

Objectif

Dans ce dossier nous décrivons le défi scientifique que les participants du Challenge AI for Health 2024 seront amenés à traiter, ainsi que la plateforme technologique mise à disposition.

HFAR : Interprétation de l'imagerie de susceptibilité par IA pour le diagnostic et le pronostic dans la Sclérose en Plaque

À l'occasion du Challenge AI for Health 2024, l'HFAR propose de développer un algorithme d'intelligence artificielle permettant une relecture automatisée de l'imagerie de susceptibilité acquise dans le cadre du diagnostic et du suivi des patients atteints de Sclérose en Plaques (SEP).

Diagnostic de la sclérose en plaques

La SEP est une maladie affectant le système nerveux central (SNC), touchant environ 2,8 millions de personnes dans le monde, dont 130 000 en France. Elle demeure un problème majeur de santé publique en tant que principale cause de handicap neurologique non traumatique chez les jeunes adultes.

C'est une maladie démyélinisante qui affecte le cerveau et la moelle épinière, diagnostiquée par une combinaison de critères cliniques et d'imagerie qui sont régulièrement mis à jour (critères de McDonald (Thompson et al., 2018) et consensus MAGNIMS (Filippi et al., 2016)). Au fil des ans, l'IRM a été de plus en plus utilisée dans le diagnostic de la SEP et est actuellement l'outil paraclinique le plus utile pour démontrer la dissémination de la maladie dans l'espace et le temps. Ces outils diagnostiques ont accru leur sensibilité parallèlement aux avancées techniques, permettant un diagnostic de la SEP encore plus précoce, mais ils restent imparfaits et non spécifiques.

La SEP se caractérise par des zones focales de démyélinisation dans le SNC, détectables par IRM en utilisant des séquences pondérées en T2 (T2w) ou Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Dans ces séquences, les zones de démyélinisation apparaissent hyperintenses par rapport au signal de la matière blanche. L'évaluation dynamique des lésions de la substance blanche peut se faire avec un agent de contraste en imagerie pondérée en T1 (T1w), signe de nouvelles lésions (dissémination temporelle) ou d'une inflammation récurrente. Cependant, ces caractéristiques sont communes à d'autres maladies inflammatoires et diverses pathologies neurologiques, ce qui peut conduire à des erreurs de diagnostic, à des traitements inappropriés ou à des retards de soins, augmentant ainsi le risque de handicap. Il est maintenant nécessaire de trouver de nouveaux critères pour améliorer la performance diagnostique de la SEP afin que les patients puissent bénéficier du traitement approprié le plus rapidement possible.

Grâce aux avancées de l'IRM, de nouvelles caractéristiques anatomiques ont récemment été mises en évidence dans la SEP, aidant à distinguer les lésions de la SEP des hyperintensités T2w dans d'autres conditions : le signe de la veine centrale et la bordure paramagnétique.

Le signe de la veine centrale : une caractéristique prometteuse de l'IRM

Charcot a été l'un des premiers à démontrer que la démyélinisation focale dans la SEP se produit autour des veines inflammées. Des études histopathologiques ont ensuite confirmé que la plupart des lésions démyélinisantes sont centrées autour de petites veines parenchymateuses, une observation corroborée *in-vivo* grâce à l'IRM à ultra-haut champ (Hammond et al., 2008; Tallantyre et

al., 2008). Le signe de la veine centrale a émergé comme un biomarqueur d'imagerie prometteur pour la SEP, offrant une différenciation précise entre la SEP et d'autres maladies de la matière blanche du SNC (Castellaro et al., 2020; Kaisey et al., 2020; Sati et al., 2016; Sinnecker et al., 2019). Cependant, plusieurs défis doivent être relevés avant d'intégrer ce signe dans la pratique clinique, en particulier le besoin de méthodes automatisées pour détecter le signe de la veine centrale.

