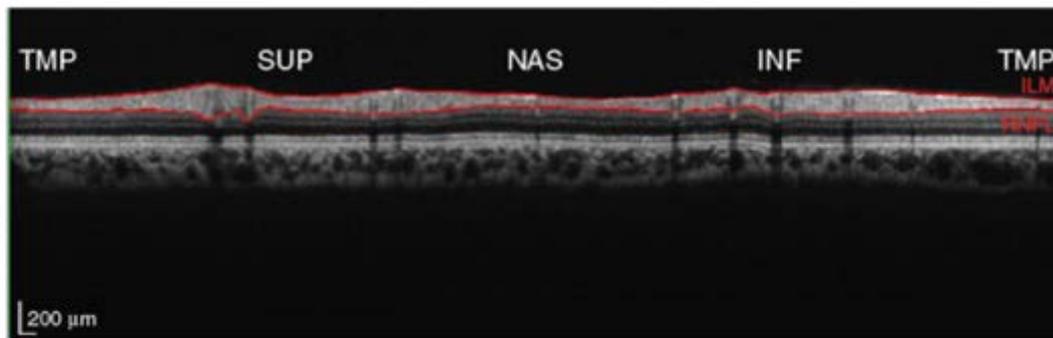


OCT (RNFL) :

mesure de la couche des fibres optiques

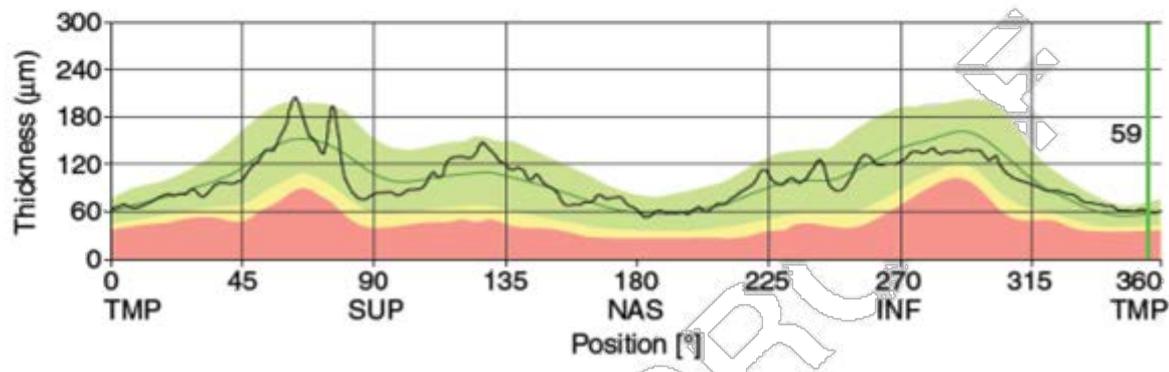
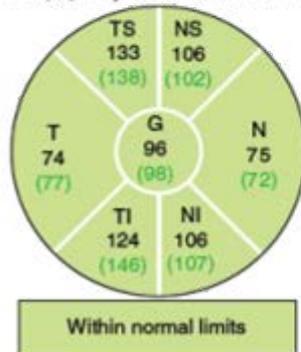


(a)



(b)

Peripapillary RNFLT classification



Epaisseur de la RNFL : $97.2\mu\text{m} \pm 9.7\mu\text{m}$
SD intra-individuel : $1.34\mu\text{m}$

