



HAL
open science

Impact pronostique de la maladie résiduelle (MRD) prédite par Machine Learning pour les patients atteints de myélome éligibles à l'autogreffe

Emmanuel Sleiman

► To cite this version:

Emmanuel Sleiman. Impact pronostique de la maladie résiduelle (MRD) prédite par Machine Learning pour les patients atteints de myélome éligibles à l'autogreffe. Médecine humaine et pathologie. Université de bourgogne, 2024. Français. NNT: . tel-04742367

HAL Id: tel-04742367

<https://theses.hal.science/tel-04742367v1>

Submitted on 17 Oct 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

ANNÉE 2024

N°

**Impact pronostique de la maladie résiduelle
(MRD) prédite par *Machine Learning* pour les
patients atteints de myélome éligibles à
l'autogreffe**

THÈSE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 28 juin 2024

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par : Emmanuel Sleiman

Né le : 26 juin 1996

à : Marseille



AVERTISSEMENTS

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourtent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du Code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Impact pronostique de la maladie résiduelle (MRD) prédite par Machine Learning pour les patients atteints de myélome éligibles à l'autogreffe © Juin 2024

Auteur :
Emmanuel SLEIMAN

Encadrement :
Dr. Marie LABRUYERE & Dr Denis CAILLOT

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« Attribution- Pas d'Utilisation Commerciale- Pas de modification 4.0 International »
disponible en ligne : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



ANNÉE 2024

N°

Impact pronostique de la maladie résiduelle (MRD) prédite par *Machine Learning* pour les patients atteints de myélome éligibles à l'autogreffe

THÈSE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 28 juin 2024

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par : Emmanuel Sleiman

Né le : 26 juin 1996

à : Marseille

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
(Disponibilité du 01/06/2023 au 31/05/2024)			
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2023 au 31/08/2025)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
Mme	Monique	DUMAS	(01/06/2022 au 31/05/2025)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2022 au 31/08/2025)
M.	Paul	SAGOT	(02/11/2022 au 31/10/2025)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie (Disponibilité du 17/04/2023 au 16/04/2024)
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
M.	Jean-David	FUMET	Cancérologie radiothérapie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Maxime	NGUYEN	Anesthésie réanimation
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie (Disponibilité pour convenances personnelles)
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX-WALDNER	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur **Marc MAYNADIE**

Doyen de la faculté de Médecine-Professeur des Universités-Patricien Hospitalier

Assesseurs :

Monsieur le Professeur **Jean-Pierre QUENOT**

Professeur des Universités-Patricien Hospitalier

Monsieur le Docteur **Julien GUY**

Patricien Hospitalier

Monsieur le Docteur **Pierre-Jean FRANCIN**

Patricien Hospitalier

Directeur de thèse :

Madame le Docteur **Marie LABRUYERE**

Patricien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers le **Professeur Marc Maynadié**, président du jury, pour m'avoir non seulement accordé l'opportunité de soutenir ma thèse, mais aussi pour m'avoir ouvert les portes de son laboratoire. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon parcours et d'avoir considéré mes choix.

Je souhaite adresser mes plus sincères remerciements au **Professeur Jean-Pierre Quenot**, pour m'avoir guidé avec assurance à travers les défis et les difficultés. Merci pour votre hardiesse intrépide, votre engagement professionnel remarquable et votre préoccupation pour façonner un futur médical responsable et humain.

Au **Docteur Marie Labruyere**, chère Marie, je ne pourrais jamais suffisamment te remercier d'avoir accepté l'encadrement de ce travail. Tu resteras un modèle d'inspiration constante et de motivation infinie. J'admire tes mots justes, ta disponibilité à toute épreuve faisant l'unanimité, tes délicates attentions tout autant que ton savoir débordant ! J'espère sincèrement que nos chemins se recroiseront.

Au **Docteur Julien Guy**, Julien, merci d'avoir donné de l'envergure à ce travail en me montrant le chemin de l'inédit et de m'avoir donné le goût de la biologie médicale. Tu as été un guide assuré dans ma compréhension des hémopathies, transformant ainsi chaque moment au laboratoire en une montagne de connaissance et de compréhension.

Au **Docteur Pierre-Jean Francin**, Pierre-Jean, merci d'avoir su jongler entre les gènes et l'amitié avec une aisance déconcertante. Je te dois non seulement une meilleure compréhension de la science, mais aussi des souvenirs précieux. Merci d'avoir coloré mon voyage au centre de la biologie de la plus belle des manières.

Aux médecins qui m'ont tout appris,

Au **Docteur Denis Caillot**, mon mentor. Denis, c'est avec admiration et respect que je vous remercie pour votre influence inestimable dans ma vie professionnelle et personnelle. Vous m'avez inspiré chaque jour dans le travail, la réflexion et la réalisation. Je respecterai toujours vos accomplissements humains et merci du fond du cœur de m'avoir offert le plein potentiel de devenir un bon médecin. Vous avez marqué ma vie et je m'engage à l'avenir en votre honneur de toujours pratiquer la médecine avec détermination, engagement et excellence.

Au **Docteur Ingrid Lafon**, Ingrid, merci de m'avoir montré comment mobiliser mes ressources pour aimer les patients. J'ai appris à chaque fois ce qui est juste et nécessaire à tes côtés. Je te dois la résilience et l'anticipation permanente des défis d'une vie hospitalière et personnelle réussie. Au-delà de ton expérience à laquelle j'aspire, j'espère que tu trouveras à travers ces mots le témoignage de mon affection.

Aux médecins qui m'ont fait confiance,

Au **Professeur Régis Peffault de Latour**, Régis, je vous remercie chaleureusement de votre enthousiasme perpétuel et salue votre discernement. Merci de votre bienveillance, votre confiance (qui n'exclue pas le contrôle...) et de croire en mes capacités pour intégrer le plus grand service d'allogreffe de France.

Au **Professeur Hervé Avet-Loiseau**, cher Professeur, je vous dédie ce travail, en signe de reconnaissance pour votre contribution exceptionnelle. Votre impact sur ma vie académique et professionnelle restera gravé dans ma mémoire, et je continuerai à m'efforcer de suivre votre exemple dans tous mes travaux futurs.

Aux médecins que j'affectionne particulièrement,

Au **Docteur François Bailly**, François, tu m'as donné la confiance nécessaire pour poursuivre mes aspirations et m'élever. Je te dédie ce moment d'accomplissement pour ton impact positif et durable sur ma vie de jeune médecin. Je m'efforcerai de mettre en pratique toutes tes leçons et ton soutien inconditionnel me porte encore pour braver l'avenir!

Aux **Docteurs Chrétien, Pedri, Paysot, Andreu, Jacquier, Kaphan, De Lima, Ruggiu-Goirand et Sicre de Fontbrune**, que je remercie singulièrement.

À ma famille,

Maman, s'il ne fallait remercier qu'une seule personne pour l'accomplissement de cette thèse, ce serait toi, sans aucune hésitation. Tes sacrifices, ton amour inconditionnel et ton soutien constant ont été les piliers sur lesquels j'ai pu construire ma vie. Chaque jour, tu as été là pour m'encourager, me reconforter et me rappeler que je suis capable de surmonter tous les défis. Je te suis infiniment reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi. Tes sacrifices silencieux et ton soutien désintéressé sont les fondations sur lesquelles repose cette réussite. Chaque moment heureux de ma vie porte l'empreinte de ton amour. Grazie mama! Cette thèse est autant la tienne que la mienne, car tu as été mon guide et tu le seras pour toujours.

Papa, depuis mon plus jeune âge, tu as su éveiller en moi cette soif de comprendre le monde qui nous entoure. Tes expériences improvisées parfois dangereuses et tes encouragements constants à poser des questions et à chercher des réponses ont façonné ma vision du monde. Merci de m'avoir poussé à aller de l'avant, même lorsque les défis semblaient insurmontables.

Mes grands parents **Josette & Raphaël, Alma & Badaoui** qui m'ont offert une enfance heureuse et que je porterai toujours dans mon cœur.

Elyan, je serai toujours là pour toi ; avec tes parents **Mathilde & Eric** ainsi que **Laure** ta grand-mère, nous veillerons toujours à ta santé, ton intégrité et ton bonheur.

À tous les autres membres de ma famille, je vous suis reconnaissant pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ce parcours. Votre présence et votre soutien ont été des éléments essentiels, un grand merci!

À mes amis du quotidien,

Léo, si tu n'étais pas déjà passé par là, je te dirais bon courage, mais maintenant, je n'ai plus qu'à te dire merci. J'ai beaucoup d'estime pour toi, ta compagnie a rendu mon quotidien vraiment meilleur. Jamais je n'oublierai tous les moments passés ensemble à travailler, s'amuser, penser... Je te confierai ma vie, les yeux fermés car tu es tout simplement un médecin remarquable! J'ai profité de ces trois dernières semaines pour prendre rendez-vous avec ta secrétaire... et te laisser un message important : Objet du message : pour info. Corps du message : ferme ton g*****, mais n'oublie pas que nous partons ensemble et que tu pourras toujours compter sur moi. Signature : MDFDC Amitiés ES.

Lina, tout commence et s'achève au 5 rue Jean Renaud. Merci d'avoir fait de notre amitié une priorité. Je n'oublierai jamais la complicité humaine que nous avons construite ensemble. Je te donnerai toujours du temps, et tu pourras toujours compter sur moi, ici ou ailleurs... Je salue également, ta famille corse et marocaine que je considère comme mes proches. Merci pour ta brillante qualité de tout comprendre avant même que je parle. Tu as et tu seras toujours là dans les décisions importantes de ma vie.

Eléonore, merci, de ton accueil si chaleureux lors de mon premier hiver glacial à Dijon, de ta perpétuelle bienveillance et de m'avoir toujours tiré vers le haut. J'aime profondément ta franchise, ta clairvoyance et ton empathie. Merci de corriger mes sorties de route et de veiller sur moi. Je serai toujours là pour te prêter une oreille attentive.

Claire, merci, d'avoir donné du crédit au jeune homme stressé que tu as rencontré en 2016. Désormais, tu vois très bien ou nous allons... Merci d'être étincelante, solaire, lumineuse et exaltée. Je serai fièrement le parrain de **Constance** que j'aimerai et protégerai toute ma vie.

Yoann, mon ami de toujours, ta confiance et ta fidélité me rendent heureux autant que ton talent artistique incomparable. Merci pour ta musique et ta singularité.

À mes amis encore un peu marseillais,

Merci à vous tous d'être toujours là, d'aimer la folie, l'abondance et le lâché-prise! Dispersés aux quatre coins de la France et même outre-mer... j'espère garder toujours un peu de vous avec moi, votre amitié est si riche et profondément sincère.

Aux jeunes mariés **Maeva & Axel**, à **Charlène** si unique et inestimable à mes yeux, à **Clotilde & Robin** mes inséparables préférés que je chéris tant, **Mélanie** l'épatante, **Coline** l'irrésistible, **Carla** l'affectueuse, **Tyfaine** l'extravagante, **Carla** la célèbre, **Cyril** le frerot, et tous les autres!

À mes amis suspicieux parisiens,

Merci d'avoir déboursé des loyers astronomiques juste pour qu'on puisse passer des heures à table à se rappeler combien on s'aime!

Clara & Pierre, je vous suivrai toujours dans vos choix même les plus audacieux, **Charlotte & Lucas**, vous me rendez un peu plus heureux chaque jour, **Thais & Thomas**, vous m'épatez par votre force solidaire, **Salomé & Pierrick**, merci de nous offrir votre convivialité débordante, **Clem & Yann**, merci de me faire confiance aveuglement pour prendre soins de vous. **Julien**, merci d'être un ami fidèle. Je vous aime profondément et suis enchanté à l'idée d'être votre voisin à nouveau!

À mes amis & collègues,

Mathilde, Léa, Chloé B, comment ne pas vous dire que j'aimerais retravailler avec vous...

Chloé (Crampon), Tiffany & Caroline votre présence est indispensable. Merci d'avoir dépassé les apparences (parfois trompeuses...) pour m'offrir une complicité professionnelle et amicale que j'affectionne tout particulièrement. Vous aurez toujours toute ma confiance!

Florence & Arthur, merci d'avoir sympathisé avec un tyran et de m'avoir encouragé à être moi-même.

Adèle & Benjamin, merci pour les quartiers sels, les balades à vélo, les apéros, vous êtes des héros du kiff!

Thomas & Andréanne, quel beau duo tendre et sophistiqué. Sans toi **Andréanne** je serai toujours dans la salle d'attente des urgences odontologiques et sans toi **Thomas** je boirai probablement encore du mauvais Gin! Merci à tous les deux.

Mélanie, Jean, Emma, Marie et Charly, merci pour les conversations loufoques qui ont meublé les longues après-midis de l'été 2023!

Victoire, Claire, Julie et Stéphanie, merci d'avoir rendu la greffe de moelle plus facile à vivre et l'internat à Saint-Louis vraiment marrant!

À toutes les équipes paramédicales, merci à toutes les infirmières, aide-soignantes et secrétaires qui m'ont accompagné tout au long de mon internat en médecine. Votre patience, votre pédagogie et votre humanité m'ont profondément marqué et m'ont appris des leçons précieuses que je n'oublierai jamais. Merci pour votre capacité à transformer des situations difficiles en moments d'apprentissage, pour votre disponibilité malgré des journées débordantes, et pour votre capacité à toujours trouver un mot gentil ou un geste réconfortant. Vous avez joué un rôle crucial dans ma formation, et c'est en grande partie grâce à vous que je suis devenu le professionnel de santé que je suis aujourd'hui.

À ceux qui m'ont beaucoup donné,

Nicolas, merci de ton sang-froid, de ton intelligence plurielle, de ton affection qui déborde et surtout merci d'avoir toujours essayé de tenir le mal loin de moi!

Tristan, quel courage, quitter les États-Unis pour le bout de la ligne 11... J'espère que tu seras bientôt un Français heureux! Merci d'avoir ramené des USA, la démesure américaine que tu conjuges subtilement à la susceptibilité capricieuse française.

Mathilde, merci de tout faire pour garder notre famille soudée.

Manu le grand, merci de m'avoir montré l'exemple de la réussite, de m'avoir soutenu et conseillé de travailler plus pour profiter plus!

Enfin, je n'oublie pas mes précieux **relecteurs, enseignants, professeurs** ainsi que tous ceux qui m'ont appris, soutenu et aimé.

TABLE DES MATIÈRES

Serment d'Hippocrate	vii
Remerciements	viii
Table des figures	xv
Liste des tableaux	xvii
Nomenclaturexviii
Abréviations	xix
I INTRODUCTION	1
1 PRÉAMBULE	2
2 BIOLOGIE ET ONCOGÉNÈSE DU MYÉLOME MULTIPLE (MM)	3
2.1 Différenciation des lymphocytes B	3
2.1.1 Différenciation précoce	3
2.1.2 Stimulation du BCR et activation du lymphocyte B	4
2.1.3 Différenciation terminale	4
2.2 Le plasmocyte à longue durée de vie	4
2.3 Genèse de la cellule tumorale	5
2.3.1 Évènements oncogéniques primaires	6
2.3.2 Évènements oncogéniques secondaires	8
3 ÉPIDÉMIOLOGIE DU MYÉLOME MULTIPLE (MM)	12
3.1 Incidence, âge médian au diagnostic et fréquence du MM	12
3.2 Données de survies et prise en charge du MM en 1ère ligne	13
3.2.1 La greffe de cellules souches autologues comme standard de traitement du sujet éligible	13
3.2.2 Double autogreffe en <i>tandem</i> pour les myélomes de haut-risque cytogénétique.	14
3.2.3 Les anticorps monoclonaux (mAbs) comme régime standard à l'induction	15
4 LA MALADIE RÉSIDUELLE (MRD) ET LE MYÉLOME MULTIPLE	17
4.1 Concepts et définitions	17
4.2 État de l'art de la MRD dans le myélome	17
4.2.1 Les données déjà disponibles	18
4.2.2 L'avenir de la MRD	21
4.3 Techniques de MRD dans le myélome	24
4.3.1 MRD myélome par <i>Next-Generation Sequencing</i> (NGS)	24
4.3.2 MRD myélome par <i>New-Generation Flow Cytometry</i> (NGF)	26
5 INTELLIGENCE ARTIFICIELLE & MÉDECINE	28
5.1 Définitions de l'IA	28

5.2	Qu'est-ce que le Machine Learning?	29
5.3	IA & Myélome	30
5.3.1	Machine Learning, Deep Learning et diagnostic du myélome multiple	31
5.3.2	Machine Learning et évaluation du pronostic des patients	32
5.4	Réflexions et perspectives	34
6	RATIONNEL & OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	35
II	MATÉRIEL & MÉTHODES	36
7	DESIGN DE L'ÉTUDE	37
7.1	Présentation générale de l'étude	37
7.2	Recueil des données	38
7.3	Patients & stratégies thérapeutiques	38
7.3.1	Critères d'éligibilité	38
7.3.2	Critères d'exclusion	38
7.3.3	Traitements	39
7.4	Évaluation de la MRD phénotypique par cytométrie en flux multiparamétrique	40
7.5	Évaluation de la cytogénétique initiale	40
7.6	Analyses statistiques	41
7.6.1	Data pre-processing et sélection des variables du modèle	41
7.6.2	Algorithme de Machine Learning	41
7.6.3	Analyses de survie	42
8	MODÉLISATION PRÉDICTIVE ET APPRENTISSAGE STATISTIQUE	43
8.1	Choix du modèle d'apprentissage	43
8.2	Apprentissage supervisé	44
8.3	Énoncé des principes d'un modèle paramétrique	45
9	LE MODÈLE DE RÉGRESSION LOGISTIQUE	46
9.1	Définition générale du modèle	46
9.1.1	Détermination de la fonction de prédiction f	47
9.1.2	Expression du modèle	49
9.2	Apprentissage supervisé et maximum de vraisemblance	49
9.2.1	Définition mathématique de l'apprentissage supervisé	49
9.2.2	Définition de la fonction perte pour le modèle de régression logistique	50
9.3	Descente de Gradient et minimisation de la fonction coût	51
9.3.1	Définition de la descente de gradient	52
9.3.2	Gradient de la fonction coût	52
9.3.3	Algorithme de la descente de gradient, approche géométrique	53
9.3.4	Algorithme de la descente de gradient, approche stochastique	54
9.3.5	Remarques	54
10	TRAITEMENT DES DONNÉES	55
10.1	Sélection des variables	55
10.1.1	Liaison des variables explicatives avec la variable à expliquer	56
10.1.2	Optimisation « pas à pas » du nombre de variables du modèle	57
10.2	Apprentissage et validation interne	61
10.2.1	Scission de la base de données	61
10.3	Validation externe	61
11	MÉTRIQUES DE PERFORMANCE ET COURBE ROC	63

11.1 Métriques de performance d'un algorithme de classification	63
11.1.1 Matrice de confusion & métriques dérivées	63
11.1.2 Courbes ROC d'une fonction score	67
11.2 Quel seuil de classification privilégier?	69
III RÉSULTATS	70
12 POPULATION DE L'ÉTUDE	71
12.1 Cohorte principale du CHU de Dijon	71
12.2 Cohorte secondaire centres IFM	71
12.3 Répartition des traitements d'induction	72
12.4 Tables & Flow charts	72
13 SÉLECTION DES VARIABLES DU MODÈLE PRÉDICTIF	75
13.1 Analyse univariée	75
13.2 Force d'association des variables qualitatives à la MRD	77
13.3 Optimisation et choix du modèle définitif	77
14 PRÉDICTION DE LA MRD PAR APPRENTISSAGE SUPERVISÉ	79
15 PERFORMANCES DE LA RÉGRESSION LOGISTIQUE	82
15.1 Performances sur les données de validation interne & externe	82
15.1.1 Métriques de performances dérivées des matrices de confusion	82
15.1.2 Métrique de performance dérivée de la courbe ROC	83
15.2 Analyse qualitative de l'erreur	85
16 IMPACT DE LA MRD SUR LA SURVIE DES PATIENTS	86
16.1 Analyse de survie en fonction de la MRD post-induction réelle	86
16.2 Analyse de survie en fonction de la MRD prédite	91
IV DISCUSSION	94
17 ANALYSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS	95
18 LIMITES DU TRAVAIL	100
19 PERSPECTIVES D'UTILISATION CLINIQUE	101
V CONCLUSIONS	105
BIBLIOGRAPHIE	107
ANNEXES	115
A TABLEAUX DES PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT L'IMPACT PRONOSTIQUE DE LA MRD DANS LE MYÉLOME D'APRÈS [66]	115
B DÉCOMPOSITION BIAIS/VARIANCE DE L'ERREUR EMPIRIQUE	116
C PRINCIPAUX ESSAIS ÉVALUANT UNE STRATÉGIE MRD-GUIDÉE D'APRÈS [116]	117

TABLE DES FIGURES

Figure 2.1	Réarrangement du locus IgH sur le chromosome 14 d'après GUPTA et al. [17]	4
Figure 2.2	Activation du lymphocyte B et différenciation en plasmocyte à longue durée de vie d'après ALBERGE [19]	5
Figure 2.3	Le génome du myélome multiple au diagnostic d'après ALBERGE [19] .	10
Figure 3.1	Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 pour le myélome multiple et le plasmocytome d'après LE GUYADER et al. [52]	13
Figure 4.1	Impact clinique de la MRD dans tous les groupes de patients d'après MUNSHI et al. [10]	19
Figure 4.2	Représentation schématique de la MRD plasmocytaire par NGS d'après FAHAM et al. [76]	25
Figure 4.3	Stratégie de <i>gating</i> en MRD myélome par CMF	27
Figure 5.1	Test de Turing	30
Figure 5.2	Représentation schématique d'un agent intelligent d'après [80]	30
Figure 8.1	Algorithmes & problématiques en machine learning	43
Figure 8.2	Méthodes d'apprentissage en Machine Learning	44
Figure 8.3	Matrice de design et vecteur étiquette d'un problème d'apprentissage supervisé d'après AZENCOTT [81]	45
Figure 8.4	Schéma du processus d'apprentissage supervisé d'après AZENCOTT [81]	45
Figure 9.1	Représentation graphique de la fonction logistique ou sigmoïde.	48
Figure 9.2	Représentation graphique du gradient (flèche bleue) d'une fonction multivariable d'après [101]	53
Figure 9.3	Représentation graphique de la direction opposée du gradient (flèche rouge) pour approcher le minimum d'une fonction coût d'après [102] .	53
Figure 9.4	Algorithme de descente de gradient d'après [80]	54
Figure 10.1	Compromis biais variance en <i>machine learning</i>	59
Figure 10.2	Sélections des variables du modèle	60
Figure 10.3	Scission de la base de données	61
Figure 10.4	Traitement des données pour l'élaboration du modèle d'apprentissage statistique	62
Figure 11.1	Classification binaire d'après SAITO et REHMSMEIER [105]	64
Figure 11.2	Calcul de l'ACC (<i>Accuracy</i>) d'après [105]	64
Figure 11.3	Calcul du taux d'erreur d'après [105]	64
Figure 11.4	Calcul de la sensibilité d'après [105]	65
Figure 11.5	Calcul de la spécificité d'après [105]	65
Figure 11.6	Calcul de la précision d'après [105]	65
Figure 11.7	Fonction score et seuil de décision	67
Figure 11.8	Représentation graphique de la courbe ROC	68
Figure 12.1	<i>Flow-charts</i> des patients inclus	73
Figure 13.1	Force d'association des variables qualitatives et de la MRD	77
Figure 14.1	Modèle de régression logistique MRD PrAIdict entraîné	80
Figure 14.2	<i>Binned plot</i> des résidus du modèle regroupés par intervalles de valeurs prédites	81
Figure 15.1	Matrices de confusion des MRD réelles et prédites	82
Figure 15.2	Courbes ROC et AUC sur les cohortes de validation	84

Figure 15.3	Histogramme des prédictions de la MRD	85
Figure 16.1	Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale pour la cohorte principale	87
Figure 16.2	Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression pour la cohorte principale	88
Figure 16.3	Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression pour la cohorte principale en fonction de la MRD	89
Figure 16.4	Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale pour la cohorte principale en fonction de la MRD	90
Figure 16.5	<i>Forest plot</i> des <i>hazard ratio</i> pour la survie sans progression en fonction de la MRD	91
Figure 16.6	Impact pronostique de la MRD réelle et prédite sur la survie globale des patients	92
Figure 16.7	Impact pronostique de la MRD réelle et prédite sur la survie sans progression des patients	93
Figure 17.1	Complexité d'un algorithme selon la notation Big O	98
Figure 19.1	Proposition d'une stratégie de traitement intégrant la prédiction de MRD	104

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1	Fréquences des translocations impliquant IgH dans le myélome multiple reproduite d'après WIEDMEIER-NUTOR et BERGSAGEL [27].	7
Table 2.2	Gènes affectés par des mutations somatiques récurrentes dans le myélome d'après ALBERGE [19].	11
Table 4.1	Critères IMWG de MRD négativité pour le myélome multiple d'après KUMAR et al. [66]	18
Table 4.2	Panel de fluorochromes disponibles au CHU de Dijon	26
Table 11.1	Matrice de confusion d'un <i>classifieur</i> binaire	63
Table 12.1	Régime d'induction	72
Table 12.2	Caractéristiques des patients inclus dans l'étude	74
Table 13.1	Statistiques univariés : variables prédictives, rechute et MRD	76
Table 15.1	Comparaison des performances de la régression logistique entre les ensembles de validation interne et externe	83

NOMENCLATURE

$\bar{W} = [w_1, w_2, \dots, w_n]$ vecteur poids paramétriques du modèle

$\bar{X} = [x_1, x_2, \dots, x_n]$ vecteur variables explicatives de l'ensemble d'apprentissage

$\bar{Y} = [y_1, y_2, \dots, y_m]$ vecteur variable à prédire de l'ensemble d'apprentissage

β constante du modèle

η hyperparamètre du modèle, taux d'apprentissage

$\hat{\theta}$ paramètres du modèle minimisant la fonction coût

\mathbb{E} espérance mathématique d'une variable aléatoire

$\mathcal{L}(\theta)$ fonction coût *Log Loss*

\mathcal{X} espace des variables explicatives

\mathcal{Y} espace de la variable à prédire

\mathfrak{M} modèle de machine learning

$P(Y)$ probabilité de distribution de la variable aléatoire Y

$\nabla \mathcal{L}(a(z; \theta), y)$ gradient de la fonction coût de paramètres θ

ϕ fonction théorique de prédiction

$\theta = \begin{pmatrix} W \\ \beta \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n+1}$ vecteur paramètres du modèle

$a(\cdot, \mathcal{D}_m)$ modèle entraîné sur \mathcal{D}_m

b biais du modèle

f fonction de prédiction, de classification

i, j, k indices relatifs à un numéro d'éléments

iid variables indépendantes et identiquement distribuées

m nombre d'éléments dans l'ensemble d'apprentissage

n nombre de variables explicatives

\mathcal{D}_m ensemble d'apprentissage

\mathbb{R}^n ensemble des vecteurs à $n \geq 1$ composantes

\mathcal{B}_θ loi de Bernoulli de paramètres θ

\mathcal{D}_{test} ensemble de validation interne

$D_{\mathfrak{M}}$ déviance d'un modèle d'apprentissage

$P = (d_1, \dots, d_n)$ ensemble des points de la fonction coût

w_i i -ième poids du modèle

x_i i -ième variable explicative de l'ensemble d'apprentissage

y_i i -ième variable à prédire de l'ensemble d'apprentissage

ABRÉVIATIONS

ADN Acide désoxyribonucléique	3
AUC <i>Area under the curve</i>	31
BCR Récepteur des lymphocytes B	3
CSP Cellules souches périphériques	19
CSR Commutation isotypique	4
D-IxaRd Daratumumab-Ixazomib-Revlimid [®] -Dexamethasone	72
D-KRd Daratumumab-Kyprolis [®] -Revlimid [®] -Dexamethasone	72
D-Rd Daratumumab-Revlimid [®] -Dexamethasone	20
D-VMP Daratumumab-Velcade [®] -Melphalan-Prednisone	20
D-VTd Daratumumab-Velcade [®] -Thalidomide [®] -Dexamethasone	72
der Chromosome dérivé	7
FISH <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>	41
GLM <i>Generalized linear model</i>	46
IA Intelligence artificielle	2
IMWG <i>International Myeloma Working Group</i>	2
Isa-KRD Isatuximab-Kyprolis [®] -Revlimid [®] -Dexamethasone	96
KRd Kyprolis [®] -Revlimid [®] -Dexamethasone	72
mAbs Anticorps Monoclonaux	15
MM Myélome multiple	2
MRD Maladie résiduelle	2
NGF <i>Next-Generation Flow Cytometry</i>	20, 40
NGS <i>Next-Generation Sequencing</i>	19
OCLR <i>One-class logistic regression algorithm</i>	33
R-ISS <i>Revised International Staging System</i>	2
Rd Revlimid [®] -Dexamethasone	20
SG Survie globale	18
SHM Hypermutation somatique	4
SNV <i>Single nucleotide variant</i>	8
SSP Survie sans progression	18
t(IgH) Translocations impliquant <i>IGH</i>	6, 8
t(MYC) Translocations impliquant <i>MYC</i>	8
VMP Velcade [®] -Melphalan-Prednisone	20
VRd Velcade [®] -Revlimid [®] -Dexamethasone	72
VTd Velcade [®] -Thalidomide-Dexamethasone	20, 72

PREMIÈRE PARTIE:

INTRODUCTION

“If a machine is expected to be infallible, it cannot also be intelligent.”

Computing Machinery and Intelligence, October 1950

A.M. TURING

1	PRÉAMBULE	2
2	BIOLOGIE ET ONCOGÉNÈSE DU MYÉLOME MULTIPLE (MM)	3
3	ÉPIDÉMIOLOGIE DU MYÉLOME MULTIPLE (MM)	12
4	LA MALADIE RÉSIDUELLE (MRD) ET LE MYÉLOME MULTIPLE	17
5	INTELLIGENCE ARTIFICIELLE & MÉDECINE	28
6	RATIONNEL & OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	35

PRÉAMBULE

Le myélome multiple (MM) tel que défini dans la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et adaptée par l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) est une néoplasie plasmocytaire qui représente 1% de l'ensemble des cancers et approximativement 10% des hémopathies malignes dans les pays développés [1].

Ces dernières années, alors que le paysage thérapeutique continue de se dessiner, l'amélioration du pronostic des patients s'inscrit dans le développement de stratégies de traitement personnalisées et adaptées au risque des patients [2].

