الذكاء الاصطناعي في أمراض ضعف المناعة الأولي

Artificial intelligence in PID

د. نزار مهلاوي

مستشفى الأطفال الجامعي
نيكير، باريس، فرنسا.

N. Mahlaoui1,2,3

1. Pediatric Immuno-Hematology and Rheumatology Unit, Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.
2. French National Reference Center for Primary Immunodeficiencies (CEREDIH), Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.
3. Transition platform « La Suite », Necker-Enfants University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

ضعف المناعة الأولي (PID)، المسمى أيضًا ضعف المناعة الوراثي (HID)، هو مجموعة كبيرة وغير متجانسة من الأمراض الجينية النادرة التي تمس الجهاز المناعي والتي تؤدي إلى خطر مرتفع للإصابة بمضاعفات ذات طبيعة عدوائية، أو مناعية ذاتية، أو التهابية، أو أرجية، أو حبيبية، أو تكاثرية لمفية حميدة أو خبيثة. يمكن أن تؤثر هذه الأمراض على المناعة الفطرية و/أو المناعة التكيفية (الخلطية و/أو الخلوية) سواء عند الأطفال أو البالغين. وبالتالي فإن هناك تبايناً كبيرًا في التجلي السريري وتطور المرض عند المصابين بأمراض PID/HID.

لقد مكن استخدام الأساليب الإحصائية المتقدمة والمعتمدة على الحواسيب متزايدة التطور من تطوير أدوات قوية (تسمى "الذكاء الاصطناعي" أو "التعلم الآلي Machine Learning"). ويساعد استخدامها المتزايد في مجالات متعددة، وخاصة في المجال الطبي، على مجابهة العديد من التحديات التي تواجه العاملين في المجال الصحي والمرضى، ولا سيما على تسريع وتحسين التشخيص.

يعتمد تدريس الطلاب، كما هو الشأن بالنسبة لتعليم الخوارزميات، على تحديد الأعراض والعلامات السريرية وشبه السريرية الاعتيادية (ذات فاصل ثقة معقول). ومع ذلك، في حالات ضعف المناعة الوراثي، غالبًا ما تكون الصورة السريرية للمريض فريدة ويمكن لكل مريض أن يقدم جزءًا صغيرًا جدًا من الصورة السريرية "المبدئية" للمرض، والتي تتضح مع تحسن المعرفة وتوصيف أنماط ظاهرية جديدة. وبالتالي، فإن المرضى الذين يعانون من متلازمة فرط IgE (جوب باكلي (Job-Buckley)، بسبب طفرة فقدان الوظيفة في جين عامل النسخ STAT3) قد يكون لديهم فقط جزء من الصورة العامة التي يمكنها أن توجِّه نحو هذا التشخيص. وغالبا ما يؤدي هذا إلى تأخير التشخيص واحتمال تفويت الفرصة للمريض أو لمن حوله.

تمثل البيانات الصحية الطبية (خاصة تلك الموجودة في التقارير الطبية) مصدرًا مفيدًا جدا لأدوات الذكاء الاصطناعي. كيف نعلمها أن مريضًا مصابا بالعداوى الرئوية الجَيبيّة المتكررة وآخر مصابًا بفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي لديهم في الواقع نفس التشخيص لمرض ضعف مناعة وراثي (على سبيل المثال: ضعف المناعة الشائع المتغير (CVID) أو ضعف المناعة المشترك (CID)) ؟ علاوة على ذلك، يوجد تداخل ("overlap") كبير في الأعراض (في الواقع، هناك عدد قليل من الأعراض الواصمة للمرض (pathognomonic)). وهو ما يؤدي إلى بعض الصعوبات في تدريب الخوارزميات التشخيصية

بشكل فعال. وتَستخدم الأساليب الحالية البيانات الحقيقية للمريض (لا تلك الخاصة بالحالات السريرية الشاذة أو المعقدة) والتي تُعتمد بعد ذلك لإثراء الأدوات وتدريبها/تعليمها على التعرف على الأنماط المتكررة ("pattern") مما يعطي ثقلا محددًا لكل علامة أو مجموعة من العلامات. ولهذا السبب، تعد أدوات معالجة اللغة الطبيعية (NLP) واعدة. يمكن لهذه البرامج تحليل النص الطبيعي، أي النص غير القياسي، كالذي يدونه متخصصو الصحة في التقارير الطبية والعملياتية والتصويرية والتشريحية)، ولكن أيضًا بالاشتراك مع عناصر قياسية (مثل البيانات الخام للنتائج البيولوجية والتصويرية والتشريحية المرضية).