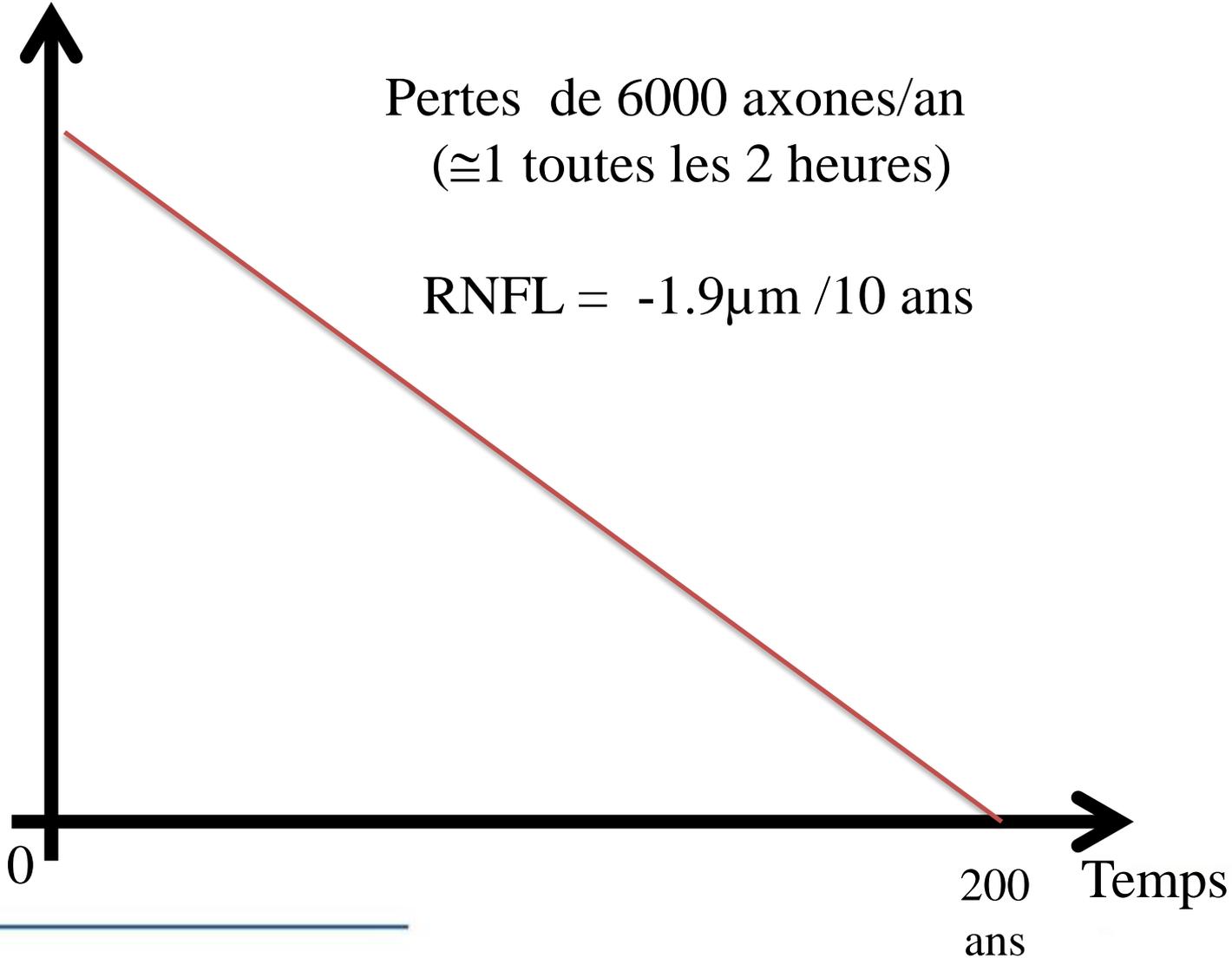
RNFL = $-1.9\mu\text{m} / 10 \text{ ans}$