Malgré l'absence d'une définition radiologique acceptée du signe de la veine centrale, un consensus sur les caractéristiques radiologiques a été atteint (Preziosa et al., 2021). Un consensus d'experts a ensuite proposé une définition standardisée (Sati et al., 2016), intégrant des critères d'exclusion pour traiter les facteurs anatomiques et pathologiques potentiels. Une veine centrale est définie comme une veine distincte située au centre d'une lésion de SEP de plus de 3 mm de diamètre, visible sur des images pondérées en T2* dans au moins deux plans perpendiculaires de l'IRM, apparaissant comme une ligne hypointense mince (Fig. 1A) ou un petit point hypointense traversant la lésion (Fig. 1B-C).

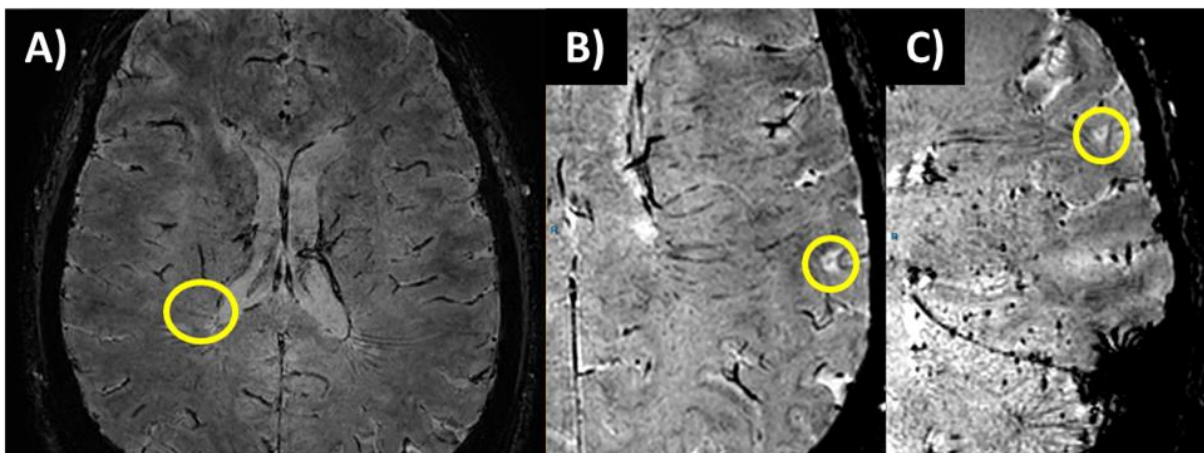


Figure 1 : Exemple de lésions SEP présentant un signe de la veine centrale

[Le bord paramagnétique : une fenêtre sur le mécanisme pathologique](#)

L'imagerie de susceptibilité est utilisée depuis plusieurs années pour visualiser le signe de la veine centrale et caractériser les lésions de la matière blanche en fonction de leur chronologie (Sinnecker et al., 2019). Le « signe du halo » ou « anneau paramagnétique », visible à la périphérie des lésions sur les images de phase, caractérise les lésions à expansion lente (AITokhis et al., 2020).

La définition du signe du halo repose sur des études histopathologiques décrivant une accumulation de cellules microgliales autour des lésions de SEP (Absinta et al., 2018, 2016, 2013; Bagnato et al., 2011; Dal-Bianco et al., 2017).

Plusieurs techniques d'IRM ont été développées pour étudier ce phénomène, notamment l'imagerie pondérée en T2*, l'imagerie de susceptibilité (Haacke et al., 2004) et la cartographie de susceptibilité quantitative (QSM) (de Rochefort et al., 2010). Le signe du halo apparaît comme un anneau en hyposignal entourant certaines lésions de la matière blanche sur les images de phase.