تتم بعد ذلك مقارنة هذه المصطلحات بالمصطلحات القياسية التي تسمى الرموز الظاهرية "phecodes" من قائمة مفردات أنطولوجيا النمط الظاهري البشري (Human Phenotype Ontology)، مما يسمح بمعالجتها الرقمية والإحصائية من أجل تحديد أوجه التشابه، وهو ما يتيح على سبيل المثال، التقصي ضمن مستودع من البيانات الصحية بحثا عن المرضى دون تشخيص والذين لديهم صورة سريرية مماثلة، مما يجعل من الممكن تقليل وقت التشخيص لديهم. في الواقع، إذا كانت نسبة الخطر المحسوبة بناءً على ثقل كل علامة تشير إلى احتمال كبير للإصابة بضعف المناعة الوراثي، فمن الممكن بعد ذلك إحالة المريض إلى الأخصائي الذي سيقترح الاختبارات المناسبة (بما في ذلك الاختبارات الجينية ذات الصلة). لقد مكنت الأعمال المختلفة التي تستخدم نماذج إحصائية وحاسوبية مختلفة (الخوارزميات ± بالإضافة إلى آراء الخبراء) بالفعل من تحديد بعض العلامات التحذيرية المرتبطة بتشخيص ضعف المناعة الوراثي (توسع القصبات الهوائية، أمراض المناعة الذاتية، تضخم الطحال، الاعتلال الرئوي الخلالي، قلة الكريات بالمناعة الذاتية، العداوى المتكررة وخاصة الاعتلالات الرئوية بالمكورة الرئوية) وهو ما جعل من الممكن تقليل وقت التشخيص بمقدار 1 إلى 3 سنوات.

ونظرًا لشح البيانات الواقعية الكاملة عن المرضى الذين يعانون من أمراض نادرة، لا تزال هناك تحديات قائمة في تحسين الدرجات الخاصة بأمراض ضعف مناعة وراثية معينة (على سبيل المثال، عوز STAT1 باكتساب الوظيفة والذي له صورة سريرية متغيرة للغاية). وستكون أدوات جمع هذه البيانات حاسمة في تحسين هذا الجانب.

علاوة على ذلك، على المستوى الدولي، توجد اختلافات إقليمية في الوصول إلى الرعاية، وفي حوسبة البيانات الصحية، وفي الصورة السريرية (على سبيل المثال، عدوى BCGitis (BCG) لا توجد تقريبًا في البلدان التي لا تستخدم لقاح BCG بشكل منهجي، أو العداوى الفطرية المتوطنة في آسيا أو في أمريكا اللاتينية).

وأخيرا، من المهم أن تُؤخذ الاعتبارات الأخلاقية في الحسبان، خاصة أمن البيانات الصحية والبيانات الشخصية، وهي ما تسمى بالبيانات "الحساسة". ومن المحتمل أيضا أن تتضمن الخوارزميات تحيزات قد تؤدي إلى التمييز (الجنسي، والعرقي، والاجتماعي والاقتصادي، والوصول إلى الموارد الصحية الرقمية، وما إلى ذلك).

Les déficits immunitaires primitifs (DIP, ou aussi appelés héréditaires, DIH) sont un large et hétérogène groupe de maladies génétiques rares du système immunitaire conduisant à un risque accru de complications de nature infectieuse, auto-immune, inflammatoire, allergique, granulomateuse, lymphoprolifération bénigne ou maligne. Ils peuvent affecter l'immunité innée et/ou l'immunité adaptative (humorale et/ou cellulaire) chez les enfants comme chez les adultes. Il y a donc une grande variabilité dans le mode de présentation et le profil évolutif des patients avec un DIP/DIH.

L'usage de méthodes statistiques avancées basées sur des calculateurs de plus en plus sophistiqués ont permis de développer des outils puissants (appelés 'intelligence artificielle' ou machine apprenante — 'machine learning'). Leur usage dans des domaines de plus en plus nombreux, et notamment dans le champ médical, permet de relever un certain nombre de défis qui se posent aux professionnels de santé et aux patients notamment d'accélérer et améliorer le diagnostic.

L'enseignement aux étudiants comme celui des algorithmes est basé sur l'identification de symptômes, signes cliniques et paracliniques habituels (avec un intervalle de confiance raisonnable). Or, dans le cas des DIH, le tableau clinique est assez souvent unique au patient et chaque patient peut présenter une toute petite partie du tableau clinique 'princeps', lequel évolue au gré de l'amélioration des connaissances et la description de phénotypes nouveaux. Ainsi, les patients avec un Syndrome Hyper IgE (de Job-Buckley, par mutation perte de fonction du gène codant pour le facteur de transcription

STAT3) peuvent n'avoir qu'une partie du large tableau pouvant faire évoquer ce diagnostic. Ceci induit souvent un retard au diagnostic et une perte de chance potentielle pour le patient voire son entourage.

