Application de l'IA au diagnostic des maladies osseuses constitutionnelles (projet SUOG).

F. DHOMBRES, B. BIRENE, C. GAREL

Contexte : MOC et aide au diagnotic

Les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) constituent un groupe hétérogène de 461 maladies rares comprenant des dysostoses osseuses et des ostéochondrodysplasies [1]. Elles représentent 18,4 % de toutes les anomalies congénitales entre 2011 et 2017 signalées aux registres européens d'anomalies congénitales [Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance des anomalies congénitales. Rapport de surveillance annuel. Rapports EUROCAT. 2020]. Le diagnostic exact de ces maladies peut être réalisé dans moins de 50 % des cas par une échographie prénatale [2]. Outre le diagnostic exact, il est essentiel d'établir le pronostic vital et fonctionnel le plus précis possible pour le fœtus, afin de fournir un conseil prénatal approprié aux parents et d'orienter les investigations génétiques.

Les données sur ces pathologies rares sont éparses et hétérogènes. Actuellement, aucun modèle ne permet de représenter l'ensemble de ces pathologies (y compris leur phénotypes prénataux) pour en assurer une caractérisation précise, indispensable au raisonnement médical et au développement de méthodes d'aide au diagnostic en l'imagerie fœtale.

Nous avons développé un outil intelligent pour l'assistance des opérateurs en échographie, quelles que soient ses compétences, et qui a été validé pour les grossesses précoces [3, 4]. Le projet Smart Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (SUOG) [5] étend cette approche aux anomalies fœtales, y compris les troubles osseux. Cet assistant repose sur un raisonnement automatisé basé sur une base de connaissances informatisée, validée par des experts et couplée à la reconnaissance d'images. Cet assistant suggère à l'opérateur les vues échographiques à réaliser afin d'identifier les signes (ou phénotypes) nécessaires au diagnostic, afin de lui proposer un protocole personnalisé d'acquisition et d'interprétation d'images.

Nous présenterons lors de cet EPU les principes de conception de l'outil et les étapes et de sa validation appliquée aux MOC.

Conception d'un modèle informatique pour les MOC

La liste des pathologies osseuses couvertes a été établie à partir de la classification radiographique pédiatrique décrite par Le Merrer [7]. Cette liste a été étendue pour inclure les maladies décrites dans des ouvrages de référence [8, 9] et des ressources pédagogiques du Diplôme universitaire d'échographie fœtale et du Diplôme universitaire de médecine fœtale [10].

Les signes ont d'abord été identifiés à partir des ouvrages de références [8, 9]. Dans un deuxième temps, nous avons complété les signes manquants nécessaires à la description des pathologies, à partir des données de la littérature après une recherche PubMed : « Skeletal dysplasia, Prenatal Diagnosis, Osteochondrodysplasia, Ultrasonography, Ultrasound,

Dysostosis » puis à partir de la Human Phenotype Ontology (HPO) [https://hpo.jax.org/app/] pour chaque pathologie..

Pour chaque terme (et synonyme), une recherche manuelle a été utilisée pour enrichir ces annotations avec des références externes aux codes OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), aux codes ORDO (Orphanet Ontology of rare diseases), aux concepts du métathésaurus Unified Medical Language System (UMLS), aux codes du thésaurus des Medical Subject Headings (MeSH) et aux codes du Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD).

La représentation formelle et explicite de ces concepts est réalisée dans un modèle sémantique hiérarchique (une ontologie) comprenant des relations et des propriétés pour relier les signes, les vues échographiques et les pathologies. La génération de l'ontologie du domaine des maladies osseuses constitutionnelles sous une forme computationnelle, en langage OWL, a été réalisée à partir de l'ensemble des données collectées manuellement (données tabulaires). L'ontologie résultante est centrée sur les signes : toutes les connaissances représentées ont des relations avec eux.

L'ontologie résultante couvre 149 maladies osseuses constitutionnelles et 1903 signes échographiques associés. Cette ontologie de domaine des MOC constitue une partie de l'ontologie SUOG.

Validation du modèle d'aide au diagnostic pour les MOC

La validation du système a été effectuée à la fois sur une sélection de cas de MOC adressés à un centre expert prénatal et sur une série de cas de maladies osseuses prénatales rapportés dans la littérature des 10 dernières années. La sélection des cas publiés a été effectuée par une revue de littérature des publications de rapports de cas dans PubMed, entre janvier 2010 et décembre 2020 (cases reports indexés par "pregnancy" et "ultrasound" et "bone disease", en anglais).