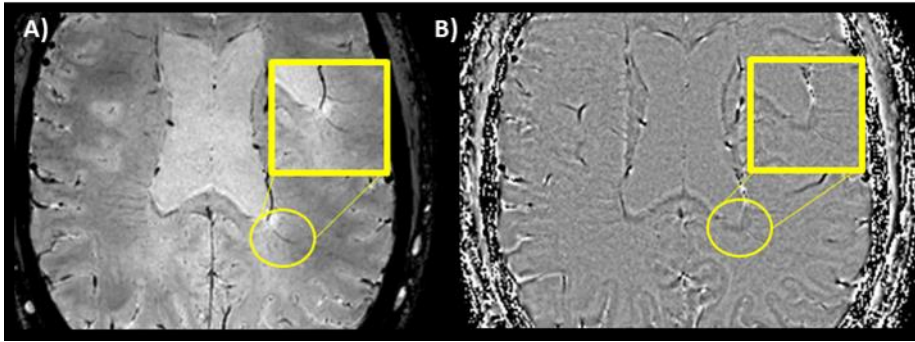


Figure 2 : Exemple de lésion SEP présentant un signe du halo

Imagerie de susceptibilité pour le diagnostic de la SEP et au-delà

Les signes de la veine centrale et du bord de fer ont montré une grande spécificité pour la SEP (Clarke et al., 2020; Kaisey et al., 2020; Reichl et al., 2022; Solomon et al., 2018). Une étude a révélé que presque 50 % des patients avec un syndrome cliniquement isolé (CIS) avaient au moins trois lésions avec le signe de la veine centrale ou une lésion avec un bord de fer (Clarke et al., 2020), permettant de prédire la conversion du CIS à la SEP avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 86 %.

Un nouvel outil technologique : l'intelligence artificielle et l'apprentissage profond

L'intelligence artificielle (IA) en imagerie médicale ouvre de nouvelles perspectives dans le diagnostic et la compréhension de diverses maladies, y compris la SEP. L'intégration de l'IA dans l'analyse de l'imagerie de susceptibilité permet de détecter et de caractériser des signes subtils dans les données IRM (Dworkin et al., 2018; Maggi et al., 2020). Les algorithmes d'apprentissage profond, entraînés sur de grands ensembles de données, peuvent reconnaître les signes de la veine centrale et du bord paramagnétique avec une précision remarquable, ce qui est crucial pour différencier la SEP d'autres conditions similaires.

L'IA peut également être utilisée pour l'analyse prédictive, aidant à identifier les patients à haut risque de transition du CIS à la SEP et à proposer des plans de traitement personnalisés (Barquero et al., 2020; Maggi et al., 2020). L'intégration de l'IA dans la pratique clinique promet de révolutionner la gestion de la SEP, offrant une compréhension plus robuste et nuancée des manifestations radiologiques de la maladie.

Données mises à disposition des candidats

Afin de sélectionner l'entreprise experte en intelligence artificielle qui pourra nouer un partenariat avec l'HFAR à l'issue de la compétition, un jeu de données restreint sera mis à disposition sur une plateforme de partage sécurisée.

Le projet impliquera 200 patients (SEP et non SEP), pris en charge de façon multidisciplinaire au sein de l'HFAR entre 2021 et 2024 (départements de radiologie, de neurologie). Les données mises à disposition des participants seront pseudonymisées afin d'empêcher la ré-identification des patients.

À la suite de la compétition, les données relatives à 2 000 patients environ pourront être analysées par le lauréat afin de développer un algorithme d'intérêt clinique.

Type de données disponibles

L'HFAR met à disposition les données suivantes :