Les scores actuels d'évaluation du risque tels que le *Revised International Staging System* (R-ISS) [3] ou encore le LP score [4] attribuent un pronostic intermédiaire à un trop grand nombre de patients pour lesquels la survie demeure largement incertaine [5]. D'autre part, même chez les patients pour lesquels le risque est mieux maîtrisé, les combinaisons thérapeutiques optimales et les durées de traitement doivent encore être ajustées pour minimiser le taux d'échec primaire. Celui-ci étant associé à une survie drastiquement diminuée [6].

Les schémas thérapeutiques modernes déjà en place ou encore à l'étude ont donc replacé l'évaluation du risque et de la réponse au traitement au centre des préoccupations. Citons les stratégies maladie résiduelle (MRD) guidées qui semblent ouvrir l'opportunité d'une interruption du traitement d'entretien sans compromettre le contrôle de la maladie sur le long terme [7], voire la désescalade de l'intensification thérapeutique pour ceux atteignant de manière précoce la MRD négativité [8]. Après plusieurs années de recherche, la maladie résiduelle (MRD) tend à devenir un nouveau critère de jugement principal pour juger de l'efficacité des traitements [9] ainsi qu'un critère intermédiaire fort associé à une survie prolongée des patients [10-12].

Ainsi proposer une stratégie de traitement personnalisé à un patient en s'appuyant sur sa propension à atteindre précocement la MRD-négativité avec un régime de traitement standard pourrait devenir un nouveau concept de médecine personnalisée.

À notre connaissance, seule l'équipe de GUERRERO et al. [13] explore ce type de stratégie en utilisant des techniques de *Machine Learning* sur une population de patients issus d'essais cliniques largement sélectionnés.

Alors que l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) en médecine de précision semblait relever de la science-fiction il y a quelques années, nous nous sommes demandé s'il était possible, en situation de vie réelle, de correctement prédire par *Machine Learning* la MRD des patients atteints de myélome multiple et quelle était la valeur pronostique de celle-ci ?

BIOLOGIE ET ONCOGÉNÈSE DU MYÉLOME MULTIPLE (MM)

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération aberrante d'un clone plasmocytaire responsable d'un envahissement de la moelle osseuse hématopoïétique. Le plasmocyte tumoral produit généralement une immunoglobuline monoclonale dans le sang et les urines, pouvant être à l'origine d'une dysfonction d'organe [14].

Les principales étapes de différenciation des lymphocytes B sont rappelées ci-dessous pour leur implication fondamentale dans la compréhension du processus oncogénique et leur utilisation pour la mise au point de techniques de maladie résiduelle.

2.1 DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES B

Le processus de différenciation est habituellement décrit en trois étapes successives, lors desquelles, l'acide désoxyribonucléique (ADN) est susceptible d'être le siège d'évènements oncogéniques.

2.1.1 *Différenciation précoce*

Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques produisent les différents précurseurs cellulaires, dont les précurseurs lymphoïdes. Sous l'action des facteurs de transcription E2A (*TCF3*), EBF (*EBF1*) et PAX5 [15], les précurseurs s'engagent dans la lignée B précoce.

Les cellules B immatures réarrangent les fragments des gènes D-J nécessaires à la production des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH) [16]. Ces réarrangements surviennent sur le locus q32.3 du chromosome 14 (**Figure 2.1**). En vue d'assembler le pré-BCR, le fragment V est recombinaison secondairement avec le fragment D-J pour former le V(D)J. Ce processus est à l'origine de la diversité du répertoire d'immunoglobulines.

Les mêmes mécanismes surviennent au niveau des chromosomes 2 et 22 afin de former un récepteur des lymphocytes B (BCR) réarrangé composé du fragment constant (Fc), des chaînes lourdes (IgH) et des chaînes légères (kappa ou lambda).

2.1.2 Stimulation du BCR et activation du lymphocyte B

Les lymphocytes B immatures ayant réarrangé le BCR migrent via la circulation sanguine vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions et rate).

Dans le centre germinatif des ganglions, ces lymphocytes B immatures initient les mécanismes d'hypermutation somatique (SHM) et de commutation isotypique (CSR) induits par la stimulation antigénique du BCR. Ces phénomènes permettent de garantir respectivement une haute affinité des anticorps pour les antigènes et l'acquisition des propriétés de classe des immunoglobulines.

2.1.3 Différenciation terminale

Les lymphocytes B, désormais matures, après avoir subi le phénomène de SHM et de CSR empruntent une des voies de différenciation terminale (**Figure 2.2**) :

- Le plasmocyte à longue durée de vie, de phénotype immunologique bien connu : $CD38^+ CD138^+ BCMA^+ SLAMF7^+$.
- Le lymphocyte B mémoire à longue durée de vie.

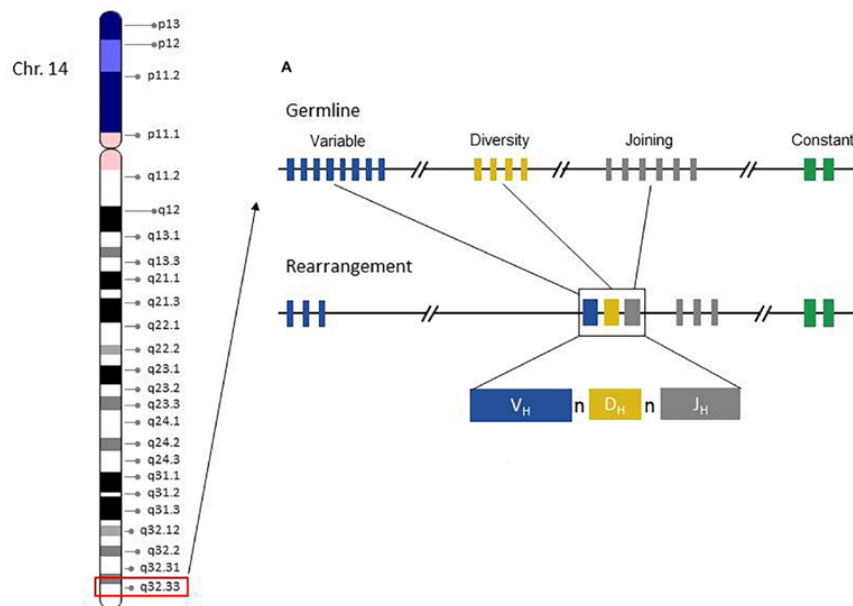


FIGURE 2.1 – Réarrangement du locus IgH sur le chromosome 14 d'après GUPTA et al. [17]

2.2 LE PLASMOCYTE À LONGUE DURÉE DE VIE

Le MM se développe à partir d'une prolifération asymptomatique pré-maligne de cellules B post-germinatives : les plasmocytes à longue durée de vie.

Ces cellules sont produites dans les centres germinatifs ganglionnaires en réponse à la

stimulation antigénique du BCR (**Figure 2.2**). Ils se caractérisent par :

- leur dépendance pour les facteurs transcriptionnels IRF4, BLIMP1 et XBP1 [18].
- leur capacité de synthèse d'immunoglobulines.
- leur résidence au niveau de la moelle osseuse où ils nichent de nombreuses années.

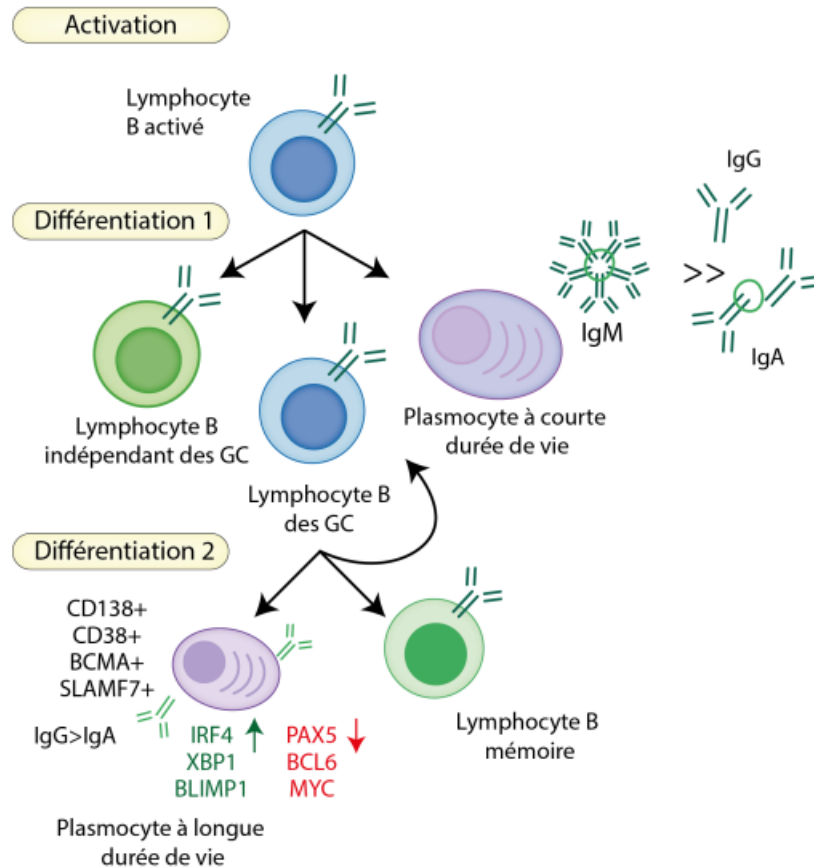


FIGURE 2.2 – Activation du lymphocyte B et différenciation en plasmocyte à longue durée de vie d'après ALBERGE [19]

2.3 GENÈSE DE LA CELLULE TUMORALE

L'ensemble des mécanismes à l'origine de l'apparition du clone tumoral ne sont pas encore élucidés, mais de nombreuses années de recherche et d'avancées techniques ont permis de décrire les événements mutationnels et oncogéniques qui dérèglent les plasmocytes à longue durée de vie, provoquent la transformation cellulaire et l'expansion du clone, qui acquiert ses capacités de prolifération excessive à l'origine d'une progression de la maladie.

Tous les cas de myélome multiple sont précédés d'une prolifération clonale asymptomatique : la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) [20]. Les MGUS

sont le siège de mutations génétiques qui vont entraîner la progression de la maladie vers une forme symptomatique.

Le développement du myélome multiple est un processus séquentiel qui peut être conceptualisé de la manière suivante :

— *Développement de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).*

Bien que l'évènement déclencheur soit inconnu, la MGUS semble se développer à la suite d'évènements génétiques primaires (**sous-section 2.3.1**), dont beaucoup sont considérés comme le produit d'une réponse anormale des plasmocytes à une stimulation antigénique¹.

— *Progression de la MGUS vers le MM.*

La survenue de nouvelles altérations du clone plasmocytaire, soit par le biais d'anomalies génétiques supplémentaires, soit par des modifications du micro-environnement médullaire [22], entraînent la progression de la MGUS vers le MM.

2.3.1 Évènements oncogéniques primaires

Les anomalies cytogénétiques primaires jouent un rôle majeur dans le développement de la MGUS. La plupart, sinon la totalité, des patients atteints de MGUS et de MM présentent des anomalies chromosomiques [23] qui peuvent être détectées par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), hybridation génomique comparative et plus récemment par *New-Generation Sequencing*.

Dès les années 2000, un groupe d'experts [24] décrit de manière consensuelle l'existence d'évènements cytogénétiques et mutationnels récurrents dans le développement tumoral du myélome multiple. Le modèle actuellement accepté de l'oncogenèse décrit deux voies différentes [25]. Chez la moitié des patients, il existe une surreprésentation des anomalies impliquant le chromosome 14 avec translocations entre le promoteur du gène *IGH* et un oncogène partenaire. Alors que l'on observe de manière quasi-exclusive chez l'autre moitié des patients la présence d'une hyperdiploïdie majoritairement de chromosomes impairs.

2.3.1.1 Translocations chromosomiques

Les partenaires chromosomiques impliqués dans les mécanismes de translocations cytogénétiques sont extrêmement variés chez les patients atteints de MM. Néanmoins, seuls certains d'entre eux paraissent réellement récurrents.

Les principales translocations chromosomiques retrouvées dans les plasmocytes tumoraux impliquent le locus 14q32.3 du gène *IGH* codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines [26]. Nous présentons les t(IgH) dans la **Table 2.1**.

1. La nature du stimulus antigénique est inconnue et diffère probablement d'un cas à l'autre. À titre d'exemple : les travaux de KUMAR et al. [21] ont montré que l'élévation des chaînes légères libres polyclonales dans le sérum est associée à un risque accru de MGUS, soutenant l'hypothèse qu'une stimulation immunitaire prolongée est un facteur contribuant au développement des néoplasies plasmocytaires.

TABLE 2.1 – Fréquences des translocations impliquant IgH dans le myélome multiple reproduite d'après WIEDMEIER-NUTOR et BERGSAGEL [27].

Translocations primaires	Partenaires IgH impliqués	Fréquences
t(11;14)	Cycline D1 (CCND1)	~16%
t(4;14)	FGFR3/NSD2	~15%
t(6;14)	Cycline D3 (CCND3)	~6%
t(14;16)	MAF	~5%
t(14;20)	MAFB2	~2%

Ces translocations IgH récurrentes entraînent la dérégulation de gènes spécifiques et à titre d'exemple :

- la t(11;14) dérégule le gène *CCND1* conduisant à une hyperexpression de la cycline D1.
- la t(14;16) dérégule l'oncogène *MAF* en le déplaçant sur le der(14).
- la t(4;14) entraîne la dérégulation de deux gènes *FGFR3* et *NSD2* situés de part et d'autre du point de cassure sur le chromosome 4.

Différents mécanismes sont décrits dans l'émergence des anomalies du chromosome 14, mais avec 21% de t(11;14) et 25% des t(14;20) acquises lors du réarrangement D-J du lymphocyte B immature, ces données rapportées par WALKER et al. [28] démontrent que les premiers évènements oncogénétiques de la genèse du myélome multiple sont susceptibles de survenir au stade pré-germinatif.

La translocation t(4;14) est associée à un pronostic défavorable, mais plusieurs facteurs doivent être pris en considération pour une interprétation correcte. Tout d'abord, des éléments tels que la délétion 1p32 et la trisomie 21 peuvent considérablement aggraver sa valeur pronostique, tandis que les trisomies 3 et 5 peuvent au contraire la neutraliser [4, 29]. De plus, des données cliniques diverses ont suggéré un intérêt particulier du bortézomib, le chef de file des inhibiteurs du protéasome, chez les patients porteurs d'une t(4;14) [30]. L'usage généralisé de cette drogue a probablement contribué à réduire le pronostic défavorable associé à cette anomalie. Enfin, il est désormais clairement établi que selon le point de cassure généré à l'occasion de la t(4;14) le pronostic de celle-ci diffère [31]. Certaines sont liées à un pronostic très péjoratif ("*disruption tardive*" au sein du gène *NSD2*), tandis que d'autres semblent avoir un impact neutre ("*pas de disruption*", cassure en amont de *NSD2*).

De manière remarquable, les translocations dans le myélome ne s'en tiennent pas aux remaniements chromosomiques présentés ci-dessus, mais une autre classe de translocations apparaît à des fréquences alléliques plus limitées : les translocations du chromosome 8 impliquant l'oncogène *MYC*. Les translocations de *MYC* s'accompagnent d'une surexpression de l'oncogène et d'amplifications focales dans la région des points de cassures qui conduisent à des mécanismes de capture des régions régulatrices des gènes *super-enhancers*

pour la différenciation plasmocytaire [26]. Cette diversité de partenaires chromosomiques explique sans doute en partie l'hétérogénéité de la pathologie myélomateuse, mais les t(IgH) jouent généralement le rôle d'évènement oncogénétique précoce de même qu'on parle couramment de « driver mutation » clonale, alors que les t(MYC) semblent offrir un *enhancer* supplémentaire pour la progression.

2.3.1.2 *Hyperdiploïdie des chromosomes impairs*

De manière quasi-exclusive, l'hyperdiploïdie constitue l'autre anomalie primaire récurrente observée chez la moitié des patients au diagnostic. L'hyperdiploïdie se définit comme le gain de matériel chromosomique de numérotation impaire : 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies reste inconnu, mais des données anciennes établies à partir de l'analyse des caryotypes de leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, retrouvant ces mêmes altérations chromosomiques, formulent l'hypothèse que l'acquisition de multiples chromosomes entiers se produit lors d'une mitose catastrophique unique plutôt qu'une acquisition séquentielle au cours du temps [32]. En pratique, la clonalité des mutations acquises au sein des clones et sous-clones vient affaiblir la théorie de la mitose anormale unique ; les trisomies 3, 19 et 21 pouvant être sous-clonales, alors que les trisomies 5, 11, 15 sont toujours clonales [33].

2.3.2 *Évènements oncogéniques secondaires*

Au cours de la maladie, l'instabilité génomique des plasmocytes tumoraux favorise la survenue d'évènements additionnels. Les évènements oncogéniques secondaires sont souvent plus complexes que les *driving events* et associés à la progression de la maladie [34]. On décrit l'apparition d'anomalies du nombre de copies, telles que des gains (duplications), des pertes (délétions), d'autres translocations et des mutations somatiques (SNV). Les anomalies du nombre de copies les plus fréquemment décrites comprennent la délétion du bras long du chromosome 13 (del(13q)), le gain du bras long du chromosome 1 (gain 1q), la délétion du bras court du chromosome 17 (del(17p)) et la délétion du bras court du chromosome 1 (del(1p32)) [35-37]. Nous les détaillerons ci-après en considérant leur impact pronostique sur la survie des patients.

La délétion la plus fréquemment observée dans le myélome multiple est la del(13q14), également connue sous le nom de monosomie 13. Elle est présente chez environ 45% à 50% des patients atteints de MM. Elle a été la première anomalie génétique identifiée comme étant corrélée à une survie médiane plus courte chez les patients atteints de myélome multiple. Plus récemment, des études ont montré que son impact pronostique était principalement attribuable à sa fréquente coexistence avec la translocation t(4;14) et la délétion del(17p). En conséquence, la recherche de cette anomalie génétique n'est plus recommandée de nos jours.

La deuxième anomalie courante est le gain d'un bras long du chromosome 1. Cette altération, présente chez environ 30% à 35 % des patients, n'est pas spécifique au myélome multiple, mais est observée dans de nombreux types de cancer. Les cibles moléculaires exactes de cette anomalie restent encore inconnues, bien que la plupart des études aient focalisé leurs analyses sur le gène *CKS1B* situé en 1q21. La valeur pronostique réelle de ces gains du bras long du chromosome 1 a longtemps fait débat au sein de la communauté scientifique. Toutefois, une grande méta-analyse récente publiée en 2021 par WEINHOLD et al. [38] a analysé l'impact pronostique du gain(1q) (3 copies) et de l'amp(1q) (≥ 4 copies) chez 2 596 patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués (NDMM) et traités dans 3 essais de phase III. Le gain(1q) et l'amp(1q) étaient tous deux associés à une survie sans progression plus courte ([HR]=1.50, intervalle de confiance à 95% [IC à 95%] : 1.16-1.95, P -value=0.002 et HR=1.65, IC à 95% : 1.25-2.19, P -value=4.8x10⁻⁴, respectivement) ainsi qu'à une survie globale plus courte (HR=1.85, IC à 95% : 1.43-2.39, P -value=2.6x10⁻⁶ et HR=2.28, IC à 95% : 1.42-3.64, P -value=5.8x10⁻⁴). Ainsi, en 2022, une révision du R-ISS est proposée (R2-ISS) [39] afin d'inclure le gain(1q) comme nouveau déterminant du pronostic des patients.

La troisième anomalie secondaire est également associée à un pronostic défavorable; il s'agit de la délétion de la région 1p32, affectant deux gènes, *FAF1* et/ou *CDKN2C*. La question de savoir lequel de ces deux gènes est la cible principale de la délétion reste actuellement sans réponse. Dans la publication initiale de l'Intergroupe Francophone du Myélome, la del(1p32) a été observée chez 7% à 8% des patients et présente un impact pronostique presque identique à celui de la del(17p) [40]. Récemment l'équipe d'Hervé Avet-Loiseau confirme le poids pronostique fondamental de la del(1p32) et souligne qu'une inactivation biallélique de la région 1p32 aggrave encore le pronostic des patients [41].

Enfin, si une seule anomalie secondaire devait être considérée comme la plus critique, ce serait sans doute la délétion du bras court du chromosome 17. Il s'agit indiscutablement du facteur cytogénétique pronostique le plus puissant du myélome multiple [42]. Bien que largement reconnue par la communauté scientifique, cette anomalie suscite encore des débats ouverts. Le premier, concerne la cible moléculaire de cette délétion; la plupart des études se sont concentrées sur le gène suppresseur de tumeur *TP53*, situé dans la région délétée minimale. Cependant, il est troublant de constater que l'allèle *TP53* restant n'est muté que chez seulement 30% des patients, contrairement à ce qui est observé dans les tumeurs solides. Le deuxième débat, plus pratique, concerne l'importance de la taille du clone pour la valeur pronostique. Les données d'une grande méta-analyse de plus de 1000 patients porteurs d'un MM avec del17p [43] suggèrent qu'un seuil de 55% de charge clonale doit être retenu. Un seuil de 20% de charge clonale a été également proposé en 2023 à l'occasion du *16th International Workshop on Myeloma (iwMyeloma)* - les consensus nécessitant bien souvent des compromis.

L'avènement du séquençage nouvelle génération permet depuis désormais une dizaine d'années de caractériser le génome du myélome multiple. Les données actuelles disponibles confirment l'hétérogénéité clonale de la pathologie avec beaucoup de mutations représentées mais très peu de récurrences. Les gènes les plus fréquemment mutés sont les gènes *KRAS* et *NRAS* (environ 25% et environ 20% des patients, respectivement), suivis des gènes *DIS3*, *FAM46C* et *BRAF* (10 à 12% chacun) [28, 44]. Tous les autres gènes sont mutés chez moins de 10% des patients. Nous reproduisons dans la **Table 2.2** un récapitulatif de la revue de MANIER et al., enrichie d'analyses et méta-analyses publiées après 2017 [45, 46].

La **Figure 2.3** résume les principales anomalies génétiques retrouvées chez les patients au diagnostic.

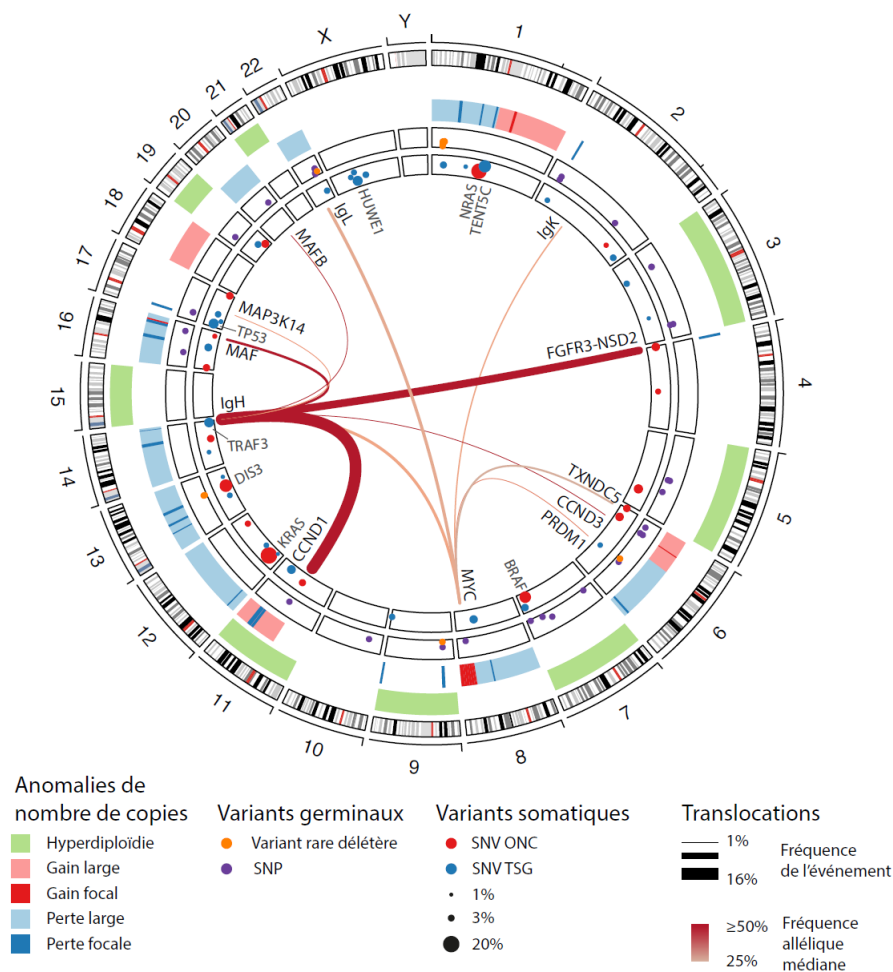


FIGURE 2.3 – Le génome du myélome multiple au diagnostic d'après ALBERGE [19].

Gains et pertes de copies d'après WALKER et al. [45] et MANIER et al. [44]. Variants germinaux d'après PERTESI et al. [47]. Variants somatiques d'après WALKER et al. [45] et la méthode 20/20. Translocations d'après BARWICK et al. [26]. Les mutations somatiques et translocations sont reproduites lorsqu'elles affectent plus de 1% des patients des études respectives. Elles sont annotées si la prévalence est supérieure à 5%. SNP : Single nucleotide polymorphism; SNV : Single nucleotide variation; ONC : oncogène; TSG : gène suppresseur de tumeur.

TABLE 2.2 – Gènes affectés par des mutations somatiques récurrentes dans le myélome d’après ALBERGE [19]. Valeurs en pourcentage, d’après MANIER et al. [44], BOLLI et al. [48], LOHR et al. [49], BOLLI et al. [46] et WALKER et al. [45]. NDMM : myélome multiple nouvellement diagnostiqué. TSG : gène suppresseur de tumeur; TF : facteur de transcription.

	MM N=38 (Chapman et al., 2011)	NDMM (N=463) (Walker et al., 2015a)	MM N=203 (Lohr et al., 2014)	MM N=67 (Bolli et al., 2014)	NDMM N=418 (Bolli et al., 2018)	NDMM N=1273 (Walker et al., 2018)	Fonction du gène ou voie de signalisation (Walker et al., 2018)
KRAS	26	21 (34 parmi t(11;14))	23	20	26	22	MAPK/ERK
NRAS	24	19 (26 parmi t(11;14))	20	20	22	17	MAPK/ERK
DIS3	11	9 (25 parmi t(4;14))	11	1	8	10	RNase (exosome)
FAM46C / TENT5C	13	6	11	10	8	9	Poly-A-polymérase
BRAF	-	7	6	12	9	8	MAPK/ERK
TP53	8	3	8	12	8	6	TSG
TRAF3	-	4	5	2	4	5	NFKB
HUWE1	-	-	-	-	-	5	Ubiquitine ligase
EGR1	-	4	4	6	3	4	TF
ATM	-	-	4	3	5	4	Sérine / thréonine protéine kinase
HIST1H1E / H1-4	-	3	-	-	2	4	Épigénétique
FGFR3	-	3 (17 parmi t(4;14))	-	-	-	4	MAPK/ERK
IRF4	-	3 (10 parmi t(11;14))	2	-	6	3	TF développement B
ACTG1	-	-	2	-	-	3	Cytosquelette
CYLD	-	2	2	1	3	3	NFKB
MAX	-	2	1	-	-	3	TF
PRDM1	-	-	5	-	3	2	TF développement B
SP140	-	-	4	6	5	2	Inconnue
CCND1	5	2	3	4	-	2	Cycle cellulaire
LTB	-	3	1	4	3	2	Réponse immunitaire
RB1	-	2	3	-	1	2	Cycle cellulaire

3

ÉPIDÉMIOLOGIE DU MYÉLOME MULTIPLE (MM)

3.1 INCIDENCE, ÂGE MÉDIAN AU DIAGNOSTIC ET FRÉQUENCE DU MM

Les données épidémiologiques les plus récentes des États-Unis, estiment pour l'année 2022, 34 470 nouveaux cas de myélome multiple dans le pays soit 1.8% de l'incidence annuelle de l'ensemble des cancers [50].

En Europe, pour l'année 2018, l'incidence standardisée sur l'âge du myélome est de 4.3 pour 100 000 personnes par an, soit 1.2% de l'incidence globale des cancers [51].

Sur les registres de France métropolitaine, l'incidence du myélome multiple et du plasmocytome pour l'année 2018 se situe entre 2.9 et 4.2 pour 100 000 habitants par an [52]. Elle reste comparable aux données européennes mais toujours moins élevée qu'aux États-Unis. Cette observation est liée à la proportion plus élevée d'afro-américains outre atlantique, chez qui l'incidence du myélome est quasiment doublée par rapport à la population caucasienne [53].

Les analyses de tendance temporelle confirment deux faits notables :

- Il existe une nette progression du taux d'incidence au cours de la vie qui s'accélère après 50 ans pour atteindre un maximum entre 85 et 89 ans (**Figure 3.1**).
- On observe, en France, une augmentation progressive de l'incidence entre 1995 et 2018 avec une variation annuelle moyenne chez l'homme de +1.1% [0.7 ; 1.5] et chez la femme de +0.6% [0.1 ; 1.0] [52].

Les changements récents de définitions et de critères diagnostiques associés au vieillissement de la population peuvent expliquer largement cette augmentation malgré l'évolution constante des pratiques médicales.

L'âge médian au diagnostic rapporté est de 70 ans pour l'homme et de 74 ans chez les femmes [52] mais par tranches d'âge au moment du diagnostic, 37% des nouveaux patients ont moins de 65 ans, 26% ont entre 65 et 74 ans et 37% ont 75 ans ou plus [54].

Ainsi, avec 5 442 nouveaux cas de MM en France en 2018 [52] et 6 487 comptabilisés en 2023 [55], il s'agit de la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes non hodgkiniens.