Perte physiologique des axones du nerf optique liée à l'âge

Nombre d'axones

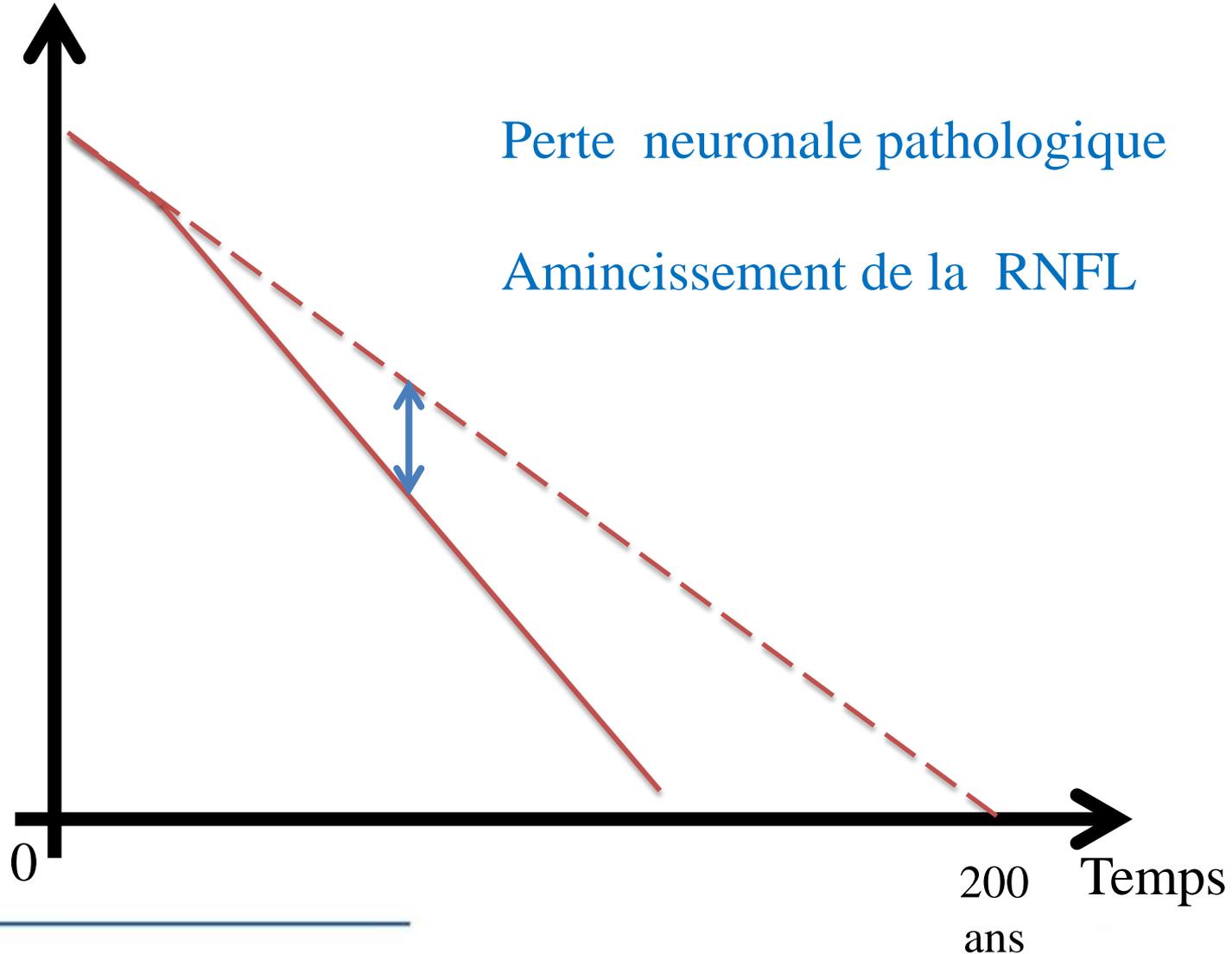
1,2 million



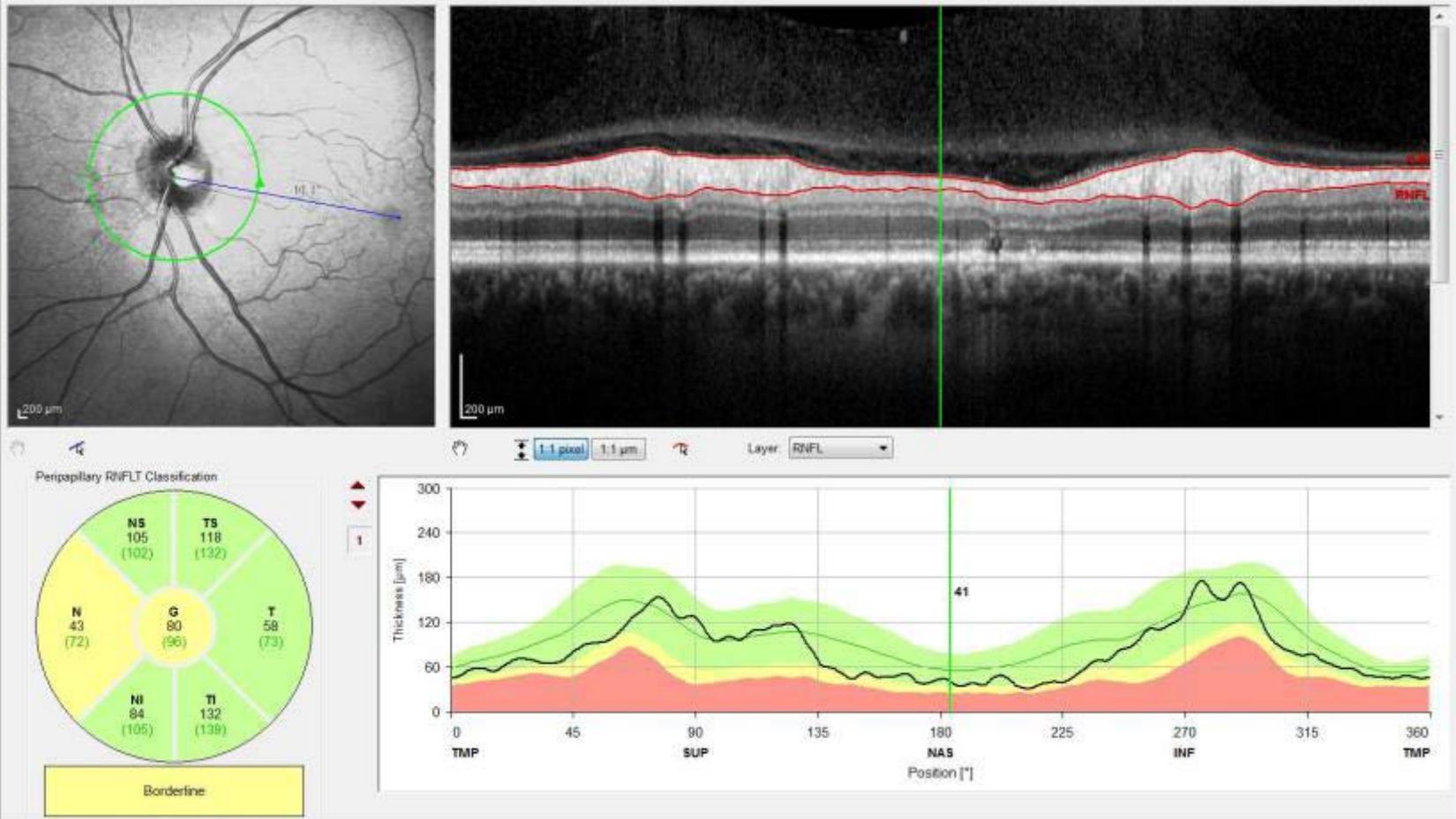
Perte accélérée des axones du nerf optique liée à microangiopathie

Nombre d'axones

1,2 million



Quantifie l'atrophie du nerf optique secondaire à la micro-angiopathie





Œil : moyen d'étude simple, rapide, peu cher de la maladie des petits vaisseaux

- 👁 Analyse morphologique des petits vaisseaux
 - Diamètre artériel, veineux, croisement artérioveineux, rétrécissement focal, micro-anévrysmes