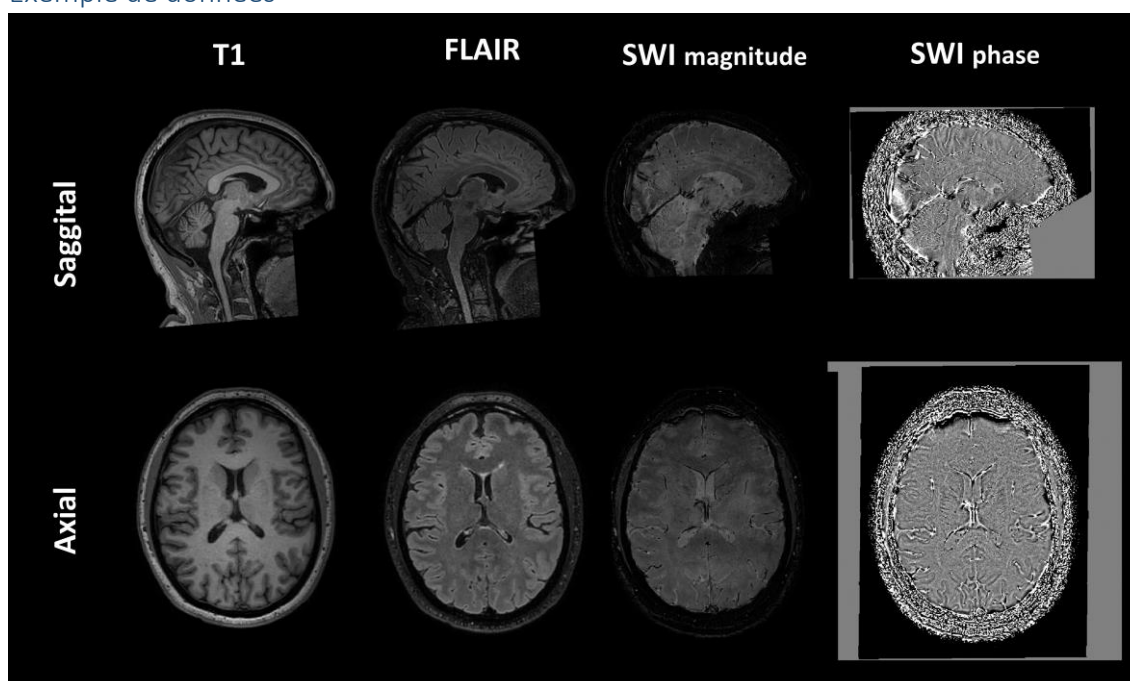
- Imagerie : IRM cérébrale incluant les séquences T1 EG, FLAIR, SWI EPI.
- Données structurées extraites depuis les comptes-rendus médicaux :

- Age
- Taille
- Poids
- SEP : OUI/NON
- Type de SEP : rémittent/RRMS, progressif d'emblée/PPMS, secondairement progressif/SPMS
- Traitement au moment de l'IRM (sauf si changement < 1mois)
- Scores cliniques : EDSS (handicap, échelle de 0 à 10), SDMT (cognition, score numérique). Données non disponibles pour la totalité de la cohorte.

Format des données

- Images IRM : NIFTI GZ (extension .nii.gz)
- Données cliniques : CSV

Exemple de données



Format du résultat

L'Outcome à détecter sera renseigné pour chaque examen dans un fichier structuré : ID du sujet, présence du signe du Halo, présence du signe de la veine centrale.

Les images intermédiaires (ex : recalage, segmentations diverses) devront être disponibles à la demande de l'HFAR en format NIFTI pour évaluation de l'algorithme.

Objectifs de la compétition et Choix du lauréat

Le Challenge AI for Health 2024 vise à initier un partenariat ambitieux et de long terme entre l'HFAR et une entreprise d'intelligence artificielle ayant démontré sa capacité à développer, valider et tester un algorithme d'intérêt pour améliorer la prise en charge des patients atteints de SEP.

La compétition consistera à :

- Détecter le signe de la veine centrale chez des patients, et si un diagnostic de SEP n'est pas fourni, donner une probabilité d'être atteint de cette pathologie

ii) Détecter le signe du halo

Pour cela, la cohorte de patients sera séparée en deux : les candidats disposeront des données de 140 patients pour entraîner leur algorithme, dont les performances seront évaluées sur les 60 patients restants.

Chaque entreprise candidate soumettra pour le 6 décembre 2024 un dossier scientifique (format PDF) ainsi qu'un algorithme d'apprentissage automatique. Le lauréat sera sélectionné par le jury sur la base du dossier scientifique et des performances de l'algorithme développé.