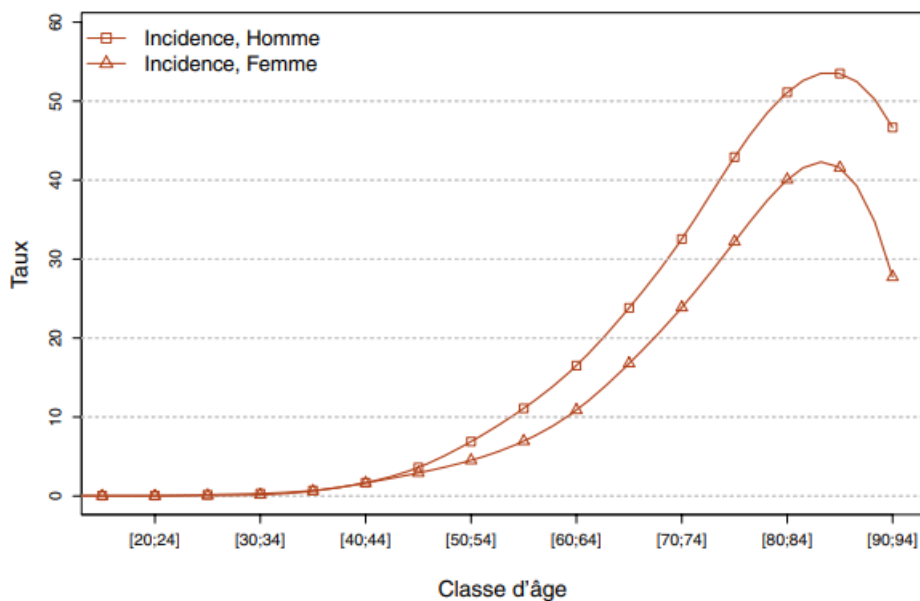


FIGURE 3.1 – Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 pour le myélome multiple et le plasmocytome d'après LE GUYADER et al. [52]

3.2 DONNÉES DE SURVIES ET PRISE EN CHARGE DU MM EN 1ÈRE LIGNE

Pour les patients nouvellement diagnostiqués atteints de myélome multiple (NDMM) en bonne condition physique, âgés de moins de 70 ans et sans comorbidités, le traitement recommandé comporte une induction suivie d'une chimiothérapie intensive avec transplantation autologue de cellules souches (ASCT) et une maintenance par lénalidomide.

3.2.1 La greffe de cellules souches autologues comme standard de traitement du sujet éligible

L'intensification thérapeutique demeure le traitement de référence en première ligne du sujet éligible sur les données de deux principaux essais randomisés de phase III [56, 57] comparant l'utilisation ou non de l'ASCT en première ligne, après une induction comprenant une triplette thérapeutique. L'essai IFM2009/DFCI [56] est un essai multicentrique, contrôlé randomisé de l'Intergroupe Francophone du Myélome qui a inclus 700 patients afin de comparer une induction par trois cycles de bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (VRd) suivi soit de cinq cycles supplémentaires de VRd soit d'une ASCT avec deux cycles de VRd de consolidation. Avec un suivi médian qui dépasse désormais 90 mois et un recul de 8 ans, le bras avec greffe démontre sa supériorité avec 47.3 mois de médiane de survie sans progression (SSP) contre 35 mois pour le bras sans greffe (HR ajusté pour la SSP=0.70 P -value <.001). Le bénéfice en termes de survie était constant dans tous les sous-groupes de patients, y compris les patients à haut-risque cytogénétique et R-ISS 3. La survie globale (SG) à 4 ans n'était pas différente entre les deux bras de l'étude.

La deuxième étude intitulée EMN02/HO95 [57] conduite par l'European Myeloma Network (EMN) a inclus 1503 patients recevant une induction par trois à quatre cycles de borté-

zomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD) puis randomise entre deux bras soit une ASCT, soit des cycles répétés de bortézomib, melphalan et prednisone (VMP). Une deuxième randomisation octroyant ou non aux patients une consolidation par VRd était proposée avant un entretien par lénalidomide jusqu'à progression. Avec un suivi médian de 60.3 mois, cet essai de grande ampleur soutient la place de l'ASCT en première ligne avec une réduction de 27% (HR ajusté pour la SSP=0.73 *P-value* <.001) du risque de progression (médiane de SSP 56.7 mois *vs* 41.9 mois). De manière intéressante, la réactualisation des données après six années de recul démontre à la différence de l'essai francophone, un bénéfice de l'ASCT en termes de taux de survie globale avec 69% des patients analysés dans le bras avec greffe encore en vie.

3.2.2 Double autogreffe en tandem pour les myélomes de haut-risque cytogénétique.

La double autogreffe est recommandée en première ligne pour les myélomes de haut risque cytogénétique sur la base des essais EMN02/HO95 [57] et STaMINA [58]. STaMINA (Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma Incorporating Novel Agents) est une étude américaine qui a inclus 758 patients éligibles à un traitement intensif en première ligne. Tous les patients étaient autogreffés avec un conditionnement par melphalan 200 mg/m² puis randomisés en trois bras :

- pas de consolidation (bras lénalidomide, n = 257).
- quatre cycles de consolidation par bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (bras VRd, n = 254).
- deuxième autogreffe (bras double autogreffe, n = 247).

Avec désormais plus de 6 ans de recul, les résultats démontrent l'absence de différence de SSP et de survie globale (SG) sur l'analyse en ITT entre les trois bras de l'étude. La SSP à 6 ans est de 40.9% (bras lénalidomide), 39.7% (bras VRd) et 43.9 % (bras double autogreffe). Cette étude est toutefois intéressante et mérite d'être soulignée ici. Les analyses de sous-groupes confirment l'impact positif de la double autogreffe chez les patients à haut risque. En analyse *per protocol*, la SSP est supérieure dans le bras double autogreffe (43.7%) comparativement au bras lénalidomide (32%) et au bras VRd (37,3%) (*P-value* = 0.03).

Enfin, les résultats récemment publiés de l'essai IFM 2018-04 [59] confirment l'efficacité et la faisabilité d'un régime d'induction associant daratumumab, carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone (Dara-KRd), suivi d'une double autogreffe chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués de haut risque [del(17p13) positive et/ou d'une t(4;14)]. Le taux de réponse complète (RC)/taux de RC strict après la deuxième autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) était de 81%, dans l'analyse *per protocol*. Au même moment, le taux de MRD négative était de 94%. En termes de survie, la survie sans progression (SSP) était de 86% (IC95%, 77%-97%) à 24 mois et de 80% (IC95%,

68%-94%) à 30 mois. De plus, les taux de survie globale (SG) à 24 mois et à 30 mois étaient de 94% (IC95%, 87%-100%) et de 91% (IC95%, 82%-100%), respectivement.

3.2.3 Les anticorps monoclonaux (mAbs) comme régime standard à l'induction

En 2024, les *guidelines* de l'ESMO-EHA [60] recommandent une induction associant de la dexaméthasone, un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et désormais un anti-CD38 pour former une quadruplette pour tous les patients éligibles à un traitement intensif. Ces recommandations reposent sur les données d'essais contrôlés randomisés de phase II (GRIFFIN [61] et III (CASSIOPEIA [62] et PERSEUS [63]) ayant évalués l'ajout d'un anti-CD38 à la stratégie d'induction standard.

L'étude de phase II GRIFFIN [61] a randomisé 207 patients pour une induction par quatre cycles de RVd (n = 103) ou de daratumumab + RVd (n = 104), suivie par une consolidation (deux cycles de RVd ou de daratumumab + RVd) et un entretien par lénalidomide avec ou sans daratumumab pendant 2 ans. Lors de l'analyse finale des résultats [64], avec un suivi médian de 49.6 mois, un traitement par daratumumab + RVd (D-RVd) améliore significativement le taux de RC stringente¹ (67 [67%] sur 100 vs 47 [48%] sur 98; odds ratio 2.18 [IC95% 1.22–3.89], *P-value*=0.0079) par rapport au traitement standard RVd. La survie sans progression à 4 ans était de 87.2% [IC95% 77.9–92.8] pour le bras D-RVd contre 70.0% [IC95% 55.9–80.3] pour le bras RVd, avec un hazard ratio (HR) de 0.45 [IC95% 0.21–0.95, *P-value*=0.032] pour le risque de progression de la maladie ou de décès avec D-RVd.

Dans l'étude de phase III contrôlée randomisée PERSEUS [63], 709 patients éligibles à l'autogreffe et atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués ont été assignés à recevoir soit du daratumumab par voie sous-cutanée combiné à une induction et une consolidation par RVd, avec un entretien par lénalidomide (groupe D-RVd), soit une induction et une consolidation par RVd avec un entretien par lénalidomide seul (groupe RVd). Avec 47.5 mois de suivi médian, la SSP à 2 ans était de 84.3% dans le groupe D-RVd et de 67.7% dans le groupe RVd (hazard ratio pour la progression de la maladie ou le décès, 0.42; IC95%, 0.30 à 0.59; *P-value* <0.001). Le pourcentage de patients avec une réponse complète ou meilleure était plus élevé dans le groupe D-RVd que dans le groupe RVd (87.9% vs 70.1%, *P-value* <0.001), de même que le taux de MRD négativité² (75.2% vs. 47.5%, *P-value* <0.001).

Ainsi, si l'efficacité de ces stratégies d'induction ne fait plus aucun doute, le bénéfice clinique peut varier d'un patient à l'autre principalement du fait de la grande hétérogénéité de chaque myélome. Les progrès thérapeutiques doivent donc se tourner vers des straté-

1. Immunofixation négative dans le sérum et les urines, ratio normal des chaînes légères libres (FLC) sériques, absence de plasmocytome des tissus mous et < 5% plasmocytes dans la moelle osseuse.

2. Quel que soit le délai de survenue de la MRD-négativité.

gies personnalisées permettant une adaptation thérapeutique dans le temps et à chaque patient en tenant compte du risque intrinsèque de la maladie.

§

LA MALADIE RÉSIDUELLE (MRD) ET LE MYÉLOME MULTIPLE

4.1 CONCEPTS ET DÉFINITIONS

Les hémopathies malignes sont des pathologies clonales dans lesquelles la survenue d'événements oncogéniques entraîne le plus souvent des modifications génomiques et phénotypiques à l'origine du comportement tumoral. On peut alors définir, pour un clone cellulaire donné, sa « signature tumorale » rendant compte d'un aspect morphologique identifiable ainsi que de spécificités membranaires et génétiques. Ces éléments sont d'autant plus informatifs qu'ils diffèrent d'une cellule normale.

L'objectif thérapeutique commun pour les hémopathies malignes est l'éradication du clone tumoral. La plupart des techniques conventionnelles d'évaluation de la masse tumorale sont de sensibilité limitée et ne permettent pas d'évaluer la totalité du contingent clonal après la mise en route d'un traitement.

C'est ainsi qu'on définit la maladie résiduelle (MRD) comme la persistance dans un tissu de cellules malignes, en dessous du seuil de détection des techniques conventionnelles, au terme de l'instauration d'un traitement à visée éradicatrice.

Les méthodes d'évaluations de la maladie résiduelle exploitent donc la « signature tumorale » pour identifier des marqueurs clonaux fréquents, spécifiques de la tumeur et stables tout au long de la séquence thérapeutique. La mise en œuvre doit répondre à des exigences techniques de sensibilité et de spécificité. La technique doit être reproductible, standardisée et autoriser si possible une quantification précise.

Malgré l'hétérogénéité clonale du myélome multiple [65], les progrès des techniques de biologie moléculaire et de cytométrie en flux multiparamétrique rendent réalisable l'appréciation de la maladie résiduelle.

4.2 ÉTAT DE L'ART DE LA MRD DANS LE MYÉLOME

Le myélome multiple a fait l'objet de progrès thérapeutiques sans précédent ces vingt dernières années. La combinaison de plusieurs molécules actives sous forme de « tripléte » et désormais de « quadrupléte » dès la première ligne permettent l'obtention de taux de réponses complètes dépassant 53% chez les sujets éligibles à l'autogreffe [62].

Cependant, malgré les taux de rémissions remarquables dès l'induction, la plupart des patients vont rechuter tôt ou tard avec une grande variabilité interindividuelle des délais de survenue de la rechute.

L'IMWG en 2016 [66], redéfinit les critères de réponses thérapeutiques en intégrant la maladie résiduelle indétectable pour les patients en rémission complète sur les résultats des principales études ayant montré l'impact pronostique de celle-ci¹.

Ainsi, la MRD négativité est définie ci-après dans la **Table 4.1** selon la technique d'évaluation :

TABLE 4.1 – Critères IMWG de MRD négativité pour le myélome multiple d'après KUMAR et al. [66]

IMWG MRD criteria	
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure or MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher.
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than twoidentical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher.
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years).

Notes : IMWG = International Myeloma Working Group.

MRD = minimal residual disease. NGF = next-generation flow. NGS = next-generation sequencing.

4.2.1 Les données déjà disponibles

La qualité de la réponse thérapeutique qu'elle soit évaluée par les critères de réponses conventionnels ou par la MRD est un facteur pronostique majeur pour les patients atteints de myélome multiple. Une grande méta-analyse de 93 publications qui a analysé 8098 patients conduite par MUNSHI et al. [10] confirme que l'amélioration de la qualité de la réponse pour les patients atteignant la MRD négativité est directement corrélée à une survie globale (SG) et une survie sans progression (SSP) plus longues (**Figure 4.1**). Cette relation est observée de manière constante pour tous les types de patients, éligibles (HR pour la SSP, 0.33 ; 95% CI, 0.28-0.40 ; *P-value* < .001) et non éligibles à l'autogreffe (HR pour la SSP, 0.32 ; 95% CI, 0.27-0.39 ; *P-value* < .001), en première ligne ou en rechute et réfractaire (HR pour la SSP, 0.34 ; 95% CI, 0.24-0.47 ; *P-value* < .001).

1. Voir annexe A page 115.

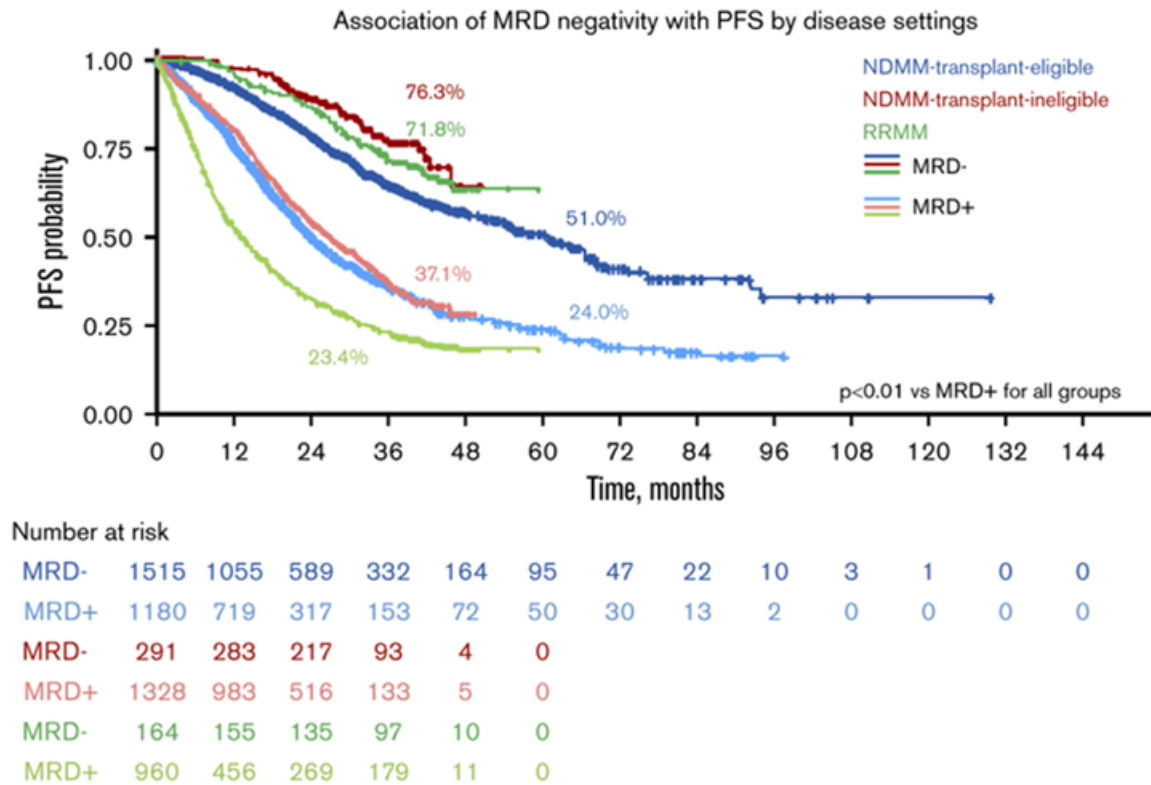


FIGURE 4.1 – Impact clinique de la MRD dans tous les groupes de patients d’après MUNSHI et al. [10]

Parallèlement, GOICOECHEA et al. [67] ont analysé les données de cytogénétique, de MRD et de survie de 390 patients inclus dans la cohorte espagnole GEM2012MENOS65 et observent que pour les patients atteignant la MRD négativité au seuil $< 3 \cdot 10^{-5}$, le pronostic cytogénétique péjoratif des patients à haut risque s’efface en termes de SSP et de SG. La conservation de l’association au sein des différents groupes de patients confirme le rôle pronostique majeur de la MRD et laisse entrevoir la perspective de pouvoir rattraper le pronostic péjoratif des patients à haut risque cytogénétique qui représentent toujours un besoin médical non couvert.

S’il ne fait plus de doute de l’intérêt pronostique de la MRD dans le myélome multiple, celle-ci revêt deux aspects complémentaires que sont : la profondeur de l’évaluation et la durée de maintien de la MRD négativité dont l’impact sur la survie des patients est aussi clairement décrit dans la littérature.

4.2.1.1 Plus la sensibilité est grande, plus la MRD est discriminante

PERROT et al. [11] ont réanalysé les données de MRD par *Next-Generation Sequencing* (NGS) de 224 patients inclus dans l’essai IFM-2009 avec différents seuils de sensibilité de MRD négativité. Il s’agissait de patients éligibles à l’autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) en 1^{ère} ligne randomisés dans deux bras distincts avec ou sans greffe. La MRD négativité au seuil de 10^{-6} était prédictive d’une SSP meilleure par rapport aux autres seuils de 10^{-4} et 10^{-5} . Les données de la méta-analyse [10] que nous avons évoquées précédemment, rendent compte du même phénomène avec une réduction du risque instantané

de progression estimée à 62% au seuil 10^{-4} (HR pour la SSP, 0.38 ; 95% CI, 0.32-0.45 ; *P-value* < .001) et qui atteint 78% au seuil 10^{-6} (HR pour la SSP, 0.22 ; 95% CI, 0.16-0.29 ; *P-value* < .001)

Les progrès des techniques de *Next-Generation Sequencing* (NGS) et de *Next-Generation Flow Cytometry* (NGF) (voir **section 4.3**) notamment par l'amélioration des seuils de détection qui détectent aujourd'hui 1 cellule tumorale sur 1 000 000 (seuil 10^{-6}) analysés ont permis de montrer que plus la sensibilité de la technique est grande, plus la MRD est discriminante.

Ces données sont essentielles car les patients ayant atteint une MRD négative à 10^{-6} sont probablement les plus à même d'accéder à la guérison de la maladie. Les rechutes ne sont pas moins fréquentes même chez ces patients en réponse très profonde, ce qui amène à revoir la sémantique et de parler de MRD détectable ou indétectable au seuil 10^{-6} plutôt que de MRD positive ou négative.

4.2.1.2 *Impact clinique bénéfique d'une MRD-négative maintenue*

Aussi profonde soit-elle, la MRD négativité doit être maintenue dans le temps.

FERRERO et al. [68] rapportent en 2015 les premières données sur l'impact pronostique de la cinétique de maladie résiduelle. Forte d'une durée médiane de suivi de 8 ans, cette étude analyse 39 patients de l'essai GIMEMA VEL-03-096 évaluant l'intérêt de la consolidation par VTd chez les patients en première ligne éligibles à l'autogreffe. Parmi les patients analysés, 7/39 (18%) atteignent la MRD négativité (définie par deux prélèvements négatifs consécutifs à 6 mois d'intervalle) en médiane 19 mois après le début du traitement. Les auteurs identifient trois profils évolutifs de la MRD dont les données de survie diffèrent : les patients ayant une MRD négativité maintenue dans le temps ont un réel bénéfice clinique en termes de SSP et SG par rapport aux patients qui perdent la réponse secondairement et ceux n'atteignant pas la MRD négativité (médiane de SSP 93 mois vs 64 mois vs 23 mois respectivement, *P-value* < 0.001).

SAN-MIGUEL et al. [69] confirment l'impact clinique bénéfique d'une MRD négative maintenue à l'ère des nouvelles molécules sur des données à grande échelle. Il s'agissait de patients non éligibles à la greffe inclus dans l'essai MAIA (D-Rd vs Rd) et ALCYONE (D-VMP vs VMP). Les analyses des populations en intention de traiter (n=737 dans MAIA et n=706 dans ALCYONE) révèlent qu'une MRD négative maintenue développe un impact bénéfique sur la SSP avec une association statistiquement significative, constante et indépendante dans un modèle de Cox multivarié pour tous les bras de traitement (avec et sans anti-CD38) à 6 mois (HR pour la SSP, 0.11 ; 95% CI, 0.07-0.19 ; *P-value* < .001) et 12 mois (HR pour la SSP, 0.10 ; 95% CI, 0.05-0.20 ; *P-value* < .001) de maintien de la MRD négativité. Le bénéfice clinique de l'amélioration de la SSP se traduit par une durée médiane de temps avant nouveau traitement significativement plus longue chez les patients ayant une MRD indétectable maintenue à 6 mois et 12 mois.

4.2.2 L'avenir de la MRD

4.2.2.1 La MRD comme surrogate marker de la SSP

Les données que nous avons développées dans le **chapitre 3** rapportent des taux de réponses et des délais de survie sans progression inédits : de nos jours, dans le cadre clinique habituel, il n'est pas rare de voir des patients vivre avec un myélome multiple pendant 15 à 20 ans et la moitié des patients ne rechutent pas avant 3, voire 4 ans.

Alors que la quasi-totalité des essais thérapeutiques actuels ont pour objectif principal la SSP, ces délais conséquents pour observer la survenue d'événements d'intérêts incitent à proposer des marqueurs intermédiaires (*surrogate markers*) correctement corrélés à la survie des patients.

Une grande méta-analyse [70] (six études randomisées, représentant 3283 patients et 2208 échantillons MRD), pour évaluer la *surrogacy* de la MRD, conduite par AVET-LOISEAU et al. apporte la preuve solide que l'effet du traitement sur l'*odds-ratio* de la MRD négativité était fortement corrélé avec l'*hazard ratio* de la survie sans progression (coefficient R^2 de détermination² de la régression linéaire égal à 0.97).

La maladie résiduelle représente, au regard de la bonne corrélation entre MRD négativité et SSP, une opportunité unique de réduire considérablement la durée, le coût d'évaluation des médicaments et donc d'accélérer l'enregistrement de nouvelles molécules pour les patients.

Si cette dernière est déjà reconnue par les autorités de régulation américaines comme critère clinique pertinent pour juger de l'efficacité d'un médicament, les prochains essais de phase III doivent désormais mettre en œuvre cette *surrogacy* de la MRD pour substituer les critères usuels de survie sans progression et survie globale.

4.2.2.2 La MRD comme outil d'adaptation thérapeutique en pratique clinique

Après plus de dix années d'évolution depuis la première définition et l'avènement du concept de maladie résiduelle minime (MRD), celle-ci ouvre désormais la perspective d'une médecine personnalisée pour le traitement du myélome multiple.

À titre d'exemple introductif, dans l'essai IFM2009/DFCI [56], après un recul de 5 ans, 100% des patients MRD positifs à la fin du traitement (avec un seuil à 10^{-6}) ont rechuté, tandis que seulement 35% de rechute surviennent chez les patients ayant atteint la MRD négativité. Alors intuitivement, ces résultats inciteraient à proposer un traitement continu chez les patients MRD positifs dans le but de retarder la rechute. En pratique, l'utilisation de la MRD pour optimiser le traitement de chaque patient traité pour un MM implique une surveillance étroite de la réponse au traitement et une adaptation individualisée en fonction des résultats de la MRD. Bien que de nombreuses études utilisent déjà la MRD comme critère de jugement principal ou secondaire [9], peu ont intégré la MRD dans la

2. Le coefficient de détermination est un indice de la qualité de la prédiction de la régression linéaire. Il se situe entre 0 et 1. Plus il est proche de 1, plus la corrélation entre les variables est totale.

conception de l'étude pour examiner l'efficacité du traitement, sa durée et/ou la transition vers une thérapie d'entretien.

L'essai MASTER [7] est une étude de phase II multicentrique non randomisée américaine évaluant une stratégie MRD-guidée en première ligne pour les patients atteints de myélome multiple. 123 patients atteints de NDMM ont été inclus et après avoir reçu un traitement par daratumumab, carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone (Dara-KRD), la MRD était évaluée après l'induction (post-induction), après la greffe de CSP et tous les quatre cycles de consolidation (maximum huit cycles). Tous les patients atteignant 2 MRD-négatives consécutives après l'autogreffe de CSP ont arrêté le traitement et sont entrés en phase de surveillance active (MRD-SURE). 71% des patients ont obtenu deux MRD négatives consécutives et étaient considérés éligibles à la surveillance simple. La survie sans progression à deux ans dans le groupe MRD-SURE était de 87%. Parmi ceux qui entrent en surveillance, l'incidence cumulative de progression à 24 mois après l'arrêt du traitement était de 9% pour les individus sans anomalies chromosomiques de haut risque telles que la t(4;14), t(14;16) ou la del(17p), de 9% pour ceux avec une anomalie à haut risque, et notamment, de 47% pour ceux avec deux anomalies ou plus.

Cette étude est intéressante et soutient l'idée qu'au moins pour les patients de risque cytogénétique standard, une stratégie MRD-guidée d'induction-consolidation semble envisageable. Pour les patients présentant une maladie à haut-risque, prolonger la durée des traitements s'avère insuffisant pour surmonter les caractéristiques biologiques résistantes et agressives de la maladie. De plus, le suivi à long terme de l'étude MASTER, a permis de montrer que la résurgence de MRD positive précède la rechute, soulignant la nécessité d'une surveillance étroite pour proposer une intervention précoce de sauvetage. Toutefois, elle présente une limite qui soulève une question essentielle : quel est l'intervalle de temps qui doit être appliqué entre deux mesures de MRD ? En ce sens l'intervalle de temps entre les MRD négatives peut avoir été trop court pour capturer la dynamique de la MRD et peut avoir conduit à une désescalade prématurée du traitement.

L'essai MIDAS [8] est un essai clinique de phase III dont les résultats ne sont pas encore disponibles, qui vise à recruter 761 patients pour une induction par Isatuximab-KRD suivie d'une randomisation en quatre bras en fonction du statut de la MRD mesurée par NGS (10^{-6}). Les phases de consolidation seront randomisées et adaptées selon le résultat de la MRD post induction. Cet essai permettra de répondre à plusieurs questions : Peut-on alléger la consolidation chez les patients obtenant rapidement une MRD négative ? Doit-on renforcer le traitement de maintenance si la MRD reste positive ?

La question de la maintenance est centrale dans la prise en charge des patients car l'exposition prolongée aux immunomodulateurs altère significativement la qualité de vie des patients [71] et expose à la survenue de toxicités spécifiques du traitement [72-74].

Étant donné les avancées thérapeutiques des schémas d'induction sous forme de quadruplette, l'intérêt d'une maintenance prolongée par lénalidomide peut être à nouveau sujet de questionnement. En l'absence de données randomisées actualisées incluant les schémas de première ligne modernes, et avec l'avènement des anticorps mono/bi-spécifiques bien tolérés et moins fréquemment administrés, adapter l'entretien sur la MRD semble être une approche intéressante.

Les premiers résultats de l'essai PERSEUS [63], démontrent d'une part l'efficacité et la sécurité d'un traitement par D-VRd à l'induction, mais cette étude pose aussi la question de l'arrêt du traitement de maintenance. Après 24 mois d'entretien par lénalidomide et daratumumab, les patients demeurant MRD positifs continueront jusqu'à progression, tandis que ceux qui maintiennent une MRD négative pendant 1 an arrêteront le daratumumab. L'actualisation des données à long terme permettra d'évaluer l'intérêt de l'ajout du daratumumab associé au lénalidomide en maintenance et surtout de mesurer l'impact de l'arrêt du traitement selon le statut MRD négative maintenue.

L'essai AURIGA [75] montrera dans les années à venir l'intérêt d'une MRD décisionnelle pour le choix du traitement de maintenance. Dans cette étude encore en cours d'inclusion, les patients présentant une MRD positive à la fin du traitement intensif (et naïfs de traitement anti-CD38) recevront après randomisation un traitement d'entretien classique par lénalidomide seul ou lénalidomide + daratumumab.

Les essais que nous avons présentés ici ainsi que les autres en cours et à venir (**annexe C**), amèneront des informations précieuses sur les stratégies dites MRD *adapted strategy* et adressent déjà la question de la désescalade de l'intensification thérapeutique, du choix et de la durée de la maintenance.

Est-ce qu'une MRD négative doit être recherchée à tout prix, chez tous les patients ? Quelles analyses séquentielles de MRD permettraient de détecter des rechutes moléculaires antérieures aux rechutes cliniques ?

Avec les réponses à l'ensemble de ces questions, nous pourrons, en pratique clinique, adapter le traitement des patients atteints de MM en fonction d'un algorithme de prise en charge thérapeutique selon la MRD. En optimisant la stratégie thérapeutique pour chaque patient, les coûts en lien avec la rechute ou les stratégies inadaptées diminueront, et l'impact économique bénéfique de la MRD décisionnelle devra être considéré à l'échelle du coût global d'un traitement de MM en 2024. Il est donc déjà crucial, d'évaluer, penser ces stratégies du futur et bien au-delà de l'intérêt purement médical évident.

4.3 TECHNIQUES DE MRD DANS LE MYÉLOME

Nous développons dans cette partie les deux principales méthodes validées pour l'évaluation de la MRD des patients atteints de myélome multiple.

4.3.1 MRD myélome par Next-Generation Sequencing (NGS)

Le NGS est une technique de biologie moléculaire permettant le séquençage rapide de millions de molécules d'ADN ou d'ARN de manière simultanée et précise. La MRD myélome par NGS repose sur une approche moléculaire de reconnaissance des réarrangements des gènes codant pour les immunoglobulines des plasmocytes clonaux.

Chaque plasmocyte se caractérise par une immunoglobuline issue de la traduction d'une séquence d'ADN unique portée par :

- le locus IgH : chr.14q32 constitué des 4 domaines codants V,D,J,C.
- les loci IgL : chr.2 et chr.22 constitués des 3 domaines V,J,C.

Les mécanismes de recombinaisons aléatoires que nous avons développés auparavant garantissent la diversité du répertoire, mais confèrent aussi un clonotype unique par plasmocyte.

Le processus comporte deux étapes obligatoires.

1. Étape de calibration.

Détermination par séquençage du clonotype myélomateux au diagnostic à l'aide de *primers* spécifiques IgH et IgL couvrant tous les réarrangements possibles.