L'analyse des 26 cas de notre centre, correspondant aux 8 MOC les plus fréquentes, a montré que le système a suggéré le bon diagnostic dans tous les cas. L'analyse des 100 cas prénataux de MOC rapportés dans la littérature correspondait à 48 pathologies différentes. Le système a suggéré le bon diagnostic dans plus de 90 % des cas, et il était unique dans plus de 50 % des cas.

SUOG - Smart Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Project.
Website : www.suog.org.
Funded by the EIT Health Innovation. 2020-2023

Bibliograhie

1. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A. 2019 Dec;179(12):2393-419. PMID: 31633310. doi: 10.1002/ajmg.a.61366.
2. Krakow D, Alanay Y, Rimoin LP, Lin V, Wilcox WR, Lachman RS, et al. Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. Am J Med Genet A. 2008 Aug 1;146A(15):1917-24. PMID: 18627037. doi: 10.1002/ajmg.a.32269.
3. Dhombres F, Maurice P, Friszer S, Guilbaud L, Lelong N, Khoshnood B, et al. Developing a knowledge base to support the annotation of ultrasound images of ectopic pregnancy. J Biomed Semantics. 2017 Jan 31;8(1):4. PMID: 28137311. doi: 10.1186/s13326-017-0117-1.
4. Dhombres F, Maurice P, Guilbaud L, Franchinard L, Dias B, Charlet J, et al. A Novel Intelligent Scan Assistant System for Early Pregnancy Diagnosis by Ultrasound: Clinical Decision Support System Evaluation Study. J Med Internet Res. 2019 Jul 3;21(7):e14286. PMID: 31271152. doi: 10.2196/14286.
5. SUOG - Smart Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Project. www.suog.org. Funded by the EIT Health Innovation. 2020.
6. Uschold M, Gruninger M. Ontologies - Principles, methods and applications. Knowledge Engineering Review. 1996 JUN 1996;11:93-136.
7. Le Merrer M, Lambot K. Maladies osseuses constitutionnelles. EMC - Radiologie et imagerie médicale - Musculosquelettique - Neurologique - Maxillofaciale. 2012;7(1):1-19. doi: 10.1016/s1879-8551(12)54146-1.
8. Mabille-Maréchal M, Levaillant J-M, Benoit B. Atlas en imagerie tridimensionnelle de l'os fœtal en croissance. Montpellier: Sauramps médical; 2011 2011. ISBN: 978-2-84023-718-1.
9. Garel C, Cassart M. Imagerie du fœtus au nouveau-né2016 2016. ISBN: 978-2-257-20651-0.
10. Grangé G, Bargy F, Fumat C. Guide pratique de l'échographie obstétricale et gynécologique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016 2016. ISBN: 978-2-294-74891-2.
11. Nelson DB, Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes. J Ultrasound Med. 2014 Jun;33(6):1085-90. PMID: 24866616. doi: 10.7863/ultra.33.6.1085.
12. Yeh P, Saeed F, Paramasivam G, Wyatt-Ashmead J, Kumar S. Accuracy of prenatal diagnosis and prediction of lethality for fetal skeletal dysplasias. Prenat Diagn. 2011 May;31(5):515-8. PMID: 21370244. doi: 10.1002/pd.2729.
13. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hortnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Aug;34(2):160-70. PMID: 19548204. doi: 10.1002/uog.6359.
14. Witters I, Moerman P, Fryns JP. Skeletal dysplasias: 38 prenatal cases. Genet Couns. 2008;19(3):267-75. PMID: 18990981.
15. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. J Ultrasound Med. 2003 Mar;22(3):255-8; quiz 9-61. PMID: 12636325. doi: 10.7863/jum.2003.22.3.255.
16. Lee SH, Cho JY, Song MJ, Min JY, Han BH, Lee YH, et al. Fetal musculoskeletal malformations with a poor outcome: ultrasonographic, pathologic, and radiographic findings. Korean J Radiol. 2002 Apr-Jun;3(2):113-24. PMID: 12087201. doi: 10.3348/kjr.2002.3.2.113.
17. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. Ann Genet. 2000 Jul-Dec;43(3-4):163-9. PMID: 11164199. doi: 10.1016/s0003-3995(00)01026-1.
18. Hersh JH, Angle B, Pietrantoni M, Cook VD, Spinnato JA, Clark AL, et al. Predictive value of fetal ultrasonography in the diagnosis of a lethal skeletal dysplasia. South Med J. 1998 Dec;91(12):1137-42. PMID: 9853726. doi: 10.1097/00007611-199812000-00008.
19. Gaffney G, Manning N, Boyd PA, Rai V, Gould S, Chamberlain P. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias--a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. Prenat Diagn. 1998 Apr;18(4):357-62. PMID: 9602482.
20. Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM, Dungan JS, Grumbach K, Sun CC, et al. Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias. Am J Med Genet. 1998 Feb 17;75(5):518-22. PMID: 9489797.
21. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet. 1996 Jan 2;61(1):49-58. PMID: 8741918. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960102)61:1<49::AID-AJMG10>3.0.CO;2-W.
22. Goncalves L, Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. J Ultrasound Med. 1994 Dec;13(12):977-85. PMID: 7877211. doi: 10.7863/jum.1994.13.12.977.