L'algorithme développé sera évalué suivant les critères suivants :

- Quantitatif :
 - Performances sur les tâches de détection proposées
- Qualitatif :
 - Expertise en imagerie médicale
 - Compréhension de l'objectif médical

Le dossier scientifique sera évalué suivant les critères suivants :

- Clarté de la présentation de l'algorithme développé et de ses performances
- Preuve de l'expertise de l'entreprise en développement d'algorithmes d'apprentissage automatique en imagerie médicale
- Compréhension du contexte médical et capacité à apporter des réponses pertinentes dans un contexte clinique.
- Capacité de l'entreprise à nouer un partenariat de long terme avec l'HFAR

Questions méthodologiques ou techniques possibles

Qualité et diversité des données

Question : Quelle est la qualité des images IRM fournies ? Existe-t-il des variations importantes dans les protocoles d'acquisition ?

Réponse : Les données IRM peuvent être de qualité variable, représentant la variabilité des données cliniques.

Les séquences fournies pour chaque patient sont homogènes en termes de paramètres séquences.

Voici quelques détails :

	T1	FLAIR	SWI EPI
Résolution (mm²)	0.47*0.47	0.48*0.48	0.45*0.45
Matrice	512*512*170	528*528	512*512
Nombre de coupe	170	360	267
Epaisseur de coupe (mm)	1	0.5	0.6
Informations additionnelles	-	-	Magnitude + Phase

Prétraitement des données

Question : Quelles mesures sont prises pour garantir la confidentialité des données patients ?

Réponse : La procédure de pseudonymisation inclut les étapes suivantes :

- Modification des champs en lien avec l'identité des patients
 - "Patient's Name", "Patient ID" = ID anonymisé au format numérique "XXXX" (ex : 0001, 0579, 2426)

- Conversion en NIFTI
- Defacing avec l'outil PyDeface v2.0.2 (Gulban et al., 2022)

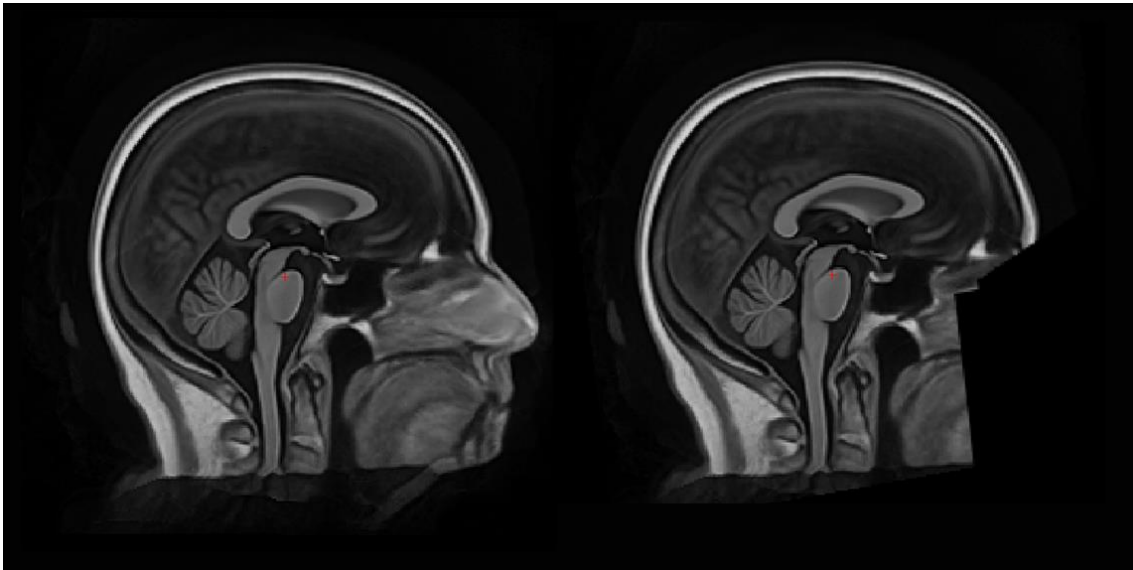


Figure 1: Exemple de defacing

Séquence anatomique 3D T1 provenant de l'atlas ADNI Normal (<https://adni.loni.usc.edu/>)

A droite, image native, à gauche image après defacing via pydeface

Question : Y a-t-il des recommandations spécifiques pour le prétraitement des images IRM (e.g., normalisation, artefacts) avant l'entraînement des algorithmes ?