2. Étape de suivi

La technique estime d'abord le nombre de leucocytes totaux N_{tot} à partir de la quantité totale d'ADN présente dans le prélèvement D et la quantité d'ADN par cellule K telle que :

$$N_{tot} = \frac{D}{K}$$

On ajoute au prélèvement une quantité fixe et connue N_R d'ADN de référence pour IgH. Les séquences d'ADN sont amplifiées grâce aux *primers* identifiés lors de l'étape 1 puis séquencées. S_P et S_R représentent respectivement le nombre de séquences d'ADN après amplification du clonotype plasmocytaire tumoral et de la séquence IgH de référence.

Alors la MRD plasmocytaire rapportée aux leucocytes totaux est donnée par :

$$MRD = \frac{S_P \times F}{N_{tot}} \text{ avec } F = N_R/S_R$$

Une illustration de la technique est proposée sur la **Figure 4.2** page 25.

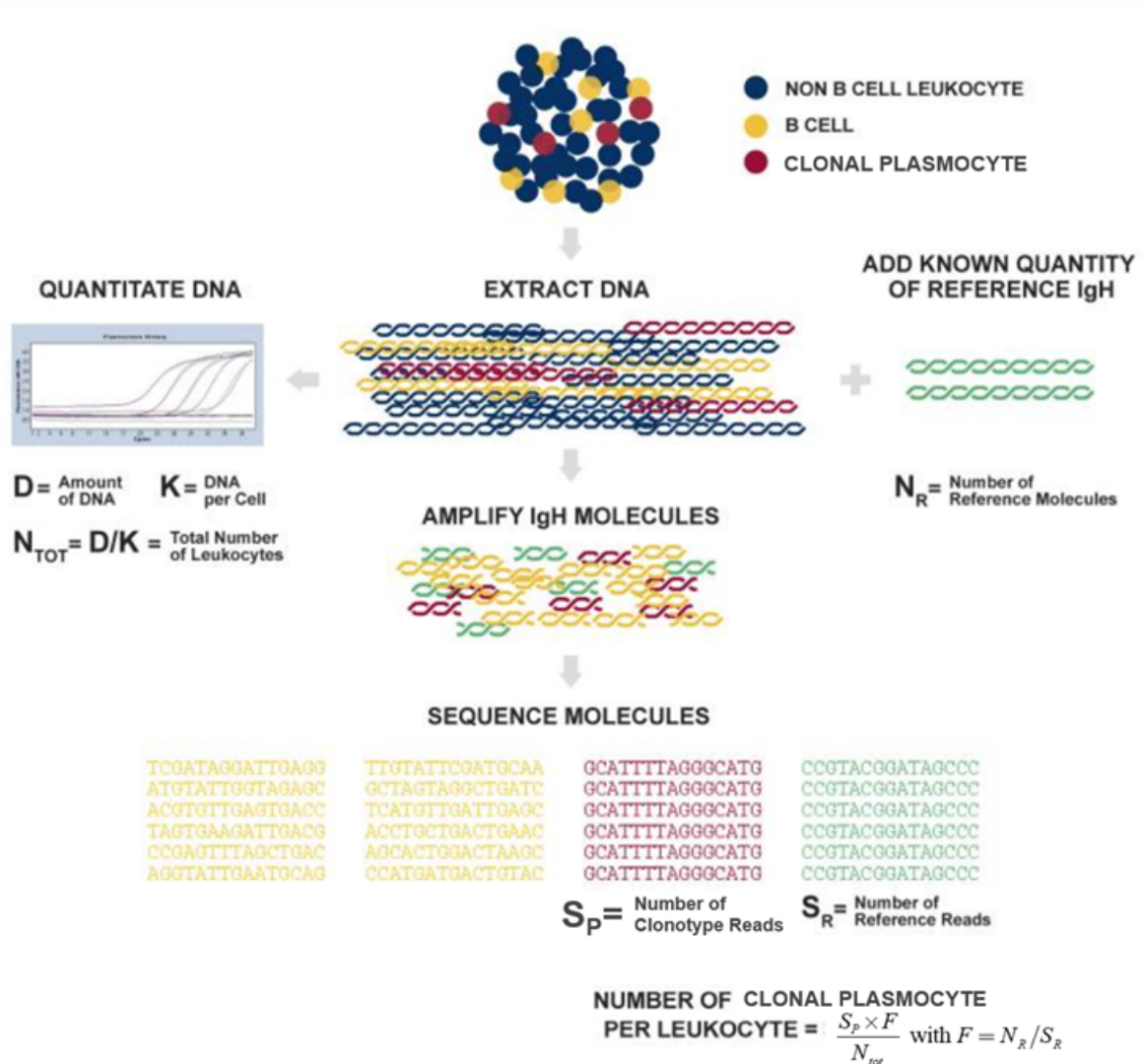


FIGURE 4.2 – Représentation schématique de la MRD plasmocyttaire par NGS d’après FAHAM et al. [76]

L’impact pronostique majeur de la MRD NGS sur la SSP et la SG est établi principalement sur la base des résultats des essais IFM-2009 [77] et GEM05MENOS65 [78]. Cette technique de MRD est donc un standard d’évaluation largement reconnu au sens des critères IMWG de MRD négativité [66] (**Table 4.1**).

Cette technique présente des avantages essentiels, en offrant actuellement le seuil de sensibilité le plus bas à 10^{-6} et en permettant les analyses sur des prélèvements congelés. Mais, son indisponibilité en routine, la nécessité formelle d’avoir un prélèvement médullaire au diagnostic, son coût élevé et son délai de rendu d’environ une quinzaine de jours amènent à considérer d’autres techniques qui évaluent la MRD plasmocyttaire.

4.3.2 MRD myélome par New-Generation Flow Cytometry (NGF)

La cytométrie en flux multiparamétrique est une méthode d'analyse de cellules en suspension au sein d'un liquide biologique.

Son utilisation pour l'évaluation de la MRD dans le myélome multiple nécessite l'acquisition d'un grand nombre d'événements, afin d'atteindre un seuil de sensibilité acceptable. L'objectif étant de mettre en évidence au sein d'une multitude de cellules, une sous-population homogène en termes de taille, structure et d'expression d'antigènes.

La MRD en cytométrie de flux multiparamétrique repose donc sur une approche cellulaire de détection de profils phénotypiques aberrants et monotypiques des cellules plasmocytaires clonales.

On peut schématiquement séparer le processus en trois étapes successives :

— Pré-analytique

Les échantillons sont acheminés à l'état frais dans des tubes EDTA. La première étape comprend la lyse des globules rouges, une première centrifugation puis un lavage. Le liquide biologique est ensuite mis en incubation avec le mélange d'anticorps de surface pour au moins 15min dans l'obscurité à température ambiante et ensuite fixé. La préparation est ensuite lavée et perméabilisée pour ajouter les anticorps à cibles intra-cellulaires. Une dernière phase de lavage et centrifugation permet après environ 1h30 de technique de débiter l'acquisition.

— Acquisition

L'acquisition est réalisée sur des cytomètres en flux multiparamétrique 8 ou 10 couleurs à partir de l'échantillon de moelle technique précédemment. Le panel d'anticorps disponible en MRD myélome est dépendant du centre qui réalise l'analyse.

Les principaux panels validés sont issus de la conférence de consensus « Consensus Guidelines for Myeloma Minimal Residual Disease Sample Staining and Data Acquisition » [79] parue en 2016. La **Table 4.2** présente à titre d'exemple les anticorps utilisés en routine au CHU de Dijon pour l'évaluation de la MRD myélome.

TABLE 4.2 – Panel de fluorochromes disponibles au CHU de Dijon

cLambda FITC	CD28/56 PE	CD20 PE	CD138 PerCPCy5.5	CD27 PeCy7	cKappa APC	CD19 AA700	CD117 AA750	CD38 V450	CD45 KO
-----------------	---------------	------------	---------------------	---------------	---------------	---------------	----------------	--------------	------------

— Réanalyse

Une fois la phase d'acquisition terminée sur le cytomètre, les données doivent être réanalysées à l'aide d'un logiciel dédié. À Dijon, la plateforme de cytométrie exploite Kaluza C[®] (Beckmann-Coulter) pour la réanalyse et le rendu de résultats.

L'affichage des résultats d'acquisition sur le cytomètre sont présentés la plupart du temps sous forme de graphiques mono ou bi-paramétriques.

En affichage mono-paramétrique, on présente en abscisse l'intensité relative de fluorescence pour un paramètre donné et en ordonnée le nombre d'événements enregistrés pour chaque valeur de fluorescence. Cette représentation des résultats permet d'apprécier pour un paramètre l'aspect de la distribution des événements (bimodale, gaussienne, asymétrique...).

En analyse bi-paramétrique, on décrit deux paramètres de fluorescence de manière simultanée pour établir des profils d'expression sur l'ensemble des événements. Cette représentation est privilégiée en situation multiparamétrique car elle est bien adaptée à l'identification de population cellulaire de faible fréquence et autorise la modulation du seuil de négativité d'un paramètre de fluorescence en fonction de l'autre.

Pour identifier une population cellulaire, on définit des régions d'intérêt (RI) encore appelées *gates*. L'opérateur utilise des outils graphiques pour dessiner une région d'événements à analyser. La RI isole un sous-ensemble d'événements qui peut être ensuite analysé à nouveau selon les paramètres de fluorescence de notre choix et ainsi de suite. Une stratégie de *gating*, consiste à associer plusieurs RI pour caractériser une population cellulaire par l'expression simultanée de ses différents paramètres de fluorescence. L'association des RI est définie à l'aide d'un calcul algébrique reposant sur les opérateurs booléens *AND*, *OR* et *NOT* et/ou par hiérarchie.

Nous illustrons la stratégie de *gating* en MRD myélome sur la **Figure 4.3** ci-dessous.

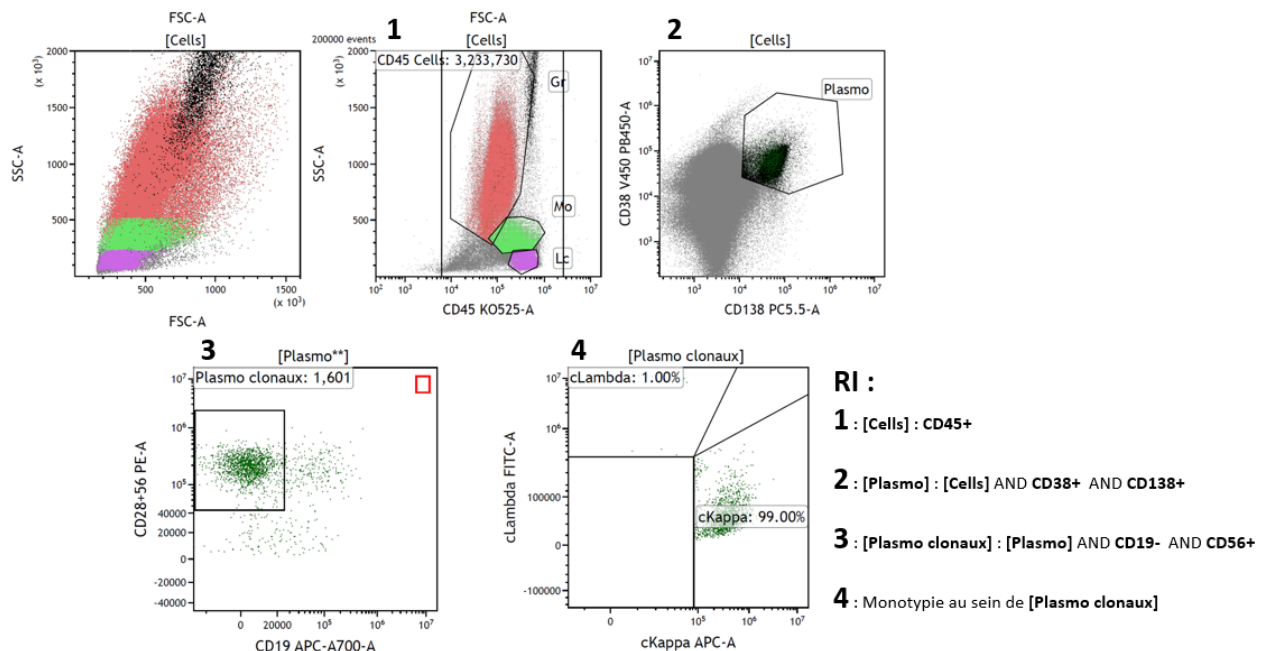


FIGURE 4.3 – Stratégie de *gating* en MRD myélome par CMF

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE & MÉDECINE

Dans ce chapitre, on se propose d'introduire le concept d'intelligence artificielle ainsi que ses implications dans la prise en charge du myélome multiple. En ce sens, nous reprenons les principaux concepts de deux ouvrages de référence : *Artificial intelligence* RUSSELL et al. [80] & *Introduction au Machine Learning* AZENCOTT [81].

5.1 DÉFINITIONS DE L'IA

« L'Intelligence artificielle (IA) est l'un des concepts les plus fascinants et révolutionnaires du domaine technologique moderne. Elle incarne la capacité des machines à imiter et à reproduire des fonctions cognitives humaines telles que la perception, la compréhension, le raisonnement, l'apprentissage et l'interaction sociale. Depuis ses débuts théoriques dans les années 1950, l'IA a parcouru un chemin extraordinaire pour devenir une réalité omniprésente dans nos vies, transformant la façon dont nous vivons, travaillons et interagissons avec notre environnement. À sa base, l'intelligence artificielle repose sur l'idée de créer des systèmes informatiques capables d'exécuter des tâches qui nécessiteraient normalement l'intelligence humaine. Ces tâches vont de la reconnaissance vocale à la prise de décision en passant par la résolution de problèmes complexes. L'IA se nourrit de données et utilise des algorithmes sophistiqués pour apprendre et s'améliorer avec le temps. Cette capacité d'apprentissage est au cœur de ce qui distingue l'IA des logiciels traditionnels, qui sont généralement limités par des règles préprogrammées. »

Texte généré par ChatGPT, 19 Août 2022, OpenAI, <https://chat.openai.com>

Les quelques lignes que nous présentons ci-dessus ont été générées par un algorithme d'intelligence artificielle capable de comprendre et de produire du langage naturel. ChatGPT, un de ces algorithmes, a répondu sous forme de texte organisé à la question "Qu'est-ce que l'Intelligence Artificielle?"

À travers cet exemple, nous illustrons la définition de l'IA donnée par Marvin Lee Minsky en 1956 :

«Construction de programmes informatiques qui s'adonnent à des tâches qui sont, pour l'instant, accomplies de façons plus satisfaisantes par des êtres humains, car elles demandent des processus mentaux de haut niveau tels que l'apprentissage perceptuel, l'organisation de la mémoire et le raisonnement critique.»

Les multiples définitions s'accordent sur l'objectif de l'IA : créer des systèmes intelligents, mais diffèrent sur la manière de définir l'intelligence. Certaines se focalisent sur le comportement du système, tandis que d'autres considèrent que c'est le fonctionnement interne (le raisonnement) du système qui importe [80].

Une deuxième distinction peut être faite entre celles qui définissent l'intelligence à partir de l'être humain et celles qui ne font pas référence aux humains, mais à un standard de rationalité plus général. Humaine ou rationnelle, comportement ou raisonnement, il existe donc quatre façons de définir l'intelligence artificielle :

- *des systèmes qui se comportent comme des êtres humains* - Alan Turing soutient cette vision opérationnelle en introduisant en 1950 son "Test de Turing" (**Figure 5.1**). Le principe est simple, une machine est considérée comme intelligente si elle peut converser de telle manière que les interrogateurs (humains) ne peuvent la distinguer d'un être humain.
- *des systèmes qui pensent comme des êtres humains* - L'IA devient une science expérimentale, en comprenant comment pensent les humains, on évalue les similarités de pensée des systèmes avec la nôtre.
- *des systèmes qui pensent rationnellement* - Les systèmes d'IA raisonnent de manière rationnelle et suivent les lois de la logique. Toutefois, cette approche suscite la controverse, car certaines capacités telles que la perception ne semblent pas toujours être régies par la logique.
- *des systèmes qui possèdent des comportements rationnels* - cette dernière définition concerne le développement d'agents intelligents (**Figure 5.2**) qui agissent pour mieux satisfaire leurs objectifs.

Finalement, la réalité de l'intelligence artificielle se situe au croisement de ces concepts qui soulèvent autant de questions qui méritent d'être étudiées.

5.2 QU'EST-CE QUE LE MACHINE LEARNING ?

"Qu'est-ce qu'apprendre, comment apprend-on et que cela signifie-t-il pour une machine?"

L'apprentissage automatique ou Machine Learning, est au centre du concept d'IA. La question de l'apprentissage intéresse les spécialistes de l'informatique et des mathématiques tout autant que les neurologues, pédagogues, philosophes ou artistes.

Une définition de l'apprentissage peut-être celle proposée par BENUREAU, 2015 [82] :

«L'apprentissage est une modification d'un comportement sur la base d'une expérience»

Appliqué au cadre d'un programme informatique, Arthur Samuel, 1959 propose :

«Le Machine Learning est la science de donner à une machine la capacité d'apprendre, sans la programmer de façon explicite»

On peut alors opposer un programme classique, qui utilise une procédure et les données qu'il reçoit en entrée pour produire en sortie des réponses, à un programme d'apprentissage automatique, qui utilise les données et les réponses afin de produire la procédure qui les relie [81].

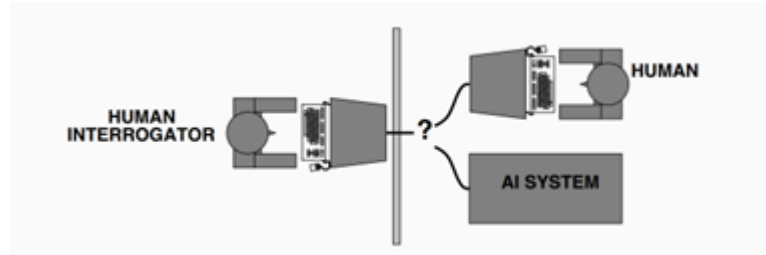


FIGURE 5.1 – Test de Turing

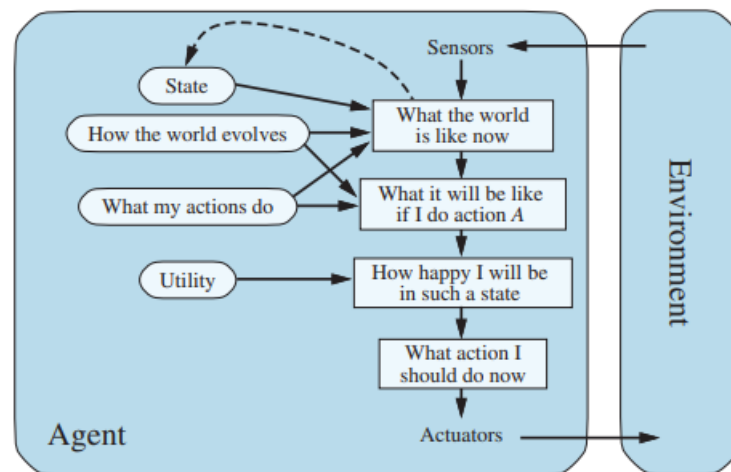


FIGURE 5.2 – Représentation schématique d'un agent intelligent d'après [80]

5.3 IA & MYÉLOME

Ces dernières années, un nombre considérable d'approches de *Machine Learning & Deep Learning* profitent au domaine de la santé et tendent plus particulièrement à répondre aux problématiques oncologiques : détection de tumeur, intégration de données multidimensionnelles (protéomique, génomique, histopathologie), décision thérapeutique. L'objectif n'étant pas de remplacer la décision médicale qui appartient au médecin, mais de pouvoir proposer une aide décisionnelle en pratique courante. Concernant la prise en charge des hémopathies malignes, l'IA démontre déjà son importance au stade diagnostique, pronostique et thérapeutique. Nous proposons une revue de quelques applications de l'IA dans le cadre du myélome multiple.

5.3.1 *Machine Learning, Deep Learning et diagnostic du myélome multiple*

Le diagnostic tumoral automatisé s'est imposé comme l'un des champs d'application privilégiés de l'IA en santé. Les critères diagnostiques du MM [66] s'appuient principalement sur des arguments biologiques, morphologiques et immunophénotypiques.

YAN et al. [83] ont collecté et analysé 4187 échantillons biologiques de 1741 patients atteints de myélome multiple et 2446 patients indemnes de cette hémopathie mais présentant des comorbidités diverses (maladie rénale, hépatique, infectieuse...). La base des données collectées a permis d'entraîner (ratio 4/1 apprentissage/test) différents modèles de classification (MM ou non-MM) de type *Gradient Boosting Decision Tree*, *Support Vectors Machine*, *Deep Neural Network* et *Random Forest*. Les variables prédictives sélectionnées étaient les suivantes : créatinine, calcium, hémoglobine, albumine, dosage pondéral des immunoglobulines, protidémie totale, rapport albumine sur gammaglobulines. Les performances diagnostiques de chacun des modèles ont été évaluées : l'approche par *Gradient Boosting Decision Tree* développe manifestement les performances diagnostiques les meilleures avec une précision¹ de 92.9% et un F1-score¹ de 0.915 ainsi qu'une AUC² de la courbe ROC estimée à 0.975 ; [intervalle de confiance à 95% (IC 95%) : 0.963–0.986)] pour les patients atteints de myélome. Ainsi, à partir de dosages biologiques simples il est possible d'entraîner des modèles permettant d'obtenir des performances diagnostiques automatisées intéressantes.

La réalisation d'un myélogramme permettant l'identification et le décompte des cellules médullaires, reste un examen incontournable pour le diagnostic des hémopathies. Bien que l'évaluation manuelle soit considérée comme la référence, il s'agit d'une procédure chronophage et sujette aux erreurs. Ainsi, le développement d'un compteur de cellules médullaires fiable en utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique est une perspective séduisante et encourageante pour l'évolution des pratiques au laboratoire d'hématologie.

CHANDRADEVAN et al. [84] à Atlanta, proposent un algorithme de *Deep Learning* pour identifier les cellules de la moelle osseuse. En utilisant l'annotation manuelle de plus de 10 000 cellules isolées à partir d'images numérisées de lames de moelle, les auteurs ont mis en place une méthode d'identification et de classification qui développe des performances de classification surprenantes : AUC de la courbe *precision - recall*³ estimée à 0.959 +/- 0.008. Le point fort de ce travail réside probablement dans l'utilisation de moelles "saines" dans le *set* d'entraînement. À titre d'exemple, sur un échantillon de 1373 cellules, 76 avaient été annotées "plasmocytes" par des cytologistes entraînés. L'AUC de la courbe *precision - recall* pour la classification des plasmocytes était de 0.979 avec une précision estimée à 96.5%.

1. Voir section 11.1.1 page 65.

2. Voir sous-section 11.1.2.2 page 68.

3. L'AUC *Precision Recall* permet d'évaluer la performance globale d'un modèle. Il est égal à 100% pour un modèle parfait et au taux de positifs pour un modèle non-informatif.

La détection des lésions osseuses lytiques est cruciale dans le diagnostic, le pronostic et le choix thérapeutique chez les patients atteints de MM. Ainsi, l'évaluation de l'atteinte squelettique de la maladie est obligatoire dès le diagnostic et s'effectue principalement grâce à la tomодensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et l'imagerie hybride métabolique (TEP-TDM) au 18F-FDG. Cependant, même avec les techniques les plus sophistiquées, les altérations osseuses du MM restent un défi, et l'identification de petites lésions sur l'imagerie hybride est sujette à l'erreur.

Les travaux récents de MESGUICH et al. [85] proposent le développement d'un système d'IA qui exploite de manière conjointe les images métaboliques de TEP au 18-FDG et de TDM pour améliorer la détection des lésions osseuses myélomateuses. Dans ce travail, le diagnostic formel des lésions myélomateuses reposait sur l'IRM. L'évaluation visuelle de la TEP-TDM a été réalisée par deux médecins nucléaires différents. Les volumes d'acquisition de la colonne vertébrale ont été segmentés, et une sélection des meilleures caractéristiques a été effectuée selon la pertinence des nœuds d'un modèle de *Random Forest* (RF) combiné à une analyse de corrélation.

Plusieurs algorithmes de machine learning ont ensuite été entraînés sur les caractéristiques sélectionnées avec validation croisée, et la performance du modèle final a été évaluée sur un ensemble de données *test* indépendantes. Dix-huit patients présentaient une atteinte osseuse significative sur l'IRM. La précision et la spécificité de l'analyse visuelle de la TEP-TDM étaient respectivement de 75% et 70%, avec un coefficient kappa de consensus suffisant de 0.6. Cependant, l'accord entre les lecteurs était modeste et il y avait une certaine discordance intra-observateur lors de deux lectures différentes. De plus, la précision n'a été que légèrement améliorée après lecture consensuelle.

Sur l'ensemble d'entraînement, le modèle *Random Forest* a obtenu la plus grande précision moyenne de 0.91 avec une AUC de 0.90 pour le diagnostic de lésions osseuses. Sur l'ensemble de test indépendant, le système a obtenu une précision de 80%. Fait intéressant de ce travail, les cinq biomarqueurs utilisés pour l'analyse ont été extraits à la fois des données de TDM et de TEP, soulignant la pertinence des deux modalités d'imagerie pour le diagnostic des lésions osseuses dans le myélome. Le manque de corrélation des cinq paramètres entre eux suggère qu'ils représentent probablement des informations différentes. Ainsi, l'évaluation radiomique des images 18-FDG PET/TDM avec des algorithmes de ML pourrait offrir une identification extrêmement précise de l'atteinte osseuse des sujets atteints de MM.

5.3.2 *Machine Learning et évaluation du pronostic des patients*

L'évaluation précise du pronostic des patients constitue un enjeu majeur de la recherche en oncologie. Le *Machine Learning* bouleverse les applications computationnelles dans ce champ de recherche grâce à l'analyse de données massives et multidimensionnelles (*Big Data*) [86].

Dans un premier travail, FARSWAN et al. [87], proposent un nouvel outil de stratification du risque pour les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués : le Modified Risk Stratification (MRS). Il s'agit d'un indice comprenant trois catégories (MRS 1-2-3) calculé à partir des biomarqueurs de routine suivants : hémoglobine, bêta-2-microglobuline, albumine, calcium, débit de filtration glomérulaire et âge du patient. Le score a été développé à partir d'un jeu de données d'entraînement constitué de 1070 patients pris en charge en Inde et référencés en 2019. L'objectif de l'étude était d'évaluer le MRS score pour sa capacité à prédire correctement la survie sans progression et la survie globale en comparaison des outils usuels (ISS et R-ISS). Une approche par *K Adaptating Partitionning* a été mise en œuvre pour proposer de nouveaux seuils plus discriminants d'un point de vue pronostique pour les biomarqueurs sus-cités et utilisés dans le modèle d'apprentissage. Après entraînement d'un algorithme de type *J48 Decision Tree Classifier* chaque patient s'est vu attribué un MRS score. La validation croisée sur les données de test démontre que le modèle développe une précision de 96.5% ainsi qu'une AUC de 97.5%. Sur l'ensemble de données apprentissage, le MRSscore a surpassé l'ISS pour le calcul prédictif de la SG mais était équivalent en termes de prédiction de la SSP comparativement aux outils pronostiques usuels. Ainsi, le *ML* peut être considéré comme un outil performant pour optimiser les données déjà disponibles pour les patients afin d'affiner et définir de nouvelles frontières de décision.

En miroir du travail précédent qui exploite des variables pronostiques déjà décrites dans la littérature, l'utilisation d'algorithme de *Machine Learning* permet aussi la découverte et la validation de nouveaux paramètres pronostiques dans le MM. Par exemple, l'indice de potentiel de différenciation est habituellement décrit comme une représentation de la capacité de différenciation et de prolifération d'une cellule tumorale. Bien que les mécanismes de prolifération et de survie cellulaire dans le myélome ne soient pas totalement élucidés, les données d'expression des micro-ARN permettent d'évaluer à l'échelle tumorale l'indice de potentiel de différenciation (mRNAsi). Le pouvoir prédictif et pronostique du mRNAsi a été évalué dans le cadre du MM. Dans le travail de MOSQUERA ORGUEIRA et al. [88], le pouvoir prédictif de l'indice de potentiel de différenciation des cellules myélomateuses a été évalué en utilisant un algorithme de régression logistique à une seule classe (OCLR) [89]. L'évaluation du mRNAsi permettait de séparer les patients en groupes pronostiques indépendants. De ce fait en considérant ce nouvel outil pronostique, les auteurs mettent au point un modèle mixte en combinant les données de mRNAsi et les variables biologiques plus traditionnelles (anomalies cytogénétiques, albumine, LDH, bêta-2-microglobuline) afin de prédire la survie globale des patients. Les performances diagnostiques sur les cohortes de validation étaient correctes (AUC pour le modèle mixte = 0.717) pour la survie globale prédite à 3 et 5 ans.

5.4 RÉFLEXIONS ET PERSPECTIVES

L'accélération massive de la production de données biomédicales venant nourrir des algorithmes toujours plus performants laisse entrevoir la fusion de l'univers médical et du domaine de la science des données. À la frontière des biostatistiques et de l'analyse informatique, le *Machine Learning* et le *Deep Learning* apportent de nouvelles stratégies pour répondre aux problématiques oncologiques modernes. En plus d'améliorer le diagnostic, l'identification des lésions et le pronostic des patients atteints de myélome, l'IA ouvre de nouvelles perspectives exploratoires fascinantes. Le progrès constant de la biologie (transcriptomique spatiale, *single cell trajectory inference*, etc..) génère désormais des données complexes dans l'analyse et l'interprétation et les outils d'IA sont devenus indispensables pour comprendre et intégrer ces nouveaux résultats.

Toutefois, il existe des limites à l'application de ces nouveaux outils en pratique courante. Premièrement, la manipulation permanente des données nécessaire à l'entraînement et la validation des modèles reste un problème majeur. Les performances développées à l'initiative d'un laboratoire sont séduisantes mais peu de travaux évaluent la variabilité inter et intra-laboratoire. La normalisation des données, la transformation logarithmique combinée à la diversité des langages de programmation utilisés entraînent une grande hétérogénéité des voies de traitement pouvant fournir des résultats certes intéressants mais sans aucun processus reconnu garantissant l'exactitude d'une méthodologie. D'autre part, le *ML*, révèle parfois des corrélations ambiguës, difficilement intégrables dans le raisonnement clinique quotidien du médecin. Ainsi, nous devons poursuivre la construction de modèles afin d'élaborer une expérience forte dans la science de l'intelligence artificielle appliquée à la santé sans oublier les limites incontournables et inhérentes d'indécidabilité⁴ des algorithmes [91].