Les données médicales de santé (notamment celles présentes dans les comptes-rendus médicaux) représentent une source très utile pour les outils d'intelligence artificielle. Comment leur faire apprendre qu'un patient avec des infections sino-pulmonaires récurrentes et un autre avec une anémie hémolytique auto-immune ont en fait le même diagnostic de DIH (par ex. : Déficit Immunitaire Commun Variable, DICV, ou un Déficit Immunitaire Combine, DIC) ? Par ailleurs, il existe un recouvrement important ('overlap') de symptômes (en effet, il existe un petit nombre de signes pathognomoniques). Ceci induit une certaine difficulté à entraîner efficacement les algorithmes d'identification diagnostique. Les approches actuelles utilisent des données réelles de patients (et non des cas cliniques extrêmes ou caricaturaux) qui vont ensuite alimenter les outils et les entraîner/éduquer à reconnaître des motifs récurrents ('patterns') donnant un poids spécifique à chaque signe ou combinaison de signe. Pour cela, les outils de traitement du langage naturel (Natural Language Processing, NLP) sont prometteurs. Ces logiciels peuvent analyser le texte naturel, c'est-à-dire, non standardisé, tel que saisi par les professionnels de santé dans les comptes-rendus médicaux, opératoires, d'imagerie, d'anatomopathologie), mais aussi en combinaison avec des éléments standardisés (tels que des données brutes de résultats biologiques, d'imagerie, d'anatomopathologie).

Ces termes sont ensuite comparés à des termes standard appelés 'phecodes' issus du catalogue d'ontologie phénotypiques humaine (Human Phenotype Ontology, HPO), ce qui permet leur traitement informatique et statistique pour établir des similarités, ce qui permet par exemple, d'interroger un entrepôt de données de santé pour rechercher des patients sans diagnostic posé et qui ont un tableau clinique proche, ce qui permet de réduire le délai diagnostique chez eux. En effet, si le score de risque calculé sur la base de poids pour chaque signe indique une probabilité élevée de DIH, le patient peut ensuite être orienté vers le spécialiste qui proposera les tests appropriés (incluant les analyses génétiques pertinentes). Différents travaux utilisant différents modèles statistiques et computationnels (algorithmiques ± associés d'avis d'experts) ont déjà permis d'identifier certains signes d'alerte associés à un diagnostic de DIH (dilatation des bronches, maladies auto-immunes, splénomégalie, pneumopathie interstitielle, cytopénies auto-immunes et infections récurrentes, notamment pneumopathies à pneumocoque) et que cela a permis de réduire le délai diagnostique de 1 à 3 ans.

Devant le peu de données complètes en vie réelle pour les patients avec des maladies rares, il reste encore des défis pour affiner les scores pour des DIH précis (par exemple, déficit en STAT-1gain de fonction dont le tableau clinique est extrêmement variable). Des outils permettant de collecter ces données vont être décisifs pour améliorer cet aspect.

Du reste, au niveau international, des différences régionales existent dans l'accès au soin, dans l'informatisation des données de santé, dans le tableau clinique (par exemple, les BCGites qui ne se voient presque plus dans les pays où le BCG n'est plus systématiquement réalisé, ou des infections fongiques endémiques en Asie, ou en Amérique latine).

Enfin, des considérations éthiques sont importantes à garder en tête : sécurité des données de santé et des données personnelles — ce sont des données dites « sensibles ». Les algorithmes comprennent potentiellement des biais pouvant conduire à des discriminations (de genre, ethniques, socio-économiques, d'accès aux ressources de santé digitale…).

المراجع :

1. Rivière JG, Soler Palacín P, Butte MJ. Proceedings from the Inaugural Artificial Intelligence in Primary Immune Deficiencies (AIPID) conference. J Allergy Clin Immunol. 2024 Jan 13:S0091-6749(24)00033-2. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.002. Online ahead of print. PMID: 38224784
2. Kirk Robert, Aaron T Chin, Klaus Loewy, Lisa Pompeii, Harold Shin, Nicholas L Rider. Natural language processing of clinical notes enables early inborn error of immunity risk ascertainment. J Allergy Clin Immunol Glob. 2024 Feb 2;3(2):100224. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100224. eCollection 2024 May 7.
3. Nicholas L Rider, Michael Coffey, Ashok Kurian, Jessica Quinn, Jordan S Orange, Vicki Modell, Fred Modell. A validated artificial intelligence-based pipeline for population-wide primary immunodeficiency screening. J Allergy Clin Immunol. 2023 Jan;151(1):272-279. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.005. Epub 2022 Oct 13.