23. Sharony R, Browne C, Lachman RS, Rimoin DL. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. Am J Obstet Gynecol. 1993 Sep;169(3):668-75. PMID: 8372878. doi: 10.1016/0002-9378(93)90641-u.
24. Goncalves LF, Berger JA, Macknis JK, Bauer ST, Bloom DA. Grebe dysplasia - prenatal diagnosis based on rendered 3-D ultrasound images of fetal limbs. Pediatric radiology. 2017 Jan;47(1):108-12. PMID: 27677752. doi: 10.1007/s00247-016-3705-9.
25. Shaw A, Petersen OB, Chitty LS. Prenatal diagnosis of craniosynostosis: sonographic features of Muenke syndrome. J Obstet Gynaecol. 2011 Nov;31(8):770-1. PMID: 22085076. doi: 10.3109/01443615.2011.615956.
26. Berdel AL, Henrich W. Antenatal sonographic features of Poland syndrome on 2- and 3-dimensional sonography. J Ultrasound Med. 2010 Apr;29(4):679-80. PMID: 20375392. doi: 10.7863/jum.2010.29.4.679.
27. McPherson E, Zaleski C, Ye Z, Lin S. Rodriguez syndrome with SF3B4 mutation: a severe form of Nager syndrome? Am J Med Genet A. 2014 Jul;164A(7):1841-5. PMID: 24715698. doi: 10.1002/ajmg.a.36555.
28. Akkurt MO, Pakay K, Akkurt I, Temur M, Korkmazer E. Prenatal diagnosis of Seckel syndrome at 21 weeks' gestation and review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Jun;32(11):1905-8. PMID: 29284336. doi: 10.1080/14767058.2017.1419467.
29. Hoen N, Cagneaux M, Combourieu D, Cordier MP, Massardier J, Lacalm A, et al. Prenatal Caffey disease (prenatal cortical hyperostosis): severe forms with favorable outcome. Prenat Diagn. 2015 Apr;35(4):409-11. PMID: 25630842. doi: 10.1002/pd.4567.
30. Eleftheriades M, Iavazzo C, Manolakos E, Hassiakos D, Botsis D, Petersen M, et al. Recurrent short rib polydactyly syndrome. J Obstet Gynaecol. 2013 Jan;33(1):14-6. PMID: 23259870. doi: 10.3109/01443615.2012.698334.
31. Cassart M, Massez A, Cos T, Tecco L, Thomas D, Van Regemorter N, et al. Contribution of three-dimensional computed tomography in the assessment of fetal skeletal dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 May;29(5):537-43. PMID: 17444568. doi: 10.1002/uog.4001.
32. Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. Pediatric radiology. 2012 Jul;42(7):842-52. PMID: 22532233. doi: 10.1007/s00247-012-2381-7.
33. Chen Z, Liu Z, Du M, Wang Z. Artificial Intelligence in Obstetric Ultrasound: An Update and Future Applications. Front Med (Lausanne). 2021;8:733468. PMID: 34513890. doi: 10.3389/fmed.2021.733468.
34. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. Human mutation. 2012 May;33(5):777-80. PMID: 22504886. doi: 10.1002/humu.22080.
35. Shortliffe EH, Sepulveda MJ. Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2199-200. PMID: 30398550. doi: 10.1001/jama.2018.17163.
36. Chilamkurthy S, Ghosh R, Tanamala S, Biviji M, Campeau NG, Venugopal VK, et al. Deep learning algorithms for detection of critical findings in head CT scans: a retrospective study. Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2388-96. PMID: 30318264. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31645-3.