4. Au sens du (premier) théorème d'incomplétude de Gödel [90]; la mise en doute de la faculté des mathématiciens à parvenir à une valeur de vérité universelle désespère d'avance tout «programmeur» de parvenir à réaliser un système formel parfaitement automatisé (un programme) : il y aura toujours une thèse (un bug) qui ne pourra pas être démontrable (envisagée) au sein de ce système.

RATIONNEL & OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les patients porteurs d'un myélome multiple (MM) qui atteignent la MRD négativité développent indiscutablement une survie plus longue [10, 11, 78]. Dans les années à venir, les résultats des essais cliniques de phase II & III comme "MIDAS" et "MASTER-2" dits "*MRD-adapted strategy*" permettront d'évaluer l'intérêt et la faisabilité des stratégies thérapeutiques guidées par la maladie résiduelle [8, 92].

Dès aujourd'hui, grâce à l'analyse de plus en plus systématique des données de MRD, des preuves croissantes suggèrent que le statut de la MRD est un outil pronostique majeur et devient un *end-point* validé qui corrèle bien avec le bénéfice thérapeutique [70].

Dans le contexte plus spécifique des patients pris en charge en première ligne pour un MM et éligibles à l'ASCT, les travaux récents de D'AGOSTINO et al. [93] & GUERRERO et al. [94] soutiennent que l'obtention précoce (<6 mois) d'une MRD négative dès la fin de l'induction pour des patients traités avec des triplettes de chimiothérapies est associée à une probabilité plus forte de MRD négative maintenue et à un moindre risque de rechute. L'impact bénéfique de l'obtention précoce d'une MRD négative, se confirme aussi l'ère des anti-CD38 dès la première ligne dans l'essai IFM 2015-01 "CASSIOPEIA". L'amélioration de la SSP est significative pour les patients atteignant une MRD indétectable (au seuil 10^{-5}) à la fin de l'induction (HR pour la SSP, 0.52 ; 95%CI 0.28-0.97 P=0.0408) dans les deux bras de l'étude.

Alors que les options thérapeutiques se multiplient en première ligne, les progrès récents des méthodes d'apprentissage automatique (*Machine Learning*) profitent à l'élaboration de nouvelles stratégies personnalisées dans différentes pathologies, y compris pour le myélome multiple.

Au regard de ces données, nous faisons l'hypothèse qu'il semble intéressant d'adapter la stratégie thérapeutique d'un patient à sa propension initiale d'atteindre précocement la MRD négativité. Les MRD prédites et mesurées pourraient constituer des facteurs d'ajustement thérapeutique afin d'espérer une rémission profonde et prolongée pour le plus grand nombre de patients et même la guérison opérationnelle pour certains.

Pour explorer cette hypothèse nous proposons :

- en objectif principal : l'évaluation d'un modèle de *Machine Learning* prédictif de la MRD négativité chez les patients atteints de myélome multiple et éligibles à l'auto-greffe.
- en objectif secondaire : la mesure de l'impact pronostique de la maladie résiduelle prédite par le modèle sur la survie des patients.

DEUXIÈME PARTIE:

MATÉRIEL & MÉTHODES

7	DESIGN DE L'ÉTUDE	37
8	MODÉLISATION PRÉDICTIVE ET APPRENTISSAGE STATISTIQUE	43
9	LE MODÈLE DE RÉGRESSION LOGISTIQUE	46
10	TRAITEMENT DES DONNÉES	55
11	MÉTRIQUES DE PERFORMANCE ET COURBE ROC	63

DESIGN DE L'ÉTUDE

7.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective conduite dans le service d'hématologie clinique du CHU de Dijon à partir de la base de données prospectives des patients autogreffés en 1^{ère} ligne pour la prise en charge d'un myélome multiple entre janvier 2016 et décembre 2020.

Les sujets éligibles étaient des patients atteints de myélome multiple symptomatique ayant reçu au moins une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) en première ligne thérapeutique au CHU de Dijon après un traitement d'induction standard ou protocolaire et pour qui nous disposions des données clinico-biologiques de baseline et d'une évaluation centralisée de la maladie résiduelle par cytométrie en flux multiparamétrique avant la greffe. Les patients porteurs de leucémies à plasmocytes et de plasmocytomes non sécrétants n'ont pas été inclus dans l'étude.

Compte tenu du caractère exploratoire de ce travail, l'ensemble des patients présentant des données manquantes de baseline et de MRD n'ont pas contribué à l'élaboration du modèle¹, l'apprentissage statistique étant particulièrement sensible à l'imputation de données manquantes. Cette première cohorte a servi de support à la sélection des variables du modèle, à sa phase d'apprentissage ainsi qu'à la validation interne.

Une deuxième cohorte parallèle et indépendante (cohorte IFM) a été analysée afin de constituer un groupe d'apprentissage et de validation externe. Il s'agissait de patients pris en charge en première ligne pour un myélome multiple éligibles à une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches entre septembre 2015 et août 2020 dans les centres IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) de France et de Belgique.

Le critère de jugement principal de l'objectif primaire de l'étude est composite, il repose sur :

- Les métriques de validation : le rappel, la précision, la F-Mesure et le kappa de Cohen.
- Les AUC (*area under the curve*) des courbes ROC de validation interne et externe.

1. Voir chapitre 9 page 46.

Le critère de jugement de l'objectif secondaire est la présence d'une différence significative de SSP et/ou de SG en fonction de la MRD prédite par l'algorithme de Machine Learning selon l'estimateur de Kaplan-Meier.

7.2 RECUEIL DES DONNÉES

Au sein du CHU de Dijon, le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a permis d'extraire la liste des patients ayant bénéficié d'une transplantation autologue de cellules-souches hématopoïétiques dans le service d'hématologie clinique pendant la période spécifiée. Les données ont été recueillies à partir des dossiers informatisés des patients, via le logiciel DxCare[®], ainsi que des dossiers physiques.

Pour les centres IFM, l'unité de recherche GENIM (ÉQUIPE LUDOVIC MARTINET & HERVÉ AVET-LOISEAU) : ONCOGÉNOMIQUE ET IMMUNOLOGIE DU MYÉLOME centralise à Toulouse l'analyse des prélèvements et les données des patients traités dans 140 centres français et 33 belges. La mise à notre disposition de cette base de données a permis d'identifier les patients éligibles et de constituer la cohorte IFM.

Les éléments démographiques et les principales caractéristiques de baseline ont été établis au moment du diagnostic, dans le centre de prise en charge initiale du patient, avant la mise en route d'un traitement.

Les caractéristiques liées au traitement reçu, à l'évaluation de la réponse ainsi que les données de survie ont été recueillies rétrospectivement jusqu'à la date de fin de suivi.

7.3 PATIENTS & STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

7.3.1 Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité établis ont permis de retenir des patients :

- âgés de 18 ans sans limite d'âge supérieure stricte.
- diagnostiqués pour un myélome multiple symptomatique selon les critères diagnostiques IMWG [66].
- ECOG *Performans status* ≤ 3 .
- n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour une gammopathie monoclonale.
- éligibles pour une intensification thérapeutique par transplantation autologue de CSP.

7.3.2 Critères d'exclusion

N'ont pas été inclus les patients :

- diagnostiqués pour une leucémie à plasmocytes ou un plasmocytome non sécrétant.
- présentant des données manquantes de *baseline*.
- atteints d'une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 selon CTCAE v4.0.

7.3.3 Traitements

La stratégie thérapeutique d'induction a été validée et individualisée pour chaque patient lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) locales ou régionales.

En pratique, conformément aux recommandations de l'EHA-ESMO publiées en 2017 [95] et actualisées en 2021 [60], les patients éligibles ont reçu :

— Induction

Soit un régime d'induction standard de quatre cycles associant, un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur ainsi que de la dexaméthasone. En cas de comorbidités et notamment d'insuffisance rénale réversible ou non l'immunomodulateur pouvait être remplacé par du cyclophosphamide PO. L'IMiD pouvait être secondairement introduit à posologie adaptée à la fonction rénale du patient à la discrétion du clinicien.

Soit une induction protocolaire avec un anti-CD38 associé à un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et de la dexaméthasone. Les patients pouvaient être inclus dans différents essais IFM selon les critères d'éligibilités de chaque protocole. Il s'agissait de l'IFM 2015-01 "CASSIOPEIA" [62], IFM 2018-01 [96] et IFM 2018-04 [59].

— Recueil de CSP

Pour les patients ayant atteint une réponse partielle au minimum, une tentative de recueil de CSP était réalisée : soit avec une chimiothérapie de mobilisation par cyclophosphamide 3 g/m² ou une procédure *steady-state*. La dose de chimiothérapie a pu être adaptée pour chaque patient à la discrétion du clinicien.

— Intensification thérapeutique par autogreffe de CSP

Après obtention d'un greffon de richesse suffisante ($\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺/kg de poids corporel), les patients ont reçu une intensification thérapeutique conditionnée par melphalan 200 mg/m² et réinjection de CSP. En cas d'inclusion dans l'essai IFM 2018-04 ou à la discrétion du clinicien, les patients pouvaient recevoir une double autogreffe (*tandem ASCT*) et la dose de chimiothérapie a pu être adaptée.

— Consolidation et entretien

Le traitement de consolidation standard comportait une association de deux à quatre cycles identiques à la stratégie d'induction mais pouvait différer selon l'inclusion protocolaire des patients.

Un traitement d'entretien était systématiquement proposé en l'absence de contre-indication par lénalidomide en monothérapie pendant au moins 18 mois.

7.4 ÉVALUATION DE LA MRD PHÉNOTYPIQUE PAR CYTOMÉTRIE EN FLUX MULTIPARAMÉTRIQUE

La MRD phénotypique était évaluée à la fin de l'induction sur une aspiration médullaire selon la méthode *Next-Generation Flow Cytometry* (NGF) [97]. Le prélèvement était analysé dans les 24 heures suivant la réalisation du myélogramme. Seules les données de MRD post-induction sont exploitées dans cette étude.

Les panels de fluorochromes diffèrent entre le CHU de Dijon et l'IUCT Oncopôle de Toulouse mais répondent tous les deux aux exigences Euro-Flow d'harmonisation de l'*European Myeloma network* [79]. Les MRD sont considérées comme standardisées, reproductibles et comparables.

Pour les patients pris en charge au CHU de Dijon les prélèvements ont été analysés par le laboratoire d'Hématologie du Pr. Marc Maynadié. Après acquisition d'au moins 2×10^6 cellules, et avec une combinaison de 10 anticorps (*10-color panel*), cyLambda/CD56+CD28/CD20/CD138/CD27/cyKappa/CD19/CD117/CD38/CD45, la MRD phénotypique était mesurée.

Pour les patients pris en charge dans les centres IFM, les prélèvements étaient envoyés à l'IUCT Oncopôle de Toulouse et ont été analysés par le laboratoire de Génomique du Myélome du Pr. Hervé Avet-Loiseau ; 2×10^6 cellules sont analysées sur deux tubes différents avec pour chacun une combinaison de 8 anticorps (*8-color panels*) :

- Tube 1 : CD133/CD27/CD38/CD56/CD45/CD19/CD117/CD81.
- Tube 2 : CD138/CD27/CD38/CD56/CD45/CD19/cyLambda/cyKappa.

Indépendamment du centre de prise en charge et pour tous les patients, une MRD positive était définie par l'identification d'un *cluster* cellulaire d'au moins 20 cellules, assurant une sensibilité de la technique à $2 \cdot 10^{-5}$.

7.5 ÉVALUATION DE LA CYTOGÉNÉTIQUE INITIALE

Une évaluation systématique de la cytogénétique tumorale a été réalisée au diagnostic. Pour tous les patients, les prélèvements ont été analysés de manière centralisée au Laboratoire de Génomique du Myélome du Pr. Hervé Avet-Loiseau à l'IUCT Oncopôle de Toulouse. Chaque patient a bénéficié d'une recherche systématique sur plasmocytes CD138+ triés de :

- del(1p32)
- gain 1q21
- translocations IgH-partenaires.
- del(17p13)
- trisomies des chromosomes impairs

Grâce à l'évolution des pratiques entre 2016 et 2020, les patients ont d'abord bénéficié d'une recherche des anomalies précédemment citées par puce à ADN (SNParray) puis à partir de mars 2019 par caryotype moléculaire NGS. À défaut ou en cas d'échec de technique une analyse *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) a été réalisée.

Compte-tenu de l'hétérogénéité des résultats, les patients étaient considérés de haut risque cytogénétique en cas de présence d'une del(17p13) positive dans $\geq 55\%$ cellules et/ou d'une t(4;14) positive dans $\geq 30\%$ cellules.²

7.6 ANALYSES STATISTIQUES

7.6.1 *Data pre-processing et sélection des variables du modèle*

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (DS, déviation standard). Les variables qualitatives discrètes sont exprimées en effectif absolu et fréquence relative (%). Les analyses statistiques ont été réalisées sur l'environnement RStudio v(4.3).

Des groupes de patients ont été créés en fonction de la présence d'une rechute et du statut de MRD. Une différence statistique de distribution des variables quantitatives en fonction des groupes a été évaluée avec les tests `STUDENT T-TEST` et `WELCH T-TEST` selon la distribution des données. Pour les variables discrètes, une différence statistique de distribution des variables a été évaluée à l'aide du test de `FISHER EXACT` et du χ^2 ainsi que sa statistique dérivée le `V` de Cramer.

La sélection des variables explicatives du modèle a été réalisée à partir de la cohorte de patient pris en charge au CHU de Dijon³. Nous avons développé une stratégie multi-étape pour la sélection des prédicteurs du modèle. Sur l'ensemble des variables recueillies, celles d'intérêt pronostique reconnu avec un $|V|$ de Cramer non nul pour leur association avec la MRD étaient considérées variables candidates du modèle. Le choix et le nombre de variables explicatives intégrées dans le modèle final a été réalisé par optimisation de la déviance et complexité en *backward elimination* sur l'AIC d'Akaike.

7.6.2 *Algorithme de Machine Learning*

Un algorithme de régression logistique⁴ a été utilisé pour générer les MRD prédites à partir de neuf variables (sept catégorisées par des seuils et deux continues). L'entraînement de l'algorithme (ajustement des paramètres du modèle) a été réalisé sur 70% des patients

2. La définition de myélome de haut risque cytogénétique correspond à la définition acceptée pour la période de prise en charge des patients. Celle-ci a depuis été révisée à plusieurs reprises.

3. La section 10.1 page 55 développe plus en détail le processus de choix des variables du modèle d'apprentissage statistique

4. Le chapitre 9 page 46 présente plus en détail la régression logistique.

de la cohorte du CHU de Dijon. La validation interne a intéressé les patients restant pris en charge à Dijon (30% des patients).

Une fois le modèle final établi (variables sélectionnées et optimisées préalablement sur la cohorte de Dijon), il a été entraîné et testé (ratio 70/30) pour validation externe avec la cohorte IFM.

Les métriques d'évaluation suivantes : le rappel, la précision, la F-Mesure, le kappa de Cohen et l'aire sous la courbe ROC permettaient d'évaluer les performances de classification du modèle. Elles ont été établies sur les cohortes de validation interne (à Dijon) et externe (cohorte IFM) uniquement, c'est-à-dire sur des données jamais rencontrées par l'algorithme pendant les phases d'apprentissages. Les métriques de *Machine learning* ont été produites à partir des packages *caret* [98] et *pROC* [99] sur l'environnement RStudio v(4.3).

7.6.3 Analyses de survie

Les probabilités de survie ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Le test du Log-Rank avec une *p-value* au seuil de 0.05 était utilisé pour définir une différence statistiquement significative entre deux groupes. Les *hazard ratios* avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés par le modèle de Cox univarié. La survie sans progression (SSP) était définie comme le temps écoulé depuis le diagnostic jusqu'à la progression de la maladie ou le décès de toute cause. La survie globale (OS) était définie comme le temps écoulé depuis le diagnostic jusqu'au décès de toute cause. Les courbes de survie et les statistiques associées ont été réalisées à partir des packages *survival* et *surminer* sur l'environnement RStudio v(4.3).

§

MODÉLISATION PRÉDICTIVE ET APPRENTISSAGE STATISTIQUE

8.1 CHOIX DU MODÈLE D'APPRENTISSAGE

Les techniques de *machine learning* sont nombreuses et doivent s'adapter au problème à résoudre ainsi qu'aux données disponibles.

Les algorithmes les plus récents ou les plus complexes ne sont pas forcément les plus performants dans toutes les situations : comprendre et générer du langage humain ne partage pas les mêmes enjeux que la mise en œuvre d'un algorithme de prédiction de la maladie résiduelle des patients atteints de myélome.

Résumons les principaux problèmes rencontrés en *machine learning* (**Figure 8.1**) :

- Classification : identifier l'appartenance d'un élément à une catégorie connue.
- Régression : prédire parmi une infinité de nombres réels la valeur d'une variable.
- *Clustering* : identifier des sous-groupes d'éléments dans un ensemble de données.
- Réduction de dimension : réduire le nombre de variables au sein des données d'apprentissage.

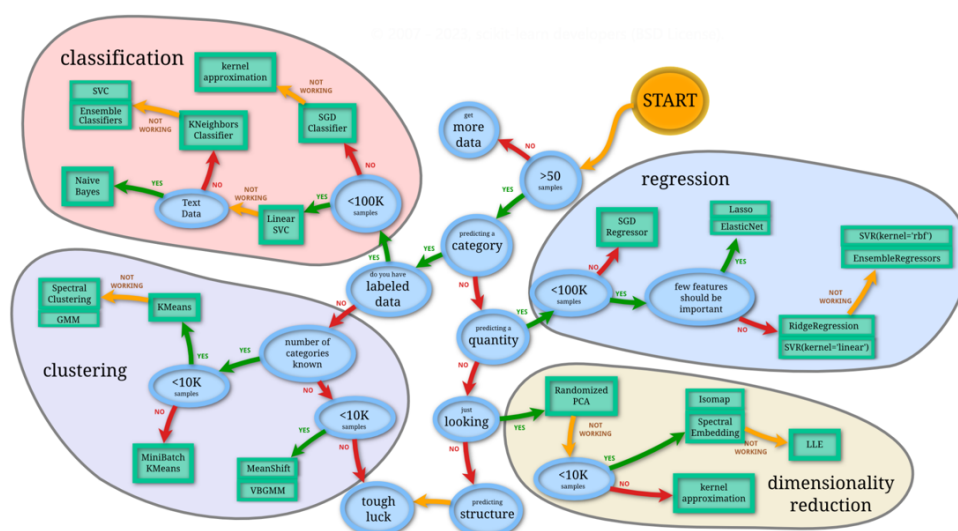


FIGURE 8.1 – Algorithmes & problématiques en machine learning

Ainsi, pour répondre aux précédentes problématiques, on peut décrire trois méthodes d'apprentissages (**Figure 8.2**) :

- Apprentissage supervisé : les réponses recherchées sont présentes dans le jeu de données.
- Apprentissage non supervisé : les réponses recherchées ne sont pas disponibles dans le jeu de données.
- Apprentissage par renforcement : l'algorithme apprend de ses expériences grâce à un système de récompense ou de pénalité.

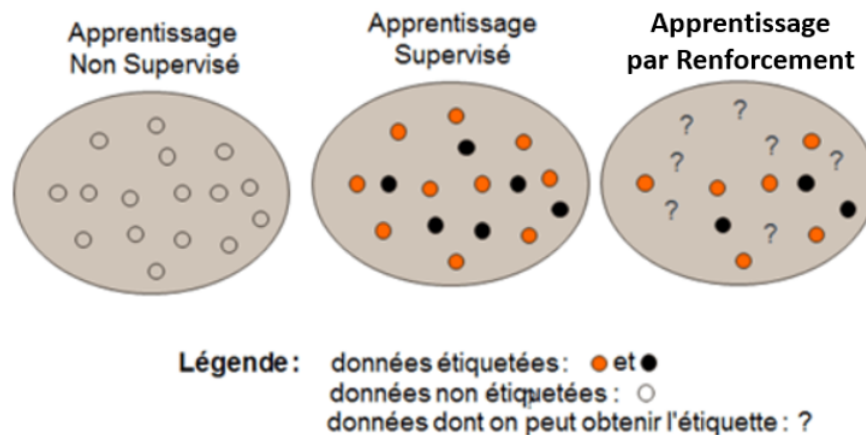


FIGURE 8.2 – Méthodes d'apprentissage en Machine Learning

Dans le contexte de ce travail, la prédiction de la MRD négativité pour un patient atteint de myélome multiple est un problème de classification. On dispose des valeurs de MRD mesurée pour chaque patient, donc des données à prédire. On se propose ainsi de résoudre un problème d'apprentissage supervisé.

8.2 APPRENTISSAGE SUPERVISÉ

Un problème d'apprentissage supervisé peut se résumer à apprendre à un algorithme à faire des prédictions d'intérêt à partir d'un échantillon d'exemples étiquetés, c'est-à-dire accompagnés de la valeur à prédire. Les étiquettes servant de "professeur" et supervisant l'apprentissage de l'algorithme.

Les variables explicatives d'un modèle d'apprentissage supervisé sont appelées attributs, prédicteurs ou encore *features* en anglais. Les observations sont appelées exemples (*samples*, en anglais).

Enfin, la variable à prédire est appelée étiquette (*labels*, *targets* ou *outcomes* en anglais). Nous nous intéressons aux problèmes de classification binaire, c'est-à-dire la variable à prédire ne peut prendre que deux valeurs possibles, 0 ou 1. Nous faisons l'hypothèse qu'un modèle paramétrique peut répondre à notre problématique, autrement dit que les données suivent des lois de distribution générale et que la fonction de prédiction a une forme analytique explicite.

8.3 ÉNONCÉ DES PRINCIPES D'UN MODÈLE PARAMÉTRIQUE

Soit un ensemble de données $\mathcal{D}_m = \{(x_1, y_1), \dots, (x_m, y_m)\}$ formant un jeu d'apprentissage.

Étant donné m observations $[x_1, x_2, \dots, x_m]$ où chaque x_i est un élément de l'espace des observations \mathcal{X} , et leurs étiquettes $[y_1, y_2, \dots, y_m]$, où chaque étiquette y_i appartient à l'espace des étiquettes \mathcal{Y} .

On suppose que les étiquettes peuvent être obtenues à partir des observations grâce à une fonction de prédiction $\phi : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ fixe et inconnue : $y_i = \phi(x_i) + b$, où b est appelé biais.

Il s'agit alors d'utiliser les données du jeu d'apprentissage pour déterminer, si elle existe, une fonction $f : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$ telle que, pour tout couple $(x, \phi(x)) \in \mathcal{X} \times \mathcal{Y}$, $f(x) \approx \phi(x)$

Nous illustrons ces concepts sur les **Figure 8.3** et **Figure 8.4**.

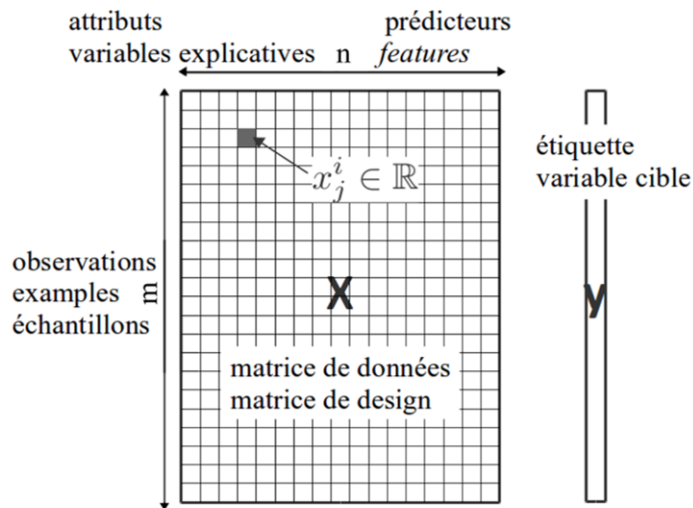


FIGURE 8.3 – Matrice de design et vecteur étiquette d'un problème d'apprentissage supervisé d'après AZENCOTT [81]

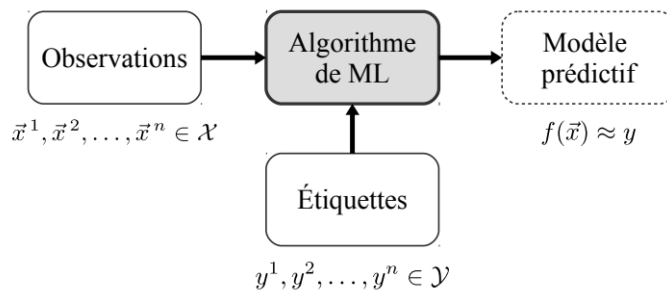


FIGURE 8.4 – Schéma du processus d'apprentissage supervisé d'après AZENCOTT [81]

LE MODÈLE DE RÉGRESSION LOGISTIQUE

9.1 DÉFINITION GÉNÉRALE DU MODÈLE

La régression logistique est une méthode de modélisation mathématique élaborée en 1944 par BERKSON qui permet de discriminer une variable binaire à partir d'une matrice de variables explicatives [100]. Ce modèle est un cas particulier du modèle linéaire généralisé (GLM). Le succès de cette approche réside sur le caractère robuste, explicite et interprétable du modèle.

Définition 1

On définit :

\mathfrak{M} notre modèle paramétrique d'apprentissage supervisé

X une variable aléatoire qualitative ou quantitative explicative du modèle

$\bar{X} = [x_1, x_2, \dots, x_n]$ le vecteur ligne variables explicatives observées sur un échantillon de taille m .

Y une variable qualitative à prédire comportant 2 modalités, $\Omega(Y) = \{0; 1\}$

$\bar{Y} = [y_1, y_2, \dots, y_m]$ le vecteur ligne variables qualitatives à prédire sur un échantillon de taille m .

W une variable aléatoire quantitative représentant le poids de chaque variable explicative X

$\bar{W} = [w_1, w_2, \dots, w_n]$ le vecteur ligne poids des variables explicatives du modèle.

$\theta = \begin{pmatrix} W \\ \beta \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n+1}$ le vecteur colonne paramètres du modèle \mathfrak{M}

$\mathcal{D}_m = \{(x_1, y_1), \dots, (x_m, y_m)\}$ l'ensemble d'apprentissage définit pour tout (x_i, y_i)

Proposition 1

Y suit une loi de probabilité de Bernouilli \mathcal{B}_p telle que :

$$P(Y = y_i) = \begin{cases} p & \text{si } y_i = 1, \\ 1 - p & \text{si } y_i = 0, \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (9.1)$$

9.1.1 Détermination de la fonction de prédiction f **Proposition 2**

\mathfrak{M} est un modèle paramétrique de classification binaire s'il existe une fonction f régulière polynomiale multivariable de degrés 1, telle que $P(Y \in C) = f(X)$ avec $C = \{0, 1\}$ et p la probabilité d'appartenance à la classe $C = 1$ lorsque $Y \sim \mathcal{B}_p$

Soit $z(x)$ une fonction polynomiale multivariable de premier degré définie sur \mathbb{R} par

$$z(x) = \left(\sum_{i=1}^m w_i x_i \right) + \beta \quad (9.2)$$

$z(x)$ peut être considéré comme une fonction f acceptable pour \mathfrak{M} si $Y = z(X)$ tel que

$$P(Y = 1|X) = z(X)$$

$$P(Y = 0|X) = 1 - z(X)$$

L'étude de la fonction z montre que

$$\lim_{X \rightarrow \infty} z(X) = +\infty$$

$$\lim_{X \rightarrow -\infty} z(X) = -\infty$$

Ainsi, $z(X)$ ne répond pas au formalisme de f eu égard la probabilité $p \in [0, 1]$

Proposition 3

La régression logistique repose sur l'hypothèse fondamentale suivante :

$$\text{LOGIT} = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \log\left(\frac{P(Y=1|X)}{P(Y=0|X)}\right) = \beta + x_1 w_1 + \dots + x_m w_m = \left(\sum_{i=1}^m w_i x_i\right) + \beta$$

LOGIT correspond au « log odds » des probabilités d'appartenance de classe.

Déduisons l'expression de p , la probabilité d'appartenance à la classe 1 de Y :

$$\begin{aligned} \frac{p}{1-p} &= e^{\text{LOGIT}} \\ p &= \frac{e^{\text{LOGIT}}}{1 + e^{\text{LOGIT}}} & \text{avec} & & p &= P(Y=1|X) \\ p &= \frac{1}{1 + e^{-\text{LOGIT}}} & & & 1-p &= P(Y=0|X) \end{aligned}$$

On pose alors :

$$a(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} = \frac{1}{1 + e^{-\sum_{i=1}^m w_i x_i + \beta}} = \frac{1}{1 + e^{-\text{LOGIT}}} \quad (9.3)$$

On trace la représentation graphique de $a(z)$ sur \mathbb{R} (Figure 9.1) :

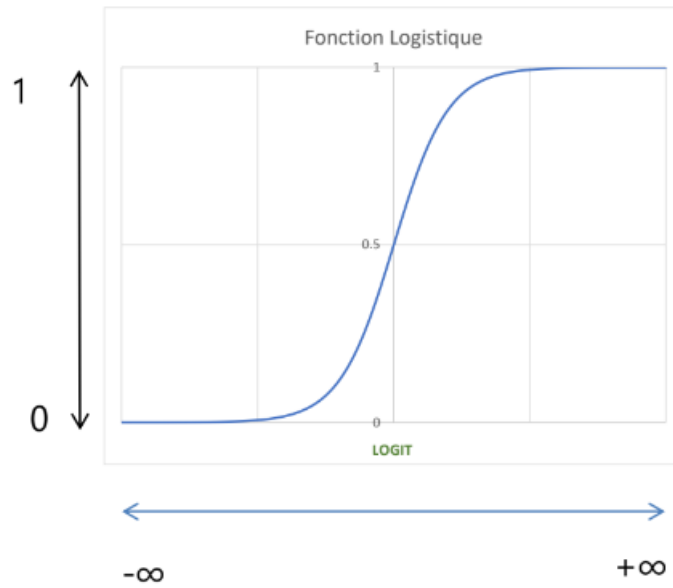


FIGURE 9.1 – Représentation graphique de la fonction logistique ou sigmoïde.