Réponse :

- Minimisation du mouvement inter-séquence par un recalage. L'image de référence ainsi que le type de recalage est à définir par le candidat

Déploiement

Question : Quelles sont les attentes en matière de déploiement clinique de l'algorithme développé ?

Réponse : Le logiciel doit agir comme un listener dicom recevant des données dicom et renvoyer à un PACS des images annotées ou un rapport

Références

- Absinta, M., Sati, P., Fechner, A., Schindler, M.K., Nair, G., Reich, D.S., 2018. IDENTIFICATION OF CHRONIC ACTIVE MULTIPLE SCLEROSIS LESIONS AT 3T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 39, 1233–1238. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5660>
- Absinta, M., Sati, P., Gaitán, M.I., Maggi, P., Cortese, I.C.M., Filippi, M., Reich, D.S., 2013. 7T PHASE IMAGING OF ACUTE MS LESIONS: A NEW WINDOW INTO THE INFLAMMATORY PROCESS. *Ann Neurol* 74. <https://doi.org/10.1002/ana.23959>
- Absinta, M., Sati, P., Reich, D.S., 2016. Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions. *Nat Rev Neurol* 12, 358–368. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.59>
- AlTokhis, A.I., AlOtaibi, A.M., Felmban, G.A., Constantinescu, C.S., Evangelou, N., 2020. Iron Rims as an Imaging Biomarker in MS: A Systematic Mapping Review. *Diagnostics (Basel)* 10. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110968>
- Bagnato, F., Hametner, S., Yao, B., van Gelderen, P., Merkle, H., Cantor, F.K., Lassmann, H., Duyn, J.H., 2011. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain* 134, 3599–3612. <https://doi.org/10.1093/brain/awr278>
- Barquero, G., La Rosa, F., Kebiri, H., Lu, P.-J., Rahmzadeh, R., Weigel, M., Fartaria, M.J., Kober, T., Théaudin, M., Du Pasquier, R., Sati, P., Reich, D.S., Absinta, M., Granziera, C., Maggi, P., Bach Cuadra, M., 2020. RimNet: A deep 3D multimodal MRI architecture for paramagnetic rim lesion assessment in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical* 28, 102412. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102412>
- Castellaro, M., Tamanti, A., Pisani, A.I., Pizzini, F.B., Crescenzo, F., Calabrese, M., 2020. The Use of the Central Vein Sign in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 10. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121025>
- Clarke, M.A., Pareto, D., Pessini-Ferreira, L., Arrambide, G., Alberich, M., Crescenzo, F., Cappelle, S., Tintoré, M., Sastre-Garriga, J., Auger, C., Montalban, X., Evangelou, N., Rovira, À., 2020. Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 41, 1001–1008. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6547>
- Dal-Bianco, A., Grabner, G., Kronnerwetter, C., Weber, M., Höftberger, R., Berger, T., Auff, E., Leutmezer, F., Trattnig, S., Lassmann, H., Bagnato, F., Hametner, S., 2017. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol.* 133, 25–42. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1636-z>
- de Rochefort, L., Liu, T., Kressler, B., Liu, J., Spincemaille, P., Lebon, V., Wu, J., Wang, Y., 2010. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: validation and application to brain imaging. *Magn Reson Med* 63, 194–206. <https://doi.org/10.1002/mrm.22187>
- Dworkin, J.D., Sati, P., Solomon, A., Pham, D.L., Watts, R., Martin, M.L., Ontaneda, D., Schindler, M.K., Reich, D.S., Shinohara, R.T., 2018. Automated Integration of Multimodal MRI for the Probabilistic Detection of the Central Vein Sign in White Matter Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 39, 1806–1813. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5765>
- Filippi, M., Rocca, M.A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintoré, M., Frederiksen, J.L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D.S., Banwell, B., Montalban, X., Barkhof, F., 2016. MRI CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS: MAGNIMS CONSENSUS GUIDELINES. *Lancet Neurol* 15, 292–303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2)
- Gulban, O.F., Nielson, D., lee, john, Poldrack, R., Gorgolewski, C., Vanessasaurus, Markiewicz, C., 2022. poldracklab/pydeface: PyDeface v2.0.2. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6856482>
- Haacke, E.M., Xu, Y., Cheng, Y.-C.N., Reichenbach, J.R., 2004. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 52, 612–618. <https://doi.org/10.1002/mrm.20198>
- Hammond, K.E., Metcalf, M., Carvajal, L., Okuda, D.T., Srinivasan, R., Vigneron, D., Nelson, S.J., Pelletier, D., 2008. Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7