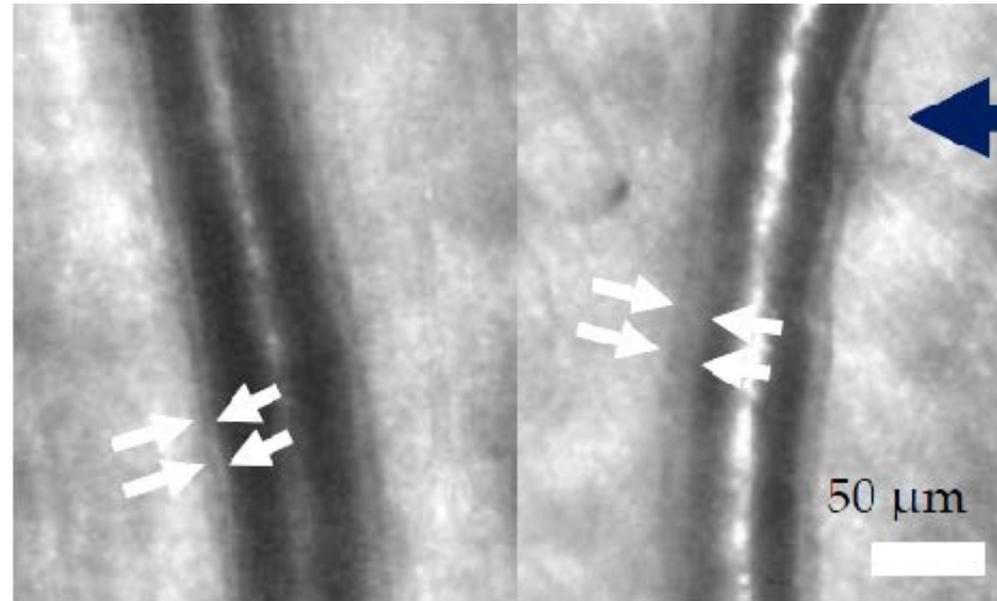
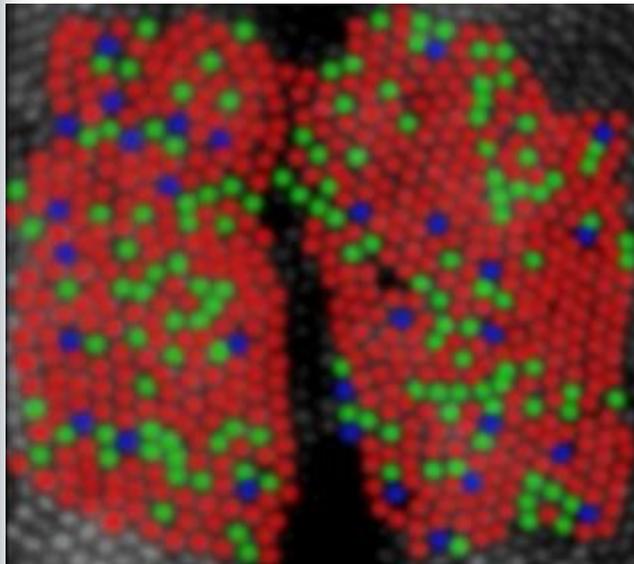
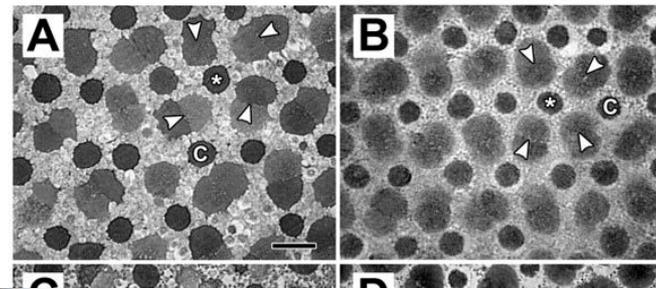
 - 👁 Mauvaise tolérance tissulaire
 - Microhémorragies, nodules cotonneux, exsudats secs

 - 👁 Perte axonale conséquence de l'oligémie/ischémie

 - 👁 Corrélation à la fonction visuelle
 - AV, champ visuel, sensibilité au contraste, vision des couleurs
-

De l'astronomie à l'œil ...

👁️ L'optique adaptative



De l'astronomie à l'œil ...

👁️ Merci pour votre attention