L'étude des variations de la fonction $a(z)$ montre que :

$$\lim_{z \rightarrow \infty} a(z) = 1$$

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} a(z) = 0$$

$$\text{si } z < 0 \Leftrightarrow a(z) < 0,5$$

$$\text{si } \text{LOGIT} < 0 \Leftrightarrow p < 0,5$$

$$\text{si } z > 0 \Leftrightarrow a(z) \geq 0,5$$

$$\text{si } \text{LOGIT} > 0 \Leftrightarrow p \geq 0,5$$

On peut déterminer une règle d'affectation de classe pour la variable Y :

$$Y = + \Leftrightarrow P(Y = 1|X) > P(Y = 0|X)$$

$$Y = + \Leftrightarrow \text{LOGIT} > 0$$

$$Y = + \Leftrightarrow p \geq 0,5$$

Ainsi, $a(z)$ est une fonction f appelé fonction de classification sigmoïde du modèle de régression logistique.

9.1.2 Expression du modèle

En utilisant (9.1), (9.2) et (9.3) on peut donc écrire maintenant

$$P(y_i | w_i x_i) = \begin{cases} \frac{1}{1 + e^{-\sum_{i=1}^m w_i x_i + \beta}} & \text{si } y_i = 1 \\ 1 - \frac{1}{1 + e^{-\sum_{i=1}^m w_i x_i + \beta}} & \text{si } y_i = 0 \end{cases}$$

$$P(Y = y_i) = a(z)^{y_i} \times (1 - a(z))^{1-y_i}$$

Définition 2

Par habitude, nous utiliserons la notation vectorielle pour exprimer le modèle

soit \mathbb{R}^n : l'ensemble des vecteurs à $n \geq 1$ composantes

$\bar{X} \in \mathbb{R}^n$ est un vecteur ligne qu'on peut aussi noter \bar{X}^T

Le produit scalaire sur \mathbb{R}^n induit par la norme euclidienne est défini pour tous vecteurs $\bar{X}, \theta \in \mathbb{R}^n$ par :

$$\bar{X}^T \cdot \theta = \sum_{i=1}^n x_i \theta_i$$

Ainsi, notre modèle de régression logistique binaire peut s'écrire

$$\mathfrak{M} = a(\bar{X} \cdot \theta)$$

9.2 APPRENTISSAGE SUPERVISÉ ET MAXIMUM DE VRAISEMBLANCE

Définition 3

Soit le modèle $\mathfrak{M} = a(\bar{X} \cdot \theta)$

\mathcal{D}_m l'ensemble d'apprentissage composé de vecteurs de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées (*iid*).

9.2.1 Définition mathématique de l'apprentissage supervisé

Proposition 4

L'apprentissage supervisé consiste à donner la capacité à \mathfrak{M} de prédire les sorties $y_i \in \mathcal{Y}$ à partir des entrées $x_i \in \mathcal{X}$ et de réduire automatiquement l'erreur commise en ajustant le vecteur paramètres θ à partir des observations de \mathcal{D}_m

Il s'agit donc de trouver :

1. une fonction de prédiction $f : X \rightarrow Y$ telle que :

$$f(x_i) \approx y_i, i = 1, \dots, n$$

2. un critère qui mesure la qualité de la fonction f de prédiction

On introduit Y' la variable aléatoire qualitative *iid* prédite par \mathfrak{M}

On définit une fonction de perte ou fonction coût $\ell : \mathcal{Y} \times \tilde{\mathcal{Y}} \rightarrow \mathbb{R}^+$ telle que :

$$\begin{cases} \ell(y, y') = 0 \text{ si } y = y' \\ \ell(y, y') > 0 \text{ si } y \neq y' \end{cases}$$

Ainsi, étant donné la fonction de perte ℓ , la performance de la fonction de prédiction f est mesurée par l'erreur moyenne $\mathcal{R}(f)$ telle que :

$$\mathcal{R}(f) = \mathbb{E}(\ell(Y, f(X)))$$

Alors réduire automatiquement l'erreur commise consiste à trouver f^* telle que :

$$f^* \in \underset{f}{\operatorname{argmin}} \mathcal{R}(f) \Leftrightarrow \mathcal{R}(f^*) \leq \mathcal{R}(f) \forall f$$

ou encore trouver $\hat{\theta}$ tel que :

$$\hat{\theta} \in \underset{\theta}{\operatorname{argmin}} \mathcal{R}(f_\theta) \Leftrightarrow \mathcal{R}(f_{\hat{\theta}}) \leq \mathcal{R}(f_\theta) \forall \theta$$

9.2.2 Définition de la fonction perte pour le modèle de régression logistique

On rappelle qu' Y suit une loi de Bernoulli telle que :

$$P(Y = y_i) = a(z)^{y_i} \times (1 - a(z))^{1-y_i}$$

Proposition 5

Étant donné l'échantillon observé de Y dans \mathcal{D}_m et la loi de Bernoulli \mathcal{B}_θ , la vraisemblance quantifie la probabilité que les observations de Y proviennent effectivement d'un échantillon théorique de \mathcal{B}_θ .

On peut donc exprimer la vraisemblance de \mathcal{B}_θ par le nombre $L(\theta)$ tel que :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^m a_i^{y_i} \times (1 - a_i)^{1-y_i}$$

Proposition 6

Estimer le paramètre $\hat{\theta}$ par la méthode du maximum de vraisemblance, c'est proposer comme valeur de ce paramètre celle qui rend maximale la vraisemblance, à savoir la probabilité d'observer les données Y comme réalisation d'un échantillon de \mathcal{B}_θ

Si on pose $\ell(\theta) = \log L(\theta)$ la log-vraisemblance et $\operatorname{argmax}_\theta L(\theta) = \operatorname{argmin}_\theta -L(\theta)$

$$\begin{aligned}\ell(\theta) &= \log\left(\prod_{i=1}^m a_i^{y_i} \times (1 - a_i)^{1-y_i}\right) \\ &= \sum_{i=1}^m \log(a_i^{y_i} \times (1 - a_i)^{1-y_i}) \\ &= \sum_{i=1}^m \log(a_i^{y_i}) + \log((1 - a_i)^{1-y_i}) \\ &= \sum_{i=1}^m y_i \log(a_i) + (1 - y_i) \log(1 - a_i)\end{aligned}$$

$\mathcal{L}(\theta)$ est une fonction perte ou fonction coût du modèle d'apprentissage \mathfrak{M} définie par :

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(\theta) &= -\frac{1}{m} \ell(\theta) \\ \mathcal{L}(\theta) &= -\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m y_i \log(a_i) + (1 - y_i) \log(1 - a_i)\end{aligned}$$

avec un paramètre du maximum de vraisemblance $\hat{\theta}$ pouvant être exprimé tel que :

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmin}_\theta -\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m y_i \log(a_i) + (1 - y_i) \log(1 - a_i)$$

et vérifiant pour la fonction de prédiction $a(z)$

$$\hat{\theta} \in \operatorname{argmin}_\theta \mathcal{R}(a_\theta(z)) \Leftrightarrow \mathcal{R}(a_{\hat{\theta}}(z)) \leq \mathcal{R}(a_\theta(z)) \forall \theta$$

9.3 DESCENTE DE GRADIENT ET MINIMISATION DE LA FONCTION COÛT

Définition 4

Soit le modèle $\mathfrak{M} = a(\bar{X} \cdot \theta)$

\mathcal{D}_m l'ensemble d'apprentissage composé de vecteurs de variables aléatoires iid

$\mathcal{L}(\theta)$ la fonction coût Log Loss de \mathfrak{M}

On souhaite améliorer les prédictions de \mathfrak{M} en cherchant les paramètres $\hat{\theta}$ qui minimisent $\mathcal{L}(\theta)$

9.3.1 Définition de la descente de gradient

Définition 5

L'objectif de la méthode de descente de gradient est de trouver un minimum d'une fonction de plusieurs variables le plus rapidement possible. L'idée est très simple, on sait que le vecteur opposé au gradient indique une direction vers des plus petites valeurs de la fonction, il suffit donc de suivre d'un pas cette direction et de recommencer

Deepmath - Mathématiques (simples) des réseaux de neurones (pas trop compliqués) BODIN et RECHER [101]

9.3.2 Gradient de la fonction coût

Proposition 7

Soit $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$, le gradient de f en $(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$ est le vecteur :

$$\nabla f(x_1, \dots, x_n) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x_1}(x_1, \dots, x_n) \\ \frac{\partial f}{\partial x_2}(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{\partial f}{\partial x_n}(x_1, \dots, x_n) \end{bmatrix}$$

On peut donc exprimer le gradient de la fonction coût $\mathcal{L}(\theta)$:

$$\nabla \mathcal{L}(a(x; \theta), y) = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial w_1}(a(x; \theta), y) \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial w_2}(a(x; \theta), y) \\ \vdots \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial w_m}(a(x; \theta), y) \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \beta}(a(x; \theta), y) \end{bmatrix}$$

On donne l'expression générale du gradient en fonction des dérivées partielles calculées :

$$\nabla \mathcal{L}(a(x; \theta), y) = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial w_j} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (a_i - y_i) x_j \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \beta} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (a_i - y_i) \end{bmatrix}$$

9.3.3 Algorithme de la descente de gradient, approche géométrique

Définition 6

Soit la fonction coût $\mathcal{L} : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}, P \rightarrow \mathcal{L}(P)$ multivariable, avec $P = (d_1, \dots, d_n)$ un ensemble de points appartenant à la fonction \mathcal{L} et pour lesquels on peut calculer le gradient $\nabla \mathcal{L}(P_k)$ en chaque point P_i

Soit un point initial $P_0 \in \mathbb{R}^n$

Un niveau d'erreur $\varepsilon > 0$

On calcule la suite de points $P_1, P_2, \dots \in \mathbb{R}^n$ par récurrence de la façon suivante

1. On suppose déjà connaître le point P_k
2. On calcule $\nabla \mathcal{L}(P_k)$
3. On choisit un hyperparamètre η qu'on nommera taux d'apprentissage

On détermine $P_{k+1} = P_k - \eta \nabla \mathcal{L}(P_k)$ puis on s'arrête dès que $\|\nabla \mathcal{L}(P_k)\| \leq \varepsilon$

La représentation graphique du gradient est présentée sur la **Figure 9.2** et l'approche du minimum de la fonction \mathcal{L} sur la **Figure 9.3**

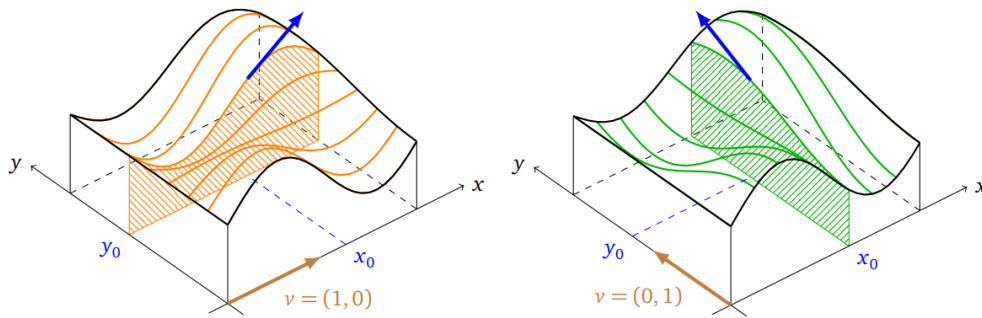


FIGURE 9.2 – Représentation graphique du gradient (flèche bleue) d'une fonction multivariable d'après [101]

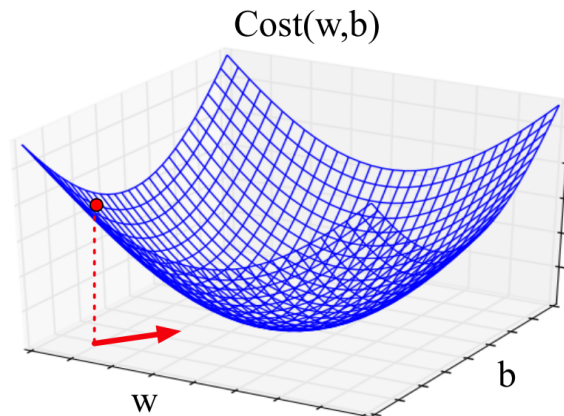


FIGURE 9.3 – Représentation graphique de la direction opposée du gradient (flèche rouge) pour approcher le minimum d'une fonction coût d'après [102]

9.3.4 Algorithme de la descente de gradient, approche stochastique

```

function STOCHASTIC GRADIENT DESCENT( $L()$ ,  $f()$ ,  $x$ ,  $y$ ) returns  $\theta$ 
  # where: L is the loss function
  #   f is a function parameterized by  $\theta$ 
  #   x is the set of training inputs  $x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(m)}$ 
  #   y is the set of training outputs (labels)  $y^{(1)}, y^{(2)}, \dots, y^{(m)}$ 

   $\theta \leftarrow 0$ 
  repeat til done # see caption
    For each training tuple  $(x^{(i)}, y^{(i)})$  (in random order)
      1. Optional (for reporting): # How are we doing on this tuple?
         Compute  $\hat{y}^{(i)} = f(x^{(i)}; \theta)$  # What is our estimated output  $\hat{y}$ ?
         Compute the loss  $L(\hat{y}^{(i)}, y^{(i)})$  # How far off is  $\hat{y}^{(i)}$  from the true output  $y^{(i)}$ ?
      2.  $g \leftarrow \nabla_{\theta} L(f(x^{(i)}; \theta), y^{(i)})$  # How should we move  $\theta$  to maximize loss?
      3.  $\theta \leftarrow \theta - \eta g$  # Go the other way instead
  return  $\theta$ 

```

FIGURE 9.4 – Algorithme de descente de gradient d'après [80]

Donc on approche le minimum de la fonction coût en réitérant $\theta_{t+1} = \theta_t - \eta \nabla \mathcal{L}(a(x; \theta), y)$ jusqu'à obtenir $\hat{\theta}$.

9.3.5 Remarques

- Évidemment, plus on choisit le point initial proche du minimum, plus l'algorithme va aboutir rapidement. Mais comme on ne sait pas où se trouve ce minimum, le plus simple est de choisir un P_0 au hasard.
- Le critère d'arrêt assure qu'en P_k le gradient est très petit. Cela ne garantit pas que ce point soit proche d'un minimum local (et encore moins d'un minimum global). Il faut donc que la fonction admette un unique minimum global sans risquer de bloquer l'algorithme sur un minimum local. C'est bien le cas de la fonction *Log Loss*
- Le choix de l'hyperparamètre η est important. En effet si le taux d'apprentissage est trop faible le modèle sera trop long à entraîner et d'autre part s'il est trop élevé le modèle peut ne jamais converger vers le minimum.
- L'ensemble des éléments de ce chapitre ont été rédigés à partir de l'ouvrage *The Elements of Statistical Learning* HASTIE et al. [103].

TRAITEMENT DES DONNÉES

Dans cette partie, nous exposerons les principales étapes de traitement des données en vue d'obtenir les prédictions par le modèle d'apprentissage supervisé et d'évaluer ses performances. La démarche appliquée reprend les conseils et méthodes présentées dans l'ouvrage rédigé par Ricco RAKOTOMALALA « Pratique de la Régression Logistique » [104].

10.1 SÉLECTION DES VARIABLES

Dans ce premier chapitre, nous abordons l'étape fondamentale de la modélisation statistique : la sélection des variables. L'ensemble des variables recueillies Ω pour chaque patient constitue un ensemble de données potentiellement prédictives de la MRD négativité. En réalité, seul un nombre réduit de variables sont des prédicteurs de la variable d'intérêt qu'on nommera indifféremment variable dépendante.

Ainsi, il est nécessaire d'appliquer une méthode rigoureuse pour trouver le sous-ensemble des données $\bar{X}_{total} = [x_1, x_2, \dots, x_n] \subset \Omega$ intéressantes à inclure dans notre modèle. Il existe au moins trois raisons qui nous poussent à réduire le nombre de variables explicatives :

- *Faciliter l'interprétation* ; En retirant les variables superflues pour expliquer la variable dépendante, il est plus aisé d'appréhender le rôle de chacune des variables retenues. L'explication qu'on peut apporter avec un modèle d'apprentissage statistique en termes de relation entre les variables est au moins aussi importante que la prédiction en elle-même. L'évaluation de notre modèle portera certes sur ses métriques de performance, mais l'interprétation des coefficients de la régression logistique comme indicateurs de surcroît de risque est tout aussi importante.
- *Faciliter son utilisation* ; Les modèles qui comportent trop de variables sont difficilement applicables en pratique médicale courante et seront rapidement délaissés.
- *Améliorer la robustesse en généralisation* ; Un algorithme qui comporte un grand nombre de variable risque d'apprendre les particularités de l'échantillon d'apprentissage plutôt que les informations essentielles de notre population d'étude.

Il est essentiel de garder un regard critique sur les approches automatiques de sélection de variables ; ces dernières présentent un avantage essentiel dans un contexte exploratoire sur un jeu de données où l'on dispose de peu d'information. À l'inverse, ces méthodes

nous rendent tributaire des fluctuations d'échantillonnage pouvant faire varier de manière trop importante la sélection des variables. C'est pourquoi nous avons décidé de nous positionner à l'interface entre la sélection intuitive guidée par la connaissance du domaine de données et les méthodes statistiques.

10.1.1 *Liaison des variables explicatives avec la variable à expliquer*

La première étape de sélection des variables vise à sélectionner l'ensemble des prédicteurs les plus pertinents en tenant compte des preuves d'association avec le phénomène à expliquer, c'est-à-dire la MRD négativité et par extension la survie des patients atteints de myélome.

10.1.1.1 *Approche intuitive*

Les caractéristiques de la pathologie sont intégrées dans le *Revised International Staging System* (R-ISS) [3] qui sur la base de l'analyse de 3060 patients atteints de myélome nouvellement diagnostiqués inclus dans 11 essais cliniques internationaux identifie 3 groupes pronostiques qui se distinguent en termes de SSP et de SG. Le score R-ISS tient compte du niveau sérique de bêta-2-microglobuline, de l'albumine, des LDH ainsi que des résultats d'analyses cytogénétiques portant sur la recherche d'une délétion 17p ainsi qu'une translocation impliquant le locus IgH avec un oncogène t(4;14) et t(14;16). Sa valeur pronostique indépendante de l'âge et du régime de traitement utilisé en fait un outil de choix pour l'ensemble des patients. C'est ainsi que nous avons en priorité retenu dans le modèle final ces variables d'intérêt pronostique largement démontré.

10.1.1.2 *Approche statistique*

La mesure d'association statistique entre une variable explicative et la variable dépendante (à prédire) est mesurée avec le V de Cramer. Son principal avantage est de proposer une quantification de la liaison entre un prédicteur et la variable à expliquer.

Définition 7

Soit n observations de deux variables X^1, X^2 qui admettent respectivement K^1, K^2 modalités ; Le V de Cramer en fonction de la statistique du χ^2 de Pearson s'écrit :

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n \cdot \min(K^1 - 1, K^2 - 1)}} = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi_{\max}^2}}$$

La variable à expliquer n'admettant que deux classes possible (classification binaire) on peut simplifier l'expression telle que :

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}}$$

$|V|$ varie entre 0 et 1 et s'interprète en termes d'intensité d'association.

Les variables qui présentent un $|V|$ de Cramer non nul pourront être des variables candidates du modèle. Nous produirons de manière systématique la statistique du χ^2 ainsi que la p-value du test associé.

10.1.2 Optimisation « pas à pas » du nombre de variables du modèle

Désormais, à partir de l'ensemble des variables candidates identifiées par notre approche intuitive et statistique, il s'agit de construire le modèle qui associe un nombre parcimonieux de variables pour assurer des prédictions correctes. Pour comprendre le principe d'optimisation « pas à pas », nous devons d'abord introduire la notion de biais et de variance d'un modèle.

10.1.2.1 Le dilemme biais variance

Définition 8

Nous avons montré dans le **chapitre 9**, que l'apprentissage statistique à partir d'un jeu d'entraînement $\mathcal{D}_m : (x, y) \in \mathcal{X} \times \mathcal{Y}$, introduit une fonction perte $\ell : \mathcal{Y} \times \tilde{\mathcal{Y}} \rightarrow \mathbb{R}^+$ qui permet d'estimer l'erreur commise par le modèle.

$$\mathcal{R}(f) = \mathbb{E}(\ell(Y, f(X)))$$

La régression logistique utilise la fonction $a(z)$ capable de formuler une classification probabiliste en retournant une probabilité d'appartenance de classe.

Proposition 8

Ainsi, on peut faire l'hypothèse suivante, le risque empirique mesuré s'exprime tel que :

$$\begin{aligned} \mathcal{R}(f) &= \mathbb{E} \left[\|P(Y) - P(Y|x, w)\|^2 \right] = \mathbb{E} \left[\|P(Y) - a(x, w)\|^2 \right] \\ &= \iint \|P(Y) - a(x, w)\|^2 P(X, Y) dx dy \end{aligned}$$

Où $P(X, Y)$, exprime la densité de probabilité jointe des variables aléatoires Y et X .

À partir de l'hypothèse probabiliste précédente, on peut définir une fonction perte quadratique J dans le but de minimiser le risque d'erreur empirique $\mathcal{R}(f)$.

Définition 9

$$J(a) = \mathbb{E} \left[\|P(Y) - P(Y|x, w)\|^2 |x \right]$$

On rappelle que les fonctions quadratiques présentent des hypersurfaces convexes. Ainsi, l'erreur minimale \mathcal{R}_{\min} est obtenue pour le minimum de l'hyperplan convexe des erreurs : autrement dit, pour le point qui annule sa dérivée dans ce plan.

Proposition 9

Le risque d'erreur est donc minime pour $a(z) = f^*(z)$ tel que :

$$\frac{dJ(a)}{da} = 0 \Leftrightarrow a(x, w) = f^*(x, w) = \mathbb{E}[P(Y) | x]$$

avec $f^*(z)$ la meilleure fonction de classification possible du modèle d'apprentissage.

Proposition 10

Plaçons-nous dans \mathcal{D}_m : la densité de probabilité jointe $P(X, Y)$ est remplacée par la distribution observée $p(x, y)$ dans cet ensemble et on peut montrer que le risque d'erreur empirique \mathcal{R}_m du modèle qui admet comme fonction de classification idéale f^* peut s'écrire^a :

$$\mathcal{R}_m = \text{noise} + (\text{bias})^2 + \text{variance}$$

$$\text{noise} = \int \{f^*(x) - P(y)\} p(x, y) dx dy$$

$$(\text{bias})^2 = \int \{\mathbb{E}_{\mathcal{D}}[a(x; \mathcal{D})] - f^*(x)\}^2 p(x) dx$$

$$\text{variance} = \int \mathbb{E}_{\mathcal{D}} \left[\{a(x; \mathcal{D}) - \mathbb{E}_{\mathcal{D}}[a(x; \mathcal{D})]\}^2 \right] p(x) dx$$

a. Voir annexe B page 116

Ainsi, l'erreur commise par un modèle d'apprentissage dépend de trois composantes différentes. Nous les détaillons ici car elles sont essentielles à prendre en compte lors de la construction de notre algorithme :

- *Erreurs irréductibles* : le bruit (*noise*, en anglais). Ce dernier est lié à l'imprécision et à la proportion d'information sans signification qui résident dans les variables exploitées par le modèle. Il peut dépendre de la calibration d'automates de mesures, de défauts d'approximation dans les données voire de données manquantes.
- *Erreurs induites par des simplifications du modèle* : le biais (*bias*, en anglais). Il traduit la complexité d'un modèle, on peut diminuer le biais en augmentant la complexité du modèle (nombre de variables explicatives) mais ce gain de dimensionnalité s'accompagne d'une augmentation systématique de la variance.
- *Erreurs induites par la dépendance du modèle aux données d'entraînement* : la variance. Une variance élevée traduit un modèle qui dépend fortement des données d'entraînement, il est dit instable et se généralise mal. On peut diminuer la complexité du modèle en le simplifiant pour réduire sa variance.

On définit alors deux concepts en apprentissage supervisé :

- Le sur-apprentissage (*overfitting*) : se dit d'un modèle qui détecte mal la nature prédictive des variables. Il a tendance à trop « coller » aux données et capture donc aussi leur bruit. Il ne sera pas en mesure de se généraliser correctement.
- Le sous-apprentissage (*underfitting*) : se dit d'un modèle trop simple qui prédit mal les données et donc qui engendre un biais important.

Il est nécessaire d'accepter le compromis biais-variance : trouver un modèle stable, à variance réduite (généralisable), qui parvient à détecter toute la complexité d'un jeu de données (avec un biais acceptable).

On schématise les concepts ci-dessus sur la **Figure 10.1**.

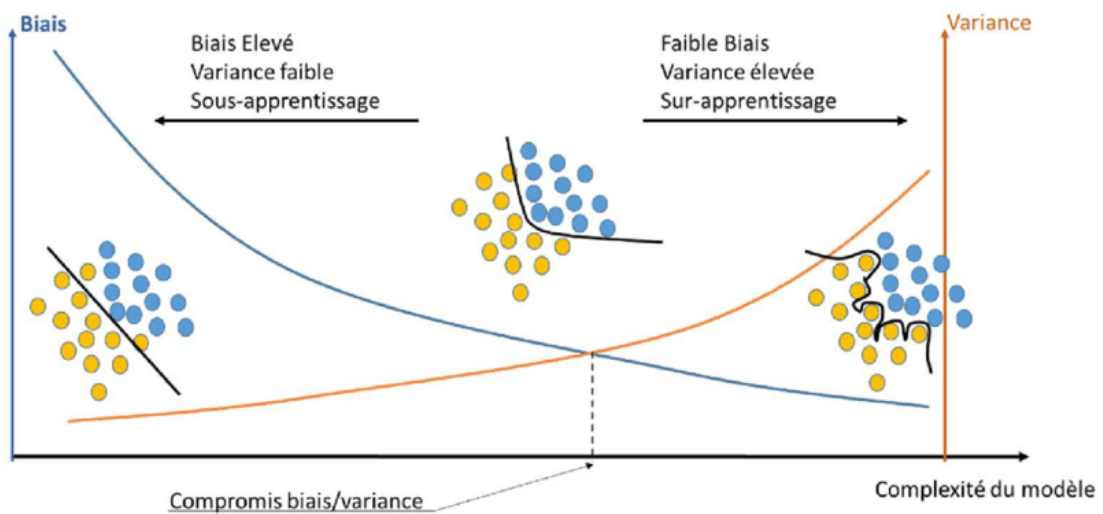


FIGURE 10.1 – Compromis biais variance en *machine learning*

10.1.2.2 Critères AIC & BIC

Nous avons montré précédemment que l'erreur de prédiction d'un modèle d'apprentissage statistique dépend principalement de deux paramètres le biais et la variance. Le principal facteur faisant varier le biais et la variance est la complexité du modèle représentée par le nombre de paramètres à estimer et donc le nombre de variables prédictives utilisées.

On peut introduire la déviance $D_{\mathcal{M}} = -2\mathcal{L}$ qui quantifie la qualité de l'ajustement du modèle de régression logistique à son jeu de données d'apprentissage. Choisir les variables explicatives revient à déterminer le sous-ensemble de prédicteurs qui confère un ajustement satisfaisant des données avec une complexité raisonnable.

La sélection par optimisation du modèle revient donc à minimiser un critère qui :

- décroît lorsqu'on ajoute/garde des variables pertinentes.
- augmente lorsqu'on ajoute/garde une variable peu en rapport avec la prédiction ou redondante.

Définition 10

Il existe deux critères C capables de répondre à ces exigences :

Le critère AIC d'Akaike

$$C_{AIC} = -2\mathcal{L} + 2 \times (J + 1)$$

Le critère BIC de Schwartz

$$C_{BIC} = -2\mathcal{L} + \ln(m) \times (J + 1)$$

Avec $-2\mathcal{L}$ la déviance du modèle, $J + 1$ le nombre de paramètres à estimer, k une constante, m l'effectif du jeu d'apprentissage et J le nombre de variable explicatives.

À partir d'un des indicateurs ci-dessus, on peut choisir une méthode d'optimisation du nombre de variables. La méthode d'optimisation "*Backward elimination*" est bien adaptée aux ensembles de variables colinéaires.

Définition 11: Backward elimination

On débute avec un modèle qui comporte toutes les variables présélectionnées, à chaque itération la variable la moins significative est retirée tant que le critère AIC décroît. Dès que C_{AIC} stagne ou augmente, on stoppe le retrait de variable.

Le processus de sélection des variables est résumé dans la **Figure 10.2** ci-après.

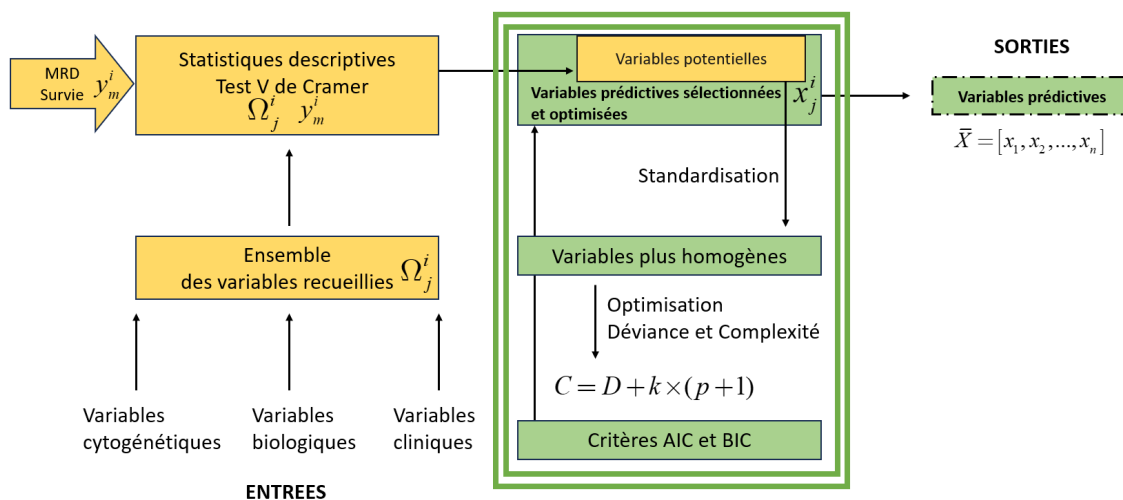


FIGURE 10.2 – Sélections des variables du modèle

10.2 APPRENTISSAGE ET VALIDATION INTERNE

10.2.1 Scission de la base de données

Nous avons introduit $\mathcal{R}_{\mathfrak{M}}$ l'erreur empirique du modèle, construit sur le jeu d'apprentissage \mathcal{D}_m . L'erreur empirique mesurée à partir de ces données d'apprentissage est une mauvaise estimation de l'erreur commise par le modèle sur l'ensemble des données possibles. Par exemple, en cas de sur-apprentissage l'erreur empirique mesurée peut-être très faible voire nulle, tandis que l'erreur commise par le modèle en généralisation sera importante. Il est donc essentiel d'évaluer les performances prédictives du modèle sur un ensemble de données étiquetées qui n'ont pas servi à sa construction. Ainsi, afin d'entraîner l'algorithme d'une part, et d'évaluer ses performances prédictives d'autre part, nous scindons en deux les données disponibles des patients pris en charge au CHU de Dijon afin de constituer un jeu d'apprentissage \mathcal{D}_m et un jeu de validation interne \mathcal{D}_{test} . Le premier ensemble d'entraînement $\mathcal{D}_m = [X_{train}, Y]$ comporte 70% des données. Le second $\mathcal{D}_{test} = [X_{test}, Y]$ comporte les 30% restants et permettra la validation interne.