- Tesla with sensitivity to iron. *Annals of Neurology* 64, 707–713.
<https://doi.org/10.1002/ana.21582>
- Kaisey, M., Solomon, A.J., Guerrero, B.L., Renner, B., Fan, Z., Ayala, N., Luu, M., Diniz, M.A., Sati, P., Sicotte, N.L., 2020. Preventing multiple sclerosis misdiagnosis using the “central vein sign”: A real-world study. *Mult Scler Relat Disord* 48, 102671.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102671>
- Maggi, P., Fartaria, M.J., Jorge, J., La Rosa, F., Absinta, M., Sati, P., Meuli, R., Du Pasquier, R., Reich, D.S., Cuadra, M.B., Granziera, C., Richiardi, J., Kober, T., 2020. CVSnet: A machine learning approach for automated central vein sign assessment in multiple sclerosis. *NMR Biomed* 33, e4283. <https://doi.org/10.1002/nbm.4283>
- Preziosa, P., Rocca, M.A., Filippi, M., 2021. Central vein sign and iron rim in multiple sclerosis: ready for clinical use? *Curr Opin Neurol* 34, 505–513.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000946>
- Reichl, M., Wittayer, M., Weber, C.E., Platten, M., Gass, A., Eisele, P., 2022. Consistency of the “central vein sign” in chronic multiple sclerosis lesions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 58, 103530. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103530>
- Sati, P., Oh, J., Constable, R.T., Evangelou, N., Guttmann, C.R.G., Henry, R.G., Klawiter, E.C., Mainero, C., Massacesi, L., McFarland, H., Nelson, F., Ontaneda, D., Rauscher, A., Rooney, W.D., Samaraweera, A.P.R., Shinohara, R.T., Sobel, R.A., Solomon, A.J., Treaba, C.A., Wuerfel, J., Zivadinov, R., Sicotte, N.L., Pelletier, D., Reich, D.S., NAIMS Cooperative, 2016. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol* 12, 714–722. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.166>
- Sinnecker, T., Ruberte, E., Schädelin, S., Canova, V., Amann, M., Naegelin, Y., Penner, I.-K., Müller, J., Kuhle, J., Décard, B., Derfuss, T., Kappos, L., Granziera, C., Wuerfel, J., Magon, S., Yaldizli, Ö., 2019. New and enlarging white matter lesions adjacent to the ventricle system and thalamic atrophy are independently associated with lateral ventricular enlargement in multiple sclerosis. *J Neurol* DOI:10.1007/s00415-019-09565-w. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09565-w>
- Solomon, A.J., Watts, R., Ontaneda, D., Absinta, M., Sati, P., Reich, D.S., 2018. Diagnostic performance of central vein sign for multiple sclerosis with a simplified three-lesion algorithm. *Mult Scler* 24, 750–757. <https://doi.org/10.1177/1352458517726383>
- Tallantyre, E.C., Brookes, M.J., Dixon, J.E., Morgan, P.S., Evangelou, N., Morris, P.G., 2008. Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions in vivo with 7-Tesla MRI. *Neurology* 70, 2076–2078.
- Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B., Ciccarelli, O., 2018. Multiple sclerosis. *Lancet* 391, 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)