Ainsi le processus doit : (**Figure 10.3**)

1. Ajuster le modèle de prédiction en utilisant uniquement les données d'apprentissage \mathcal{D}_m .
2. Calculer les valeurs prédites par l'algorithme \mathfrak{M} pour chaque observation de l'échantillon test \mathcal{D}_{test} pour mesurer les performances et l'erreur de l'algorithme.

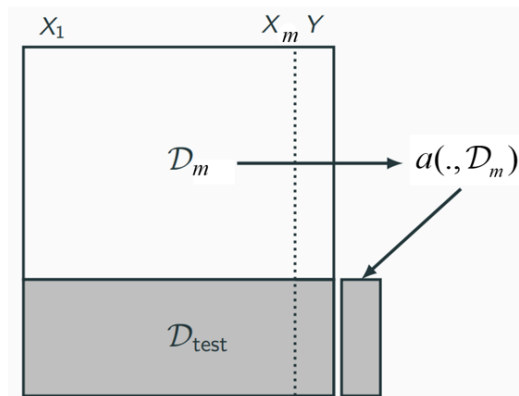


FIGURE 10.3 – Scission de la base de données

10.3 VALIDATION EXTERNE

Pour évaluer les performances en généralisation de notre modèle, nous mesurerons les performances prédictives sur un jeu de données indépendant n'ayant pas servi à la sélection des variables du modèle. Ces données sont représentées par les patients pris en charge dans les centres IFM (cohorte IFM). La même procédure que celle décrite dans la sous-section 10.2.1 est implémentée.

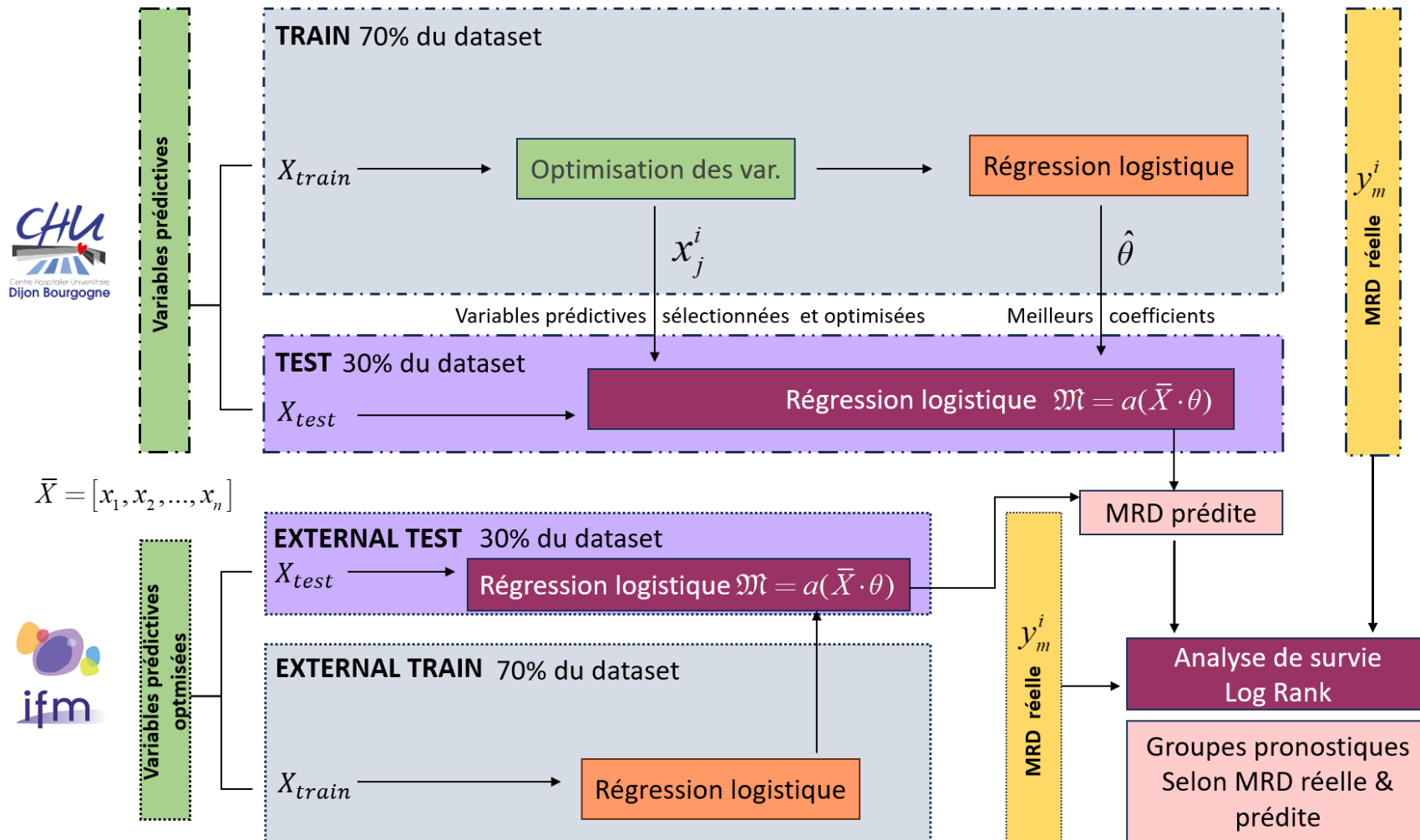


FIGURE 10.4 – Traitement des données pour l'élaboration du modèle d'apprentissage statistique

MÉTRIQUES DE PERFORMANCE ET COURBE ROC

Nous avons développé précédemment dans le **chapitre 9** le cadre mathématique de la régression logistique et dans le **chapitre 10** le traitement des données afin d'obtenir des prédictions à partir d'un jeu d'apprentissage étiqueté. Désormais, nous présentons les paramètres (ou métriques) choisis pour évaluer l'efficacité et les capacités prédictives du modèle sur les cohortes de validation interne et externe.

11.1 MÉTRIQUES DE PERFORMANCE D'UN ALGORITHME DE CLASSIFICATION

Les métriques de performance d'un algorithme de classification binaire peuvent être regroupées en deux groupes principaux :

1. Métriques standards dérivées d'une matrice de confusion.
2. Métriques dérivées de la courbe ROC.

La différence majeure entre ces deux groupes repose sur l'existence d'un seuil unique de décision pour le premier groupe alors que le deuxième groupe exploite la variation du seuil de décision.

11.1.1 Matrice de confusion & métriques dérivées

Pour mesurer les performances du modèle de prédiction, on propose de construire une matrice de confusion qui confronte la variable dépendante Y avec la variable prédite Y' . Son intérêt est double, elle permet d'apprécier la quantité d'erreur commise (le taux erreur) mais aussi le type d'erreur (la manière dont se trompe le modèle).

TABLE 11.1 – Matrice de confusion d'un *classifieur* binaire

$Y \times Y'$	+'	-'	Total
+	TP	FN	$P=TP+FN$
-	FP	TN	$N=FP+TN$
Total	$TP+FP$	$FN+TN$	n

Dans un problème de classification à deux classes (+vs -), on peut déduire plusieurs indicateurs pour évaluer les performances du modèle à partir de la matrice de confusion (**Table 11.1**).

Pour cela, nous allons définir les *ratios* d'intérêt permettant le calcul des indicateurs de performance :

- TP (*true positive*) : observations classées positives et qui le sont en réalité.
- FP (*false positive*) : observations classées positives et qui sont en réalité négatives.
- FN (*false negative*) : observations classées négatives et qui sont en réalité positives.
- TN (*true negative*) : observation classées négatives et qui le sont en réalité.

La **Figure 11.1** représente schématiquement les *ratio* d'intérêt induits par un *classifieur* binaire.



FIGURE 11.1 – Classification binaire d'après SAITO et REHMSMEIER [105]

À partir des *ratios*, voici l'expression des métriques :

- *Accuracy* : métrique obtenue en faisant la moyenne de la diagonale principale de la matrice de confusion.

$$ACC = \frac{TP + TN}{n}$$



FIGURE 11.2 – Calcul de l'ACC (*Accuracy*) d'après [105]

- Taux d'erreur : métrique obtenue en faisant le rapport de toutes les prédictions incorrectes sur le nombre total d'observations dans la base de données.

$$ERR = \frac{FP + FN}{n}$$



FIGURE 11.3 – Calcul du taux d'erreur d'après [105]

- *Recall* ou Sensibilité : métrique obtenue en faisant le rapport du nombre de prédictions correctes par le nombre total d'observations positives.

$$REC = \frac{TP}{TP + FN} = \frac{TP}{P}$$



FIGURE 11.4 – Calcul de la sensibilité d'après [105]

- Spécificité : métrique obtenue en faisant le rapport du nombre de prédictions correctes sur le nombre total d'observations négatives.

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} = \frac{TN}{N}$$



FIGURE 11.5 – Calcul de la spécificité d'après [105]

- Précision : métrique obtenue en faisant le rapport des prédictions positives correctes sur le nombre total de prédictions positives.

$$PREC = \frac{TP}{TP + FP}$$



FIGURE 11.6 – Calcul de la précision d'après [105]

- Le F-score synthétise à la fois la précision et le *recall* en calculant une moyenne harmonique des deux paramètres. Il permet de résumer les valeurs de la précision et du *recall* en une seule métrique et l'importance accordée à l'une ou l'autre des métriques est paramétrable avec β tel que :

Définition 12

$$F_{\beta} - score = \frac{(1 + \beta^2) \times PREC \times REC}{(\beta^2 \times PREC + REC)}$$

Si :

- $\beta = 1$, valeur usuelle, on accorde la même importance au rappel et à la précision.
- $\beta < 1$, on accorde plus d'importance à la précision par rapport au rappel. Une valeur fréquemment utilisée est $\beta = 0.5$, on accorde deux fois plus d'importance à la précision en sanctionnant plus fortement les faux positifs que les faux négatifs.
- $\beta > 1$, on accorde plus d'importance au rappel par rapport à la précision. Une valeur fréquemment rencontrée est $\beta = 2$.

Proposition 11

Cas où $\beta = 1$, après simplification :

$$F_{\beta=1} - score = \frac{TP}{TP + \frac{1}{2}(FN + FP)}$$

L'équation précédente montre que le $F_{\beta=1} - score$ compare les prédictions positives correctes (TP) aux erreurs (FN+FP) faites par le modèle.

Interprétation : un $F_{\beta=1} - score$ de 50% s'interprète donc de la façon suivante : pour une prédiction positive correcte, le modèle fait deux erreurs (faux négatif ou faux positif).

- Le κ de Cohen est une métrique utilisée pour mesurer les performances des modèles de classification binaire sur la base de l'évaluation de l'accord parfait et de l'accord aléatoire entre deux évaluateurs (l'observateur du monde réel et le modèle de classification).

Dans la matrice de confusion présentée plus haut (**Table 11.1**), les vrais observations sont attribuées à l'évaluateur 1. L'évaluateur 2 représente le modèle de classification qui propose des prédictions. Le kappa de Cohen sera utilisé pour évaluer les performances du modèle en fonction de la probabilité que l'évaluateur 1 et l'évaluateur 2 soient en parfait accord, également noté P_0 (probabilité observée), et la probabilité P_e (attendue) que les deux évaluateurs soient d'accord par hasard noté P_e dans la formule suivante :

$$\kappa = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e}$$

On pourra dire d'un modèle qu'il possède de bonnes performances prédictives si :

- Le F1-score est élevé.
- Le kappa de Cohen est élevé.

- Le taux d'erreur est faible, proche de 0.
- L'*accuracy*, la sensibilité, la précision et la spécificité sont proches de 1.

11.1.2 Courbes ROC d'une fonction score

Les considérations mathématiques d'apprentissage établies dans le **chapitre 9** proposent une fonction de classification $a(z)$ pour effectuer des prédictions accompagnées d'une probabilité d'appartenance de classe.

11.1.2.1 Construction de la courbe ROC

En classification binaire, $\mathcal{Y} = \{0, 1\}$ constitue l'espace des observations de la variable dépendante et la régression fournit une prédiction sous forme de probabilité telle que $a : \mathcal{X} \rightarrow \mathbb{R}$, $a(x) = P(Y = 1 | X = x)$. $a(X)$ est une transformation bijective de la probabilité prédite d'appartenance de classe : on parle de fonction de score. Ainsi, on peut ordonner les probabilités prédites comme sur la **Figure 11.7** suivante :



FIGURE 11.7 – Fonction score et seuil de décision

Alors intuitivement, la classification binaire revient à fixer un seuil $s \in \mathbb{R}$ tel que :

$$a_s(X) = \begin{cases} 1 & \text{si } a(X) > s \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Pour un seuil s donné, on peut exprimer les erreurs de type faux positifs et faux négatifs telles que :

$$\begin{aligned} \alpha(s) &= P(a(X) > s | Y = 0) = 1 - Sp \\ \beta(s) &= P(a(X) \leq s | Y = 1) = 1 - Se \end{aligned}$$

Le principe de la courbe ROC est de visualiser les erreurs $\alpha(s)$ et $\beta(s)$ sur un graphique pour toutes les valeurs possibles de s .

Définition 13

On peut définir alors la courbe ROC de $a(X)$ comme la courbe paramétrée par les valeurs de seuils s dont les abscisses et ordonnées sont définies par :

$$\begin{cases} x(s) = P(a(X) > s | Y = 0) = \alpha(s) \\ y(s) = P(a(X) > s | Y = 1) = 1 - \beta(s) \end{cases}$$

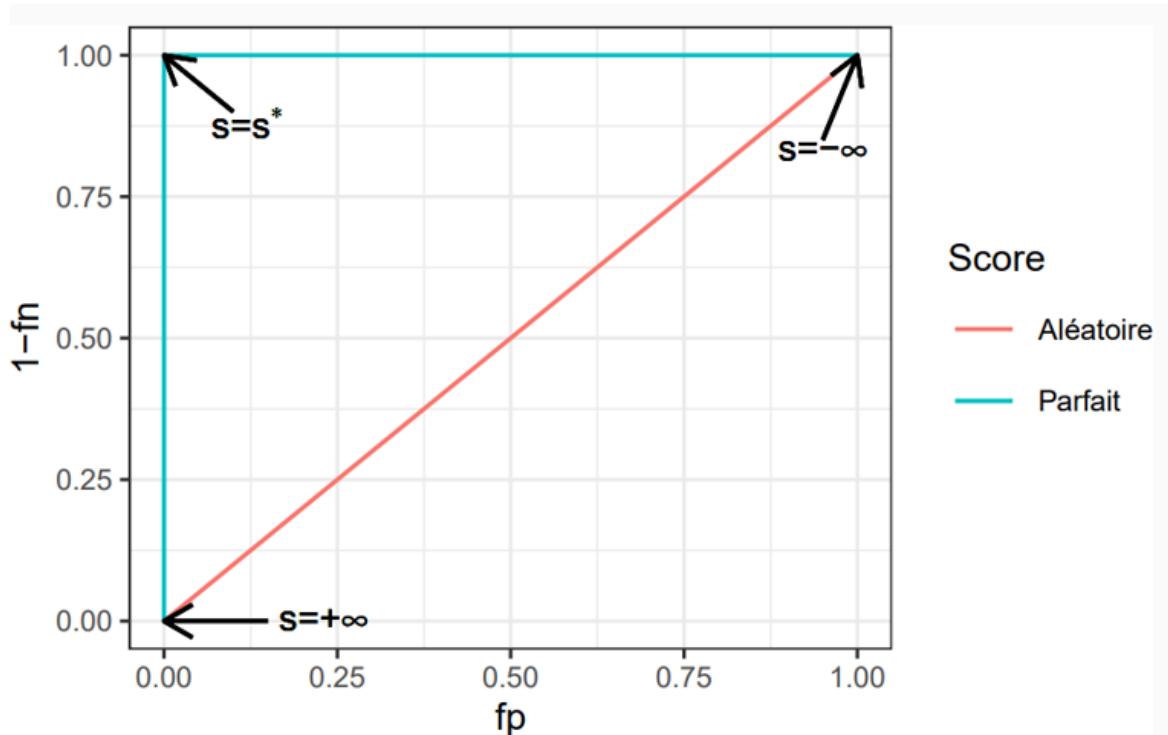


FIGURE 11.8 – Représentation graphique de la courbe ROC

Graphiquement on représente sur la **Figure 11.8**, le taux de vrais positifs (sensibilité) en fonction du taux de faux positifs pour différents seuils. Il s'agit de la courbe ROC d'un modèle d'apprentissage supervisé. On évalue la performance d'une fonction score par sa capacité à se rapprocher le plus vite possible de la droite $y = 1$ lorsqu'on fait varier s

Remarques :

- Un algorithme de classification est parfait s'il existe s^* tel que :

$$\alpha(s^*) = \beta(s^*) = 0$$

- Un algorithme de classification est non informatif lorsque pour tout $s \in \mathbb{R}$, la courbe ROC est la première bissectrice du plan cartésien tel que $x(s) = y(s)$

11.1.2.2 AUC (area under the curve)

On appelle AUC l'aire sous la courbe ROC de la fonction score a telle que :

$$AUC = \int_0^1 ROC(s) ds$$

Soit (X_1, Y_1) et (X_2, Y_2) des variables *iid* de même loi que (X, Y) , la fonction de score $a(X)$ est continue et intégrable sur \mathbb{R} . Alors, on peut écrire :

$$AUC_a = P(a(X_1) \geq a(X_2) | Y_1 = 1, Y_2 = 0)$$

L'AUC correspond à la probabilité que le score ordonne correctement deux observations prélevées aléatoirement dans les groupes 0 et 1.

Autrement dit avec un exemple, si $AUC_a = 0.75$, dans 75% des cas, le score prédit d'un individu positif sera plus grand que le score prédit d'un individu négatif. Il permet d'avoir une appréciation globale des performances de classification du modèle.

11.2 QUEL SEUIL DE CLASSIFICATION PRIVILÉGIÉ ?

En *machine learning* on considère le seuil comme un critère de valeur scalaire appliqué au score d'un modèle dans le but de séparer la classe positive de la classe négative. Au sein d'un même modèle, pour chaque seuil choisi, on obtient des matrices de confusion et métriques d'évaluations différentes. Alors pour choisir un seuil, on pourrait par exemple le faire varier, observer l'évolution d'une métrique, et choisir celui qui offre la situation la plus favorable.

Prenons un exemple avec la métrique de précision (*accuracy*) présentée plus haut :

- Si l'on choisit un seuil faible, les individus seront tous prédits positifs. Alors le nombre de vrais positifs sera maximal, ce qui influence l'*accuracy* à la hausse. Mais le nombre de faux positifs sera lui aussi élevé, ce qui réduit l'*accuracy*.
- Si l'on choisit un seuil élevé, les individus seront tous prédits négatifs. Alors le nombre de vrais négatifs sera maximal, ce qui influence l'*accuracy* à la hausse. Mais le nombre de faux négatifs sera lui aussi élevé, ce qui réduit l'*accuracy*.

Lorsqu'on s'intéresse uniquement à l'*accuracy* pour évaluer la performance d'un modèle, on retient généralement le seuil qui la maximise. Il s'agit d'une métrique fréquemment utilisée pour évaluer un modèle de classification pour sa simplicité de calcul et son interprétation. Malheureusement elle présente des limites majeures en présence de données déséquilibrées. Des données sont dites déséquilibrées lorsqu'une des classes est plus fréquente que l'autre (par exemple plus d'individus négatifs que positifs).

Prenons un second exemple, dans un jeu de données déséquilibrées qui ne comporte que 10% d'individus positifs pour la variable à prédire. Il suffit de prédire tous les individus comme négatifs pour atteindre une *accuracy* de 90%, ce qui est généralement considéré comme une très bonne performance. Ainsi, elle ne permet pas d'être décisionnelle pour le choix du seuil.

Finalement, l'approche la plus cohérente demeure d'interpréter conjointement l'AUC comme un indicateur de performances globales et les métriques dérivées de la matrice de confusion comme un cas d'usage particulier.

TROISIÈME PARTIE:

RÉSULTATS

12 POPULATION DE L'ÉTUDE	71
13 SÉLECTION DES VARIABLES DU MODÈLE PRÉDICTIF	75
14 PRÉDICTION DE LA MRD PAR APPRENTISSAGE SUPERVISÉ	79
15 PERFORMANCES DE LA RÉGRESSION LOGISTIQUE	82
16 IMPACT DE LA MRD SUR LA SURVIE DES PATIENTS	86

POPULATION DE L'ÉTUDE

12.1 COHORTE PRINCIPALE DU CHU DE DIJON

Entre janvier 2015 et juin 2020, 234/255 (92%) patients atteints de myélome multiple ayant reçu une première intensification thérapeutique par autogreffe de CSP dans le service d'hématologie clinique du CHU de Dijon ont été inclus dans l'étude. Les principales caractéristiques des patients sont résumées dans la **Table 12.2**.

L'âge médian au diagnostic était de 63 ans (41-75). La plupart des patients présentaient un ECOG *performans status* entre [1-2] (70%) et un score ISS > I (73%) avec un sous-type biochimique majoritairement IgG (58%). Au moins une anomalie cytogénétique considérée de haut risque [del17p ou t(4;14)] était présente chez 16% des patients au diagnostic. Tous les patients avaient reçu une induction de chimiothérapie avant autogreffe de CSP qui comportait un anti-CD38 pour 41/234 (18%) patients.

Les patients ont été randomisés en deux groupes selon un ratio 70/30. Finalement, 163 patients ont été inclus aléatoirement dans le groupe d'entraînement (*training phase*) et 71 patients dans le groupe de validation interne (*internal validation*). Lors de l'évaluation pré-greffe, 106/163 (65%) patients avaient une MRD positive dans le groupe d'entraînement et 40/71 (56%) dans le groupe de validation interne.

À la date de fin de suivi le 23 avril 2023, la durée de suivi médiane était de 57.8 mois (33-71) et 4 patients perdus de vue (1.7%) n'ont pas pu être inclus dans l'analyse de survie.

12.2 COHORTE SECONDAIRE CENTRES IFM

Entre septembre 2015 et août 2020, 165 patients atteints de myélome multiple et ayant reçu une autogreffe dans huit centres IFM ont été inclus afin de constituer une cohorte parallèle. Les patients étaient globalement comparables avec la cohorte principale pour les principales caractéristiques de la maladie résumées dans la **Table 12.2**.

On observe cependant qu'il existait une proportion plus importante de patients en meilleur état général selon l'ECOG *performans status* (48% ECOG = 1 *vs* 18% à Dijon pour la même catégorie *P-value* <0.001, CHI-SQUARED-TEST). La proportion de patients

exposés au daratumumab à l'induction était significativement plus importante dans la cohorte IFM. (44% cohorte IFM *vs* 18% à Dijon *P-value* < 0.001, FISHER EXACT-TEST).

De la même manière, les patients ont été aléatoirement répartis en deux groupes : 115/165 (70%) patients dans la cohorte d'entraînement et les 50 patients restants (30%) pour le groupe de validation externe.

Les taux de MRD positive dans la cohorte IFM étaient de 80/115 (69%) dans le groupe d'entraînement et 32/50 (64%) dans le groupe de validation.

12.3 RÉPARTITION DES TRAITEMENTS D'INDUCTION

Au total, 130 patients (55%) à Dijon et 92 participants dans 8 centres IFM (56%) ont reçu une induction avec une triplette de molécules par VRd et VTd respectivement (**Table 12.1**). Les patients ont tous reçu au moins quatre cycles (100%) à l'induction et pour 3 patients (1%) traités dans la cohorte du CHU de Dijon, le thalidomide ou le lénalidomide ont été introduits secondairement.

TABLE 12.1 – Régime d'induction

	CHU Dijon Hospital	IFM cohort
Total no. of patients	n= 234	n= 165
Upfront therapy without anti-CD38		
VRd	130 (55%)	0
VTd	62 (26%)	92 (56%)
KRd	1 (<0.1%)	0
Upfront therapy including anti-CD38		
D-VTd	35 (15%)	73 (44%)
D-IxaRd	4 (3%)	0
D-KRd	2 (<1%)	0
Induction regimen		
Daratumumab based therapy	41 (18%)	73 (44%)

12.4 TABLES & FLOW CHARTS

Les *flow-charts* présentés sur la **Figure 12.1** page 73 résument la distribution des patients dans l'étude.

La **Table 12.2** page 74 rappelle les caractéristiques des patients inclus dans notre étude.

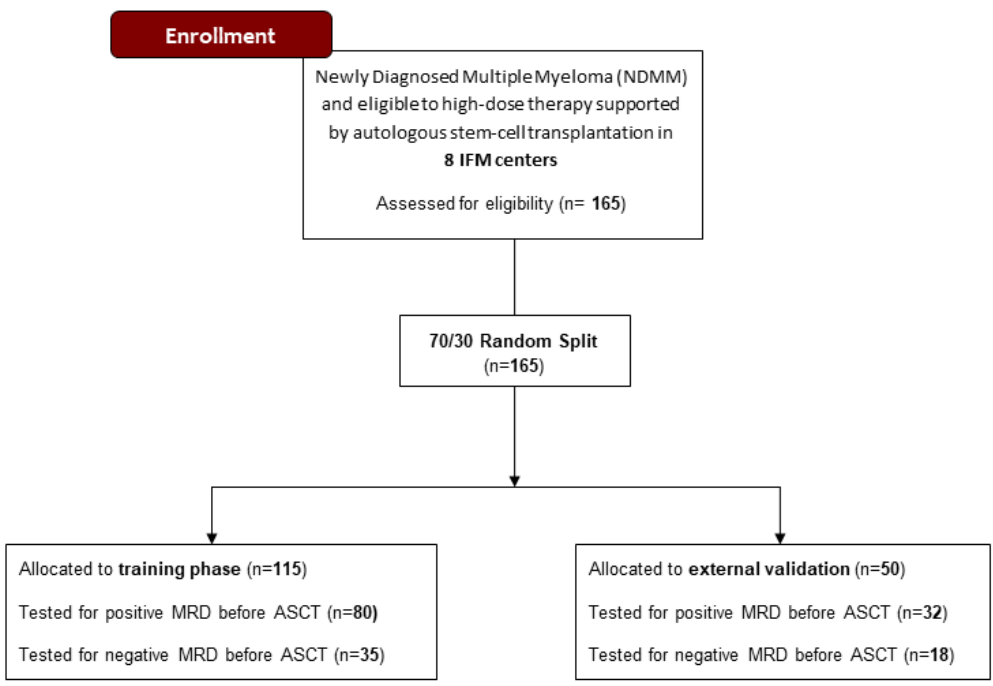
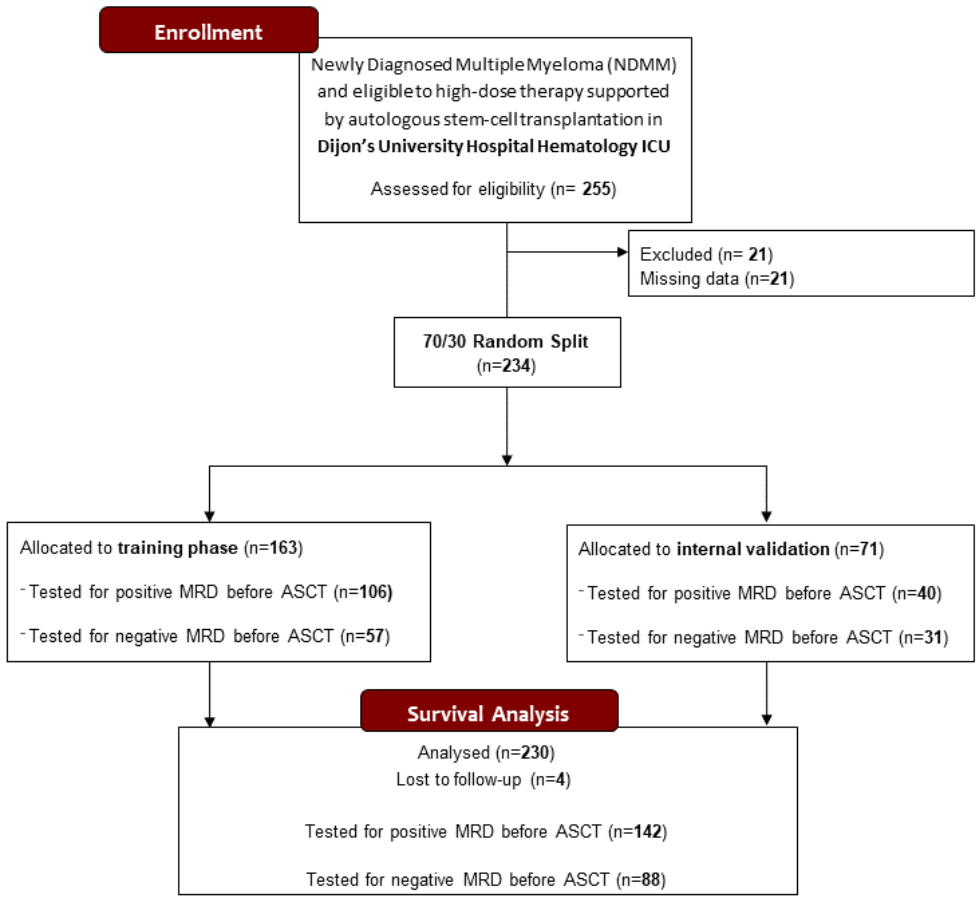


FIGURE 12.1 – Flow-charts des patients inclus

TABLE 12.2 – Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Characteristics of patients	Median (min-max) and [IQR] or no. (%) of patients	
	CHU Dijon Hospital	IFM cohort
Total no. of patients	234	165
Follow-up time, months*	57.8 [33;71]	
Male/Female	133/101 (57% and 43%)	97/68 (59% and 41%)
Age at diagnostic, years	63 (41-75)	59 (22-65)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG)		
0	41 (18%)	79 (48%)
1	116 (50%)	70 (42%)
2	71 (30%)	16 (10%)
3	6 (2%)	0
Myeloma subtype		
IgG	135 (58%)	99 (60%)
IgA	60 (26%)	34 (20%)
Light chain only	34 (15%)	31 (19%)
IgD	3 (1.4%)	0
Others‡	2# (0.6%)	1 (1%)
Biological features		
B2-MG, mg/l	3.63 (1-43), n= 244	3.3 (1.5-16.6)
Albumin, g/dl	34 (12-50), n= 247	36 (18-48)
LDH > N	29 (13.7%), n= 212	50 (30%)
International Staging System disease stage		
I	63 (27%)	65 (39%)
II	103 (44%)	75 (45%)
III	68 (29%)	25 (16%)
Cytogenetic profile, n/total (%) §		
Standard risk	179/231 (77%)	137/165 (83%)
High risk¶	38/231 (16%)	28/165 (17%)
Induction regimen		
Daratumumab based therapy	41 (18%)	73 (44%)

* Median follow time is presented with IQR

‡ Includes IgM, IgE, and biclonal.

#Two patients presented respectively IgM kappa and non secretant multiple myeloma subtype

§ Cytogenetic risk was assessed by *fluorescence in-situ hybridization*, *SNP-array* or *NGS molecular karyotype*

¶ These patients had at least one high-risk abnormality : del17p (55% abnormal cells) or t(4;14) (30% abnormal cells).

Abbreviations : B2- MG, $\beta - 2$ – *microglobulin*; LDH, *lactatedehydrogenase*.

SÉLECTION DES VARIABLES DU MODÈLE PRÉDICTIF

13.1 ANALYSE UNIVARIÉE

Pour les 234 patients inclus dans la cohorte principale de l'étude, un total de 79 variables ont été recueillies. Parmi celles-ci, 46 (58%) étaient des variables disponibles dès le diagnostic du myélome multiple dont 15 (19%) étaient éligibles pour l'inclusion dans le modèle prédictif. Ainsi, pour chaque patient (n=234) au diagnostic, après nettoyage du *dataset* et standardisation, 15 variables étaient exploitables. Il s'agissait majoritairement de données cliniques (43%), cytogénétiques (38%) et de tests biologiques (19%).

Sur un total de 15 paramètres éligibles à l'inclusion dans le modèle prédictif, 5 variables étaient associées de manière statistiquement significative à la survie sans progression et/ou à l'obtention d'une MRD négative à la fin de l'induction (**Table 13.1**).

Les variables associées à une différence significative du taux de survie sans progression (n=5) étaient :

- le taux d'hémoglobine (*P-value*=0.002, STUDENT'S T-TEST).
- le taux de bêta-2-microglobuline (*P-value*=0.034, STUDENT'S T-TEST).
- la présence d'une t(4;14) (*P-value*=0.047, CHI-SQUARED-TEST).
- l'utilisation du daratumumab dès l'induction (*P-value*=0.033, FISHER EXACT-TEST).
- la forme myélome à chaînes légères (*P-value*<0.035, CHI-SQUARED-TEST).

La MRD négativité était associée de manière statistiquement significative à :

- la forme myélome à chaînes légères (*P-value*<0.0001, CHI-SQUARED-TEST).
- l'utilisation du daratumumab dès l'induction (*P-value*=0.031, FISHER EXACT-TEST).

De manière intéressante, les scores ISS et R-ISS n'étaient pas des prédictifs significatifs en termes de MRD négativité et seules l'utilisation du daratumumab et la forme MM à chaînes légères étaient simultanément associées dans notre étude à la MRD négativité et à un moindre taux de progression de la maladie. Parmi les facteurs pronostiques largement reconnus, la del17p n'était pas associée en analyse univariée à la MRD négativité (*P-value*=0.999, FISHER EXACT-TEST) ou à la rechute (*P-value*=0.129, FISHER EXACT-TEST)¹.

1. Il s'agit d'un événement d'autant plus rare (10% des patients de la cohorte) qu'un seuil de positivité à 55% est utilisé.

TABLE 13.1 – Statistiques univariés : variables prédictives, rechute et MRD

CHU Dijon Hospital	Disease progression			Post induction MRD		
	No N = 119	Yes N = 110	p-value	Positive MRD N = 146	Negative MRD N = 88	p-value
Myeloma subtype			0.035*			0.0001*
LC	23 (19.33%)	10 (9.09%)		11 (7.53%)	23 (26.14%)	
IgA	30 (25.21%)	28 (25.45%)		43 (29.45%)	17 (19.32%)	
IgD	0 (0.0%)	2 (1.82%)		3 (2.05%)	0 (0.0%)	
IgG	65 (54.62%)	69 (62.73%)		88 (60.27%)	47 (53.41%)	
IgM kappa	0 (0.0%)	1 (0.91%)		1 (0.68%)	0 (0.0%)	
non secretant	1 (0.84%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (1.14%)	
Haemoglobin < 10 g/dL			0.002			0.783
Yes	23 (19.33%)	43 (39.09%)		41 (28.08%)	27 (30.68%)	
No	96 (80.67%)	67 (60.91%)		105 (71.92%)	61 (69.32%)	
Serum creatinine >177 µmol/L			0.68			0.687
Yes	15 (12.61%)	11 (10.0%)		16 (10.96%)	12 (13.64%)	
No	104 (87.39%)	99 (90.0%)		130 (89.04%)	76 (86.36%)	
Serum calcium >2.75 mmol/L			0.921			0.378
Yes	20 (16.81%)	20 (18.18%)		22 (15.07%)	18 (20.45%)	
No	99 (83.19%)	90 (81.82%)		124 (84.93%)	70 (79.55%)	
B2-MG mg/L	4.83 (± 4.36) Range : (0.0 ; 29.0)	6.31 (± 6.39) Range : (1.69 ; 43.0)	0.034	5.23 (± 5.21) Range : (1.45 ; 43.0)	6.14 (± 5.97) Range : (0.0 ; 32.5)	0.275
Serum albumin g/dL	34.39 (± 6.36) 95% CI : [33.24 ; 35.55] Range : (12.0 ; 49.0)	33.5 (± 6.9) 95% CI : [32.19 ; 34.8] Range : (18.0 ; 50.0)	0.307	33.97 (± 6.63) 95% CI : [32.88 ; 35.05] Range : (12.0 ; 50.0)	33.9 (± 6.57) 95% CI : [32.51 ; 35.29] Range : (18.0 ; 49.0)	0.94
Serum LDH >252 UI/L			0.245			0.756
Yes	11 (10.78%)	17 (17.53%)		16 (12.8%)	12 (15.38%)	
No	91 (89.22%)	80 (82.47%)		109 (87.2%)	66 (84.62%)	
Deletion 17p			0.085			0.999
Yes	8 (6.72%)	15 (13.64%)		15 (10.27%)	9 (10.23%)	
No	111 (93.28%)	95 (86.36%)		131 (89.73%)	79 (89.77%)	
t(4;14)			0.047			0.803
Yes	5 (4.2%)	13 (11.82%)		12 (8.22%)	6 (6.82%)	
No	114 (95.8%)	97 (88.18%)		134 (91.78%)	82 (93.18%)	
Daratumumab induction regimen			0.033			0.031
Yes	28 (23.53%)	13 (11.82%)		19 (13.01%)	22 (25.0%)	
No	91 (76.47%)	97 (88.18%)		127 (86.99%)	66 (75.0%)	

*LC is considered for reference category vs others subtype. Normality and heteroskedasticity of continuous data were assessed with Shapiro-Wilk and Levene's test respectively.

Continuous outcomes were compared with unpaired Student t-test, Welch t-test or Mann-Whitney U test according to data distribution.

Discrete outcomes were compared with chi-squared or Fisher's exact test accordingly. The alpha risk was set to 5% and two-tailed tests were used.

13.2 FORCE D'ASSOCIATION DES VARIABLES QUALITATIVES À LA MRD

Les variables biologiques², cliniques et cytogénétiques d'intérêt reconnu dans la littérature et disponibles dans notre *dataset* (n=7) sous forme ordinale ont été évaluées en mesurant le V de Cramer. Dans cette analyse encore univariée³, la force d'association estimée entre les variables prédictives et la variable dépendante était globalement faible (<0.10) sauf pour le daratumumab (>0.10). Les résultats sont présentés dans la **Figure 13.1**.

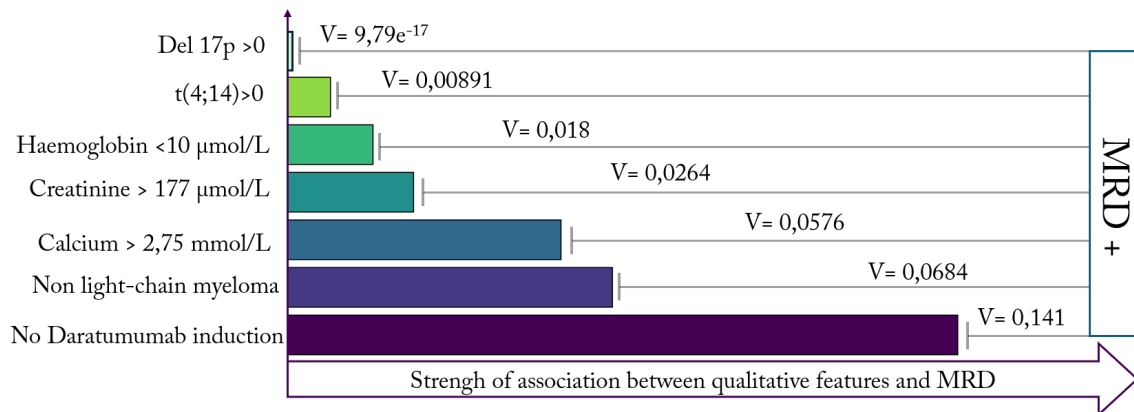


FIGURE 13.1 – Force d'association des variables qualitatives et de la MRD

13.3 OPTIMISATION ET CHOIX DU MODÈLE DÉFINITIF

Sur l'ensemble des modèles testés incluant au maximum 15 variables (modèle saturé) et au minimum 0 variable (modèle nul), un modèle de 9 variables minimise l'AIC qui stagne à 209.8 avec une déviance résiduelle de 189.8 pour une déviance du modèle nul à 198.7 (P -value=0.005, CHI-SQUARED-TEST). Autrement dit, ce modèle confère un ajustement optimal de la régression logistique aux données d'entraînement.

Le modèle retenu par *backwise elimination* est le suivant :

- *§t(4;14) [1 ou 0]
- *§Hémoglobine [< 10 (1) ou ≥ 10 (0)]
- *§MM à chaînes légères [1 ou 0]
- *§Daratumumab à l'induction [1 ou 0]
- *Del17p [1 ou 0]
- *Créatinine (> 177 (1) ou ≤ 177 (0))
- *Calcium ($> 2,75$ (1) ou $\leq 2,75$ (0))
- §Bêta-2-microglobuline (valeur)
- Albumine (valeur)

2. Les variables biologiques continues : hémoglobine, créatinine et calcémie ont été recodées à partir des seuils usuels retenus dans les critères SLiM-CRAB [1].

3. Voir sous-sous-section 10.1.1.2.

Il s'agissait de 9 variables dont 7 avec un V de Cramer non nul*, et 5 associées à la MRD et/ou la rechute en univariés.

Nota bene :

- Cette étape de sélection des variables par optimisation est présentée ici par souci de clarté et didactique, mais il s'agit en réalité d'une étape concomitante de l'entraînement du modèle.
- On rappelle qu'avec les méthodes d'optimisation telle que la sélection *backwise*, une variable peut être intégrée dans le modèle au sens du critère AIC sans pour autant être significative dans son association au sens statistique. C'est ainsi que l'albumine, non statistiquement associée à la MRD ($P\text{-value}=0.94$, STUDENT'S T-TEST) est retenue dans le modèle final.

§

PRÉDICTION DE LA MRD PAR APPRENTISSAGE SUPERVISÉ

Nous avons développé un algorithme de *Machine Learning* capable de prédire à partir de données cliniques, biologiques et cytogénétiques la maladie résiduelle minimale (MRD) des patients pris en charge pour un myélome multiple en première ligne thérapeutique conformément aux dernières recommandations thérapeutiques. Parmi 255 patients répondant aux critères d'éligibilité de notre étude, une cohorte principale de 234 patients ayant reçu une autogreffe de CSP en première ligne thérapeutique au CHU de Dijon a servi à la conception de notre modèle prédictif. Un total de 21/255 patients (8%) éligibles ont été exclus du travail en raison de la présence de données manquantes au diagnostic.

Afin d'entraîner et de valider notre modèle d'apprentissage supervisé, nous avons randomisé les patients afin de constituer deux groupes. Une cohorte d'entraînement ou *training phase* (n=163) et une cohorte de validation interne ou *internal validation* (n=71). Une randomisation des patients avec un ratio 70/30 garantissait la comparabilité initiale des groupes et a permis la constitution de deux *dataset* "annotés" pour les variables prédictives et la variable dépendante : la MRD post-induction.

Une régression logistique binaire a été effectuée sur l'ensemble d'apprentissage (*training phase*). Cette première étape a permis d'ajuster notre modèle sur 163 exemples "prédicteurs-MRD". Cet ajustement a permis la génération des coefficients de pondération de chaque variable du modèle de régression logistique et la sélection concomitante des variables prédictives du modèle final. Grâce à l'hypothèse paramétrique de modélisation, la somme des coefficients pondérés multipliés par leurs variables respectives d'entrée est transformée en une probabilité variant de 0 à 1 grâce à la fonction de lien *logit*. Ainsi, en substituant pour chaque patient les données d'entrée, on obtient une probabilité modélisée d'atteindre une MRD indétectable ($P < 0.5$) par rapport à une MRD persistante ($P > 0.5$) après la mise en route du traitement d'induction.

Le modèle le plus efficace permettant de prédire le statut de la MRD avant la greffe résultait de l'intégration de 9 variables disponibles au diagnostic. Notre modèle MRD prAIdict (**Figure 14.1**) comprenait : le statut de la délétion 17p, la présence ou non d'une hypercalcémie > 2.75 mmol/L, le statut de la translocation t(4;14), le taux sérique d'albumine en g/dL, la présence ou non d'une anémie < 10 g/dL, le taux sérique de B2-MG en mg/L,

la présence ou non d’une insuffisance rénale >177µmol/L, la présentation ou non sous forme de myélome à chaînes légères et enfin l’administration ou non de daratumumab à l’induction.

Les coefficients de pondérations pour chacune des variables précédemment citées ont été déterminés pendant la phase d’entraînement et sont résumés sur la **Figure 14.1**. Un coefficient de signe négatif est associé à une diminution de la probabilité de MRD positive et inversement un coefficient positif augmente la probabilité de persistance de la MRD.

De manière intéressante, l’administration de daratumumab à l’induction (-0,912) et la présence d’une délétion 17p (+0,434) étaient les deux variables de signe opposé les plus déterminantes pour prédire la MRD des patients dans notre modèle.

L’ajustement du modèle MRD prAIdict (9 variables) sur l’ensemble d’apprentissage était satisfaisant (**Figure 14.2**) et il n’existait pas de différence significative entre la MRD réelle et la MRD prédite (*P-value*=0.339, HOSMER-LEMESHOW GOODNESS-OF-FIT TEST).

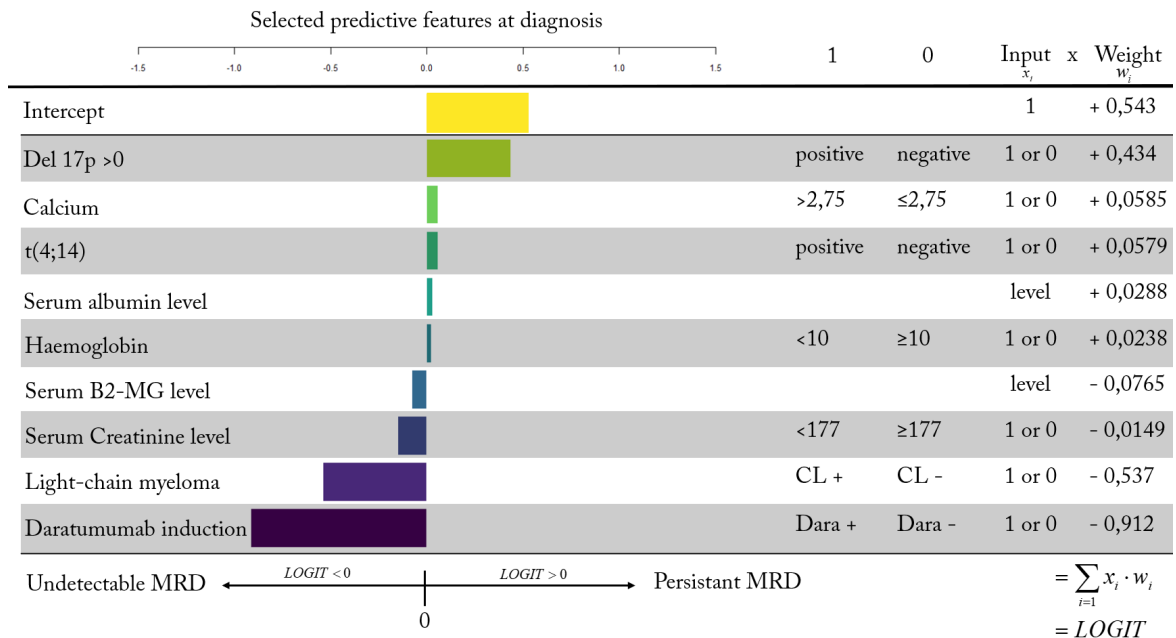


FIGURE 14.1 – Modèle de régression logistique MRD PrAIdict entraîné

Après élaboration et un premier entraînement sur la cohorte principale du CHU de Dijon, l’algorithme a été entraîné une deuxième fois et les coefficients de pondérations réajustés sur la cohorte IFM (n=115). La régression logistique a été effectuée selon les mêmes variables que le modèle construit pour les patients du CHU de Dijon. L’ajustement était de bonne qualité et il n’existait pas non plus de différence entre la MRD réelle et la MRD prédite (*P-value*=0.594, HOSMER-LEMESHOW GOODNESS-OF-FIT TEST).

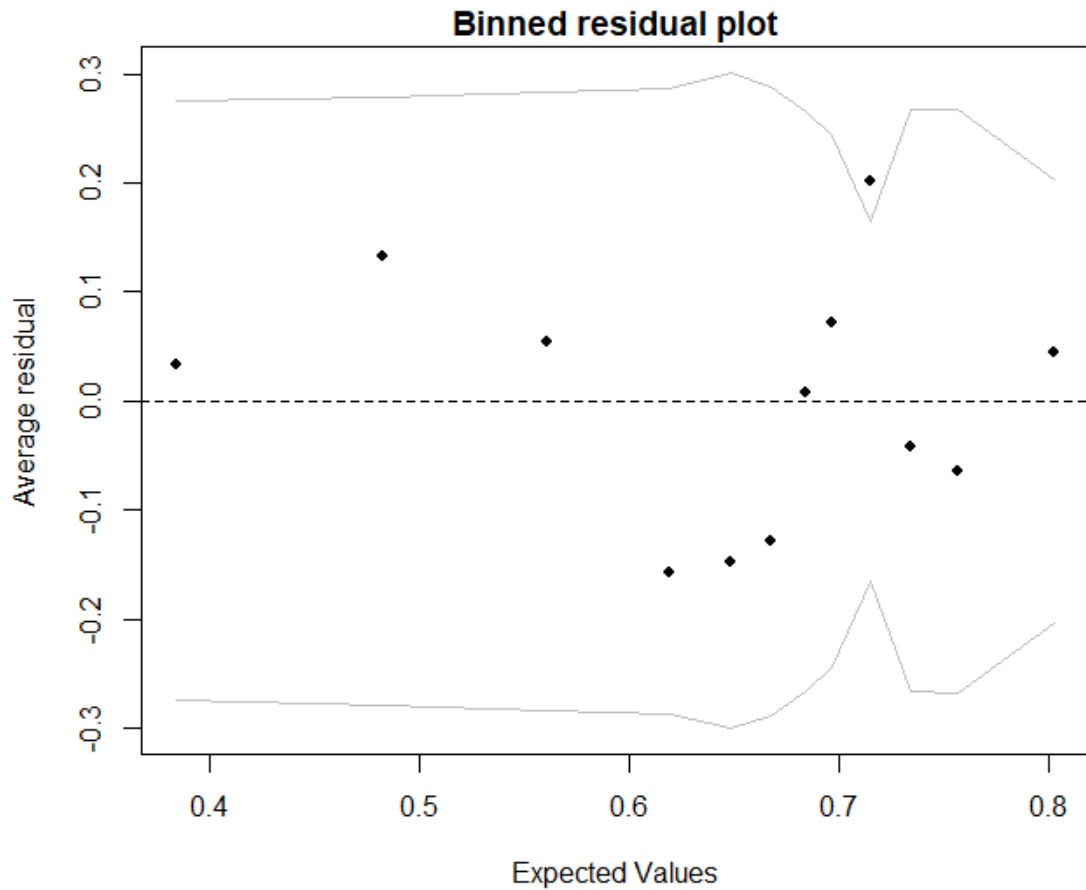


FIGURE 14.2 – Binned plot des résidus du modèle regroupés par intervalles de valeurs prédites sur la cohorte d’entraînement du CHU de Dijon. Une répartition aléatoire des résidus autour de zéro indique que le modèle de régression logistique est approprié et capture correctement la relation entre les variables. Des schémas ou des tendances dans les résidus pourraient indiquer une non-linéarité dans la relation entre les variables ou que le modèle de régression logistique pourrait ne pas être le plus approprié.

PERFORMANCES DE LA RÉGRESSION LOGISTIQUE

Le critère de jugement principal de notre étude reposait sur les métriques d'évaluation du modèle de régression logistique établi dans le **chapitre 14**. L'évaluation des performances prédictives de notre modèle MRD prAidict a été réalisée à partir de données encore jamais rencontrées par l'algorithme.

15.1 PERFORMANCES SUR LES DONNÉES DE VALIDATION INTERNE & EXTERNE

15.1.1 Métriques de performances dérivées des matrices de confusion

À partir des coefficients ajustés préalablement sur les deux cohortes d'entraînements, MRD prAidict a réalisé 121 prédictions du statut de MRD post-induction. 71 prédictions à Dijon et 50 sur la cohorte IFM représentent pour chaque ensemble 30% des données totales. Nous présentons ci-après sous forme de deux matrices de confusion les résultats de MRD prédite confrontés au statut de MRD réellement observé pour chaque patient (**Figure 15.1**).

predicted MRD \ measured MRD	positive	undetectable	Total
	positive	32	14
undetectable	8	17	25
Total	40	31 (43%)	71

Internal validation set - CHU Dijon

predicted MRD \ measured MRD	positive	undetectable	Total
	positive	27	12
undetectable	5	6	11
Total	32	18 (36%)	50

External validation set - IFM cohort

FIGURE 15.1 – Matrices de confusion des MRD réelles et prédites

TABLE 15.1 – Comparaison des performances de la régression logistique entre les ensembles de validation interne et externe

(a) Internal validation set - CHU Dijon		(b) External validation set - IFM cohort	
Mesure	Value	Mesure	Value
Accuracy	0.6901	Accuracy	0.6875
IC à 95%	(0.5692, 0.7946)	IC à 95%	(0.5375, 0.8134)
Cohen's Kappa	0.3561	Cohen's Kappa	0.2469
Sensitivity	0.6957	Sensitivity	0.7105
Specificity	0.6800	Specificity	0.6000
Pos Pred Value	0.8000	Pos Pred Value	0.8710
Neg Pred Value	0.5484	Neg Pred Value	0.3529
Precision	0.8000	Precision	0.8710
Recall	0.6957	Recall	0.7105
F1-score	0.7442	F1-score	0.7826

Les métriques d'évaluation du modèle MRD prAIdict sont présentées dans la **Table 15.1**. La proportion de MRD réellement positives parmi les MRD prédites positives était élevée : 80% (Dijon) et 87% (cohorte IFM). En ce qui concerne la détection de MRD négative, la spécificité était meilleure à Dijon (68% *vs* 60%). Les taux d'erreurs rapportés étaient similaires 31% (Dijon) et 34% (cohorte IFM)¹. Le taux de faux positifs (20% à Dijon et 24% cohorte IFM) était deux fois plus important que le taux de faux négatifs (11% dans les deux cohortes). MRD prAIdict avait atteint une *accuracy* de 69% et 68% avec des F1-scores² de 74% et 78% à Dijon et dans la cohorte IFM, respectivement. La concordance entre MRD réelle et prédite était jugée *fair agreement*³ avec des kappas de Cohen à 0.35 et 0.25.

15.1.2 Métrique de performance dérivée de la courbe ROC

Les performances de l'algorithme MRD prAIdict ont été évaluées à l'aide de courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) et des aires sous la courbe calculées (AUC).

L'algorithme a obtenu une AUC (*Area Under the Curve*) de 70.5% (57.9%-83.0%) dans la cohorte de validation interne et une AUC de 70.2% (55.1%-85.3%) dans la cohorte de validation externe (**Figure 15.2**). Les performances prédictives de MRD prAIdict étaient similaires entre les deux cohortes indépendantes de validation.

Autrement dit, dans 70.5% et 70.2% des cas, un individu avec une MRD réellement détectable avait une probabilité de MRD positive prédite par l'algorithme plus importante qu'un individu MRD indétectable.

1. Le taux d'erreur donne la même importance aux faux positifs et aux faux négatifs.

2. Le F1-Score est à privilégier sur l'accuracy dans le cas d'une situation d'inégale répartition des classes.

3. D'après LANDIS et KOCH [106].

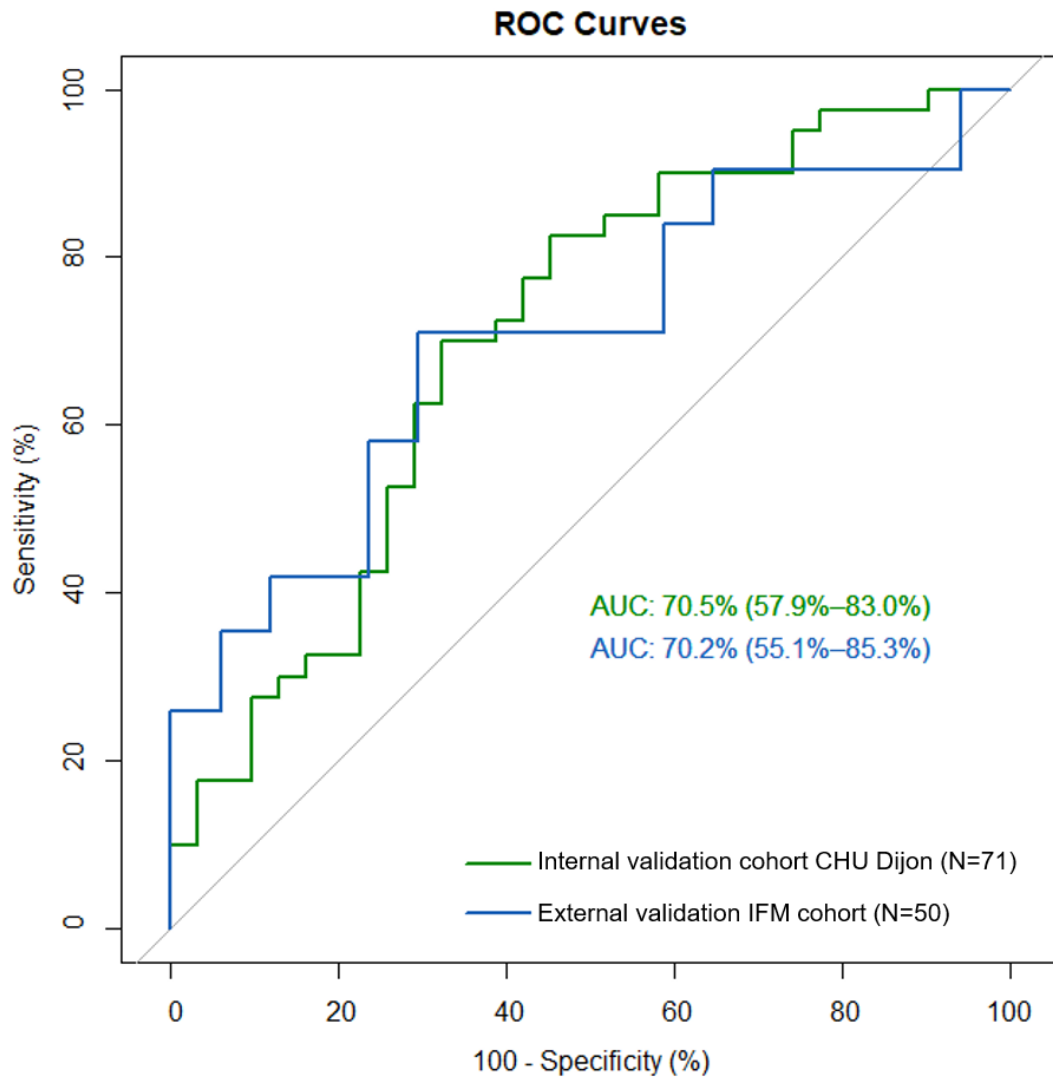


FIGURE 15.2 – Courbes ROC et AUC sur les cohortes de validation

15.2 ANALYSE QUALITATIVE DE L'ERREUR

Notre modèle s'est entraîné et a réalisé des prédictions en situation de données déséquilibrées. Les *ratios* de MRD indétectable dans les cohortes de validation interne et externe étaient de 43/100 et de 36/100 respectivement. Une attention particulière est accordée aux prédictions de MRD indétectables.

En classification binaire, il est essentiel de savoir combien, mais aussi comment se trompe notre modèle. Toutes les erreurs de prédiction ne se valent pas : prédire l'obtention d'une MRD indétectable chez un individu qui ne l'atteindra pas à la fin de l'induction n'est pas équivalent à une prédiction positive pour un individu qui sera en réalité indétectable⁴.

La **Figure 15.3** confronte les vraies prédictions et les erreurs pour chacune des classes de la variable MRD dans la cohorte de validation interne. Chaque bâton représente le nombre de patients en fonction de la probabilité prédite. Les tons pastel représentent les prédictions exactes et les tons vifs les erreurs commises par le modèle. Lorsque la probabilité prédite s'éloignait suffisamment de 0.5 (+/- 1 écart-type) la probabilité de MRD détectable était >0.687 dite *high confidence* et inversement <0.370 pour la classe MRD indétectable. De manière générale, il y avait moins de faux négatifs (8) que de faux positifs (14). 62% des probabilités prédites étaient distribuées autour (<1 écart type) de la valeur 0.5. 27/71 (38%) prédictions étaient dites *high confidence* avec seulement 9 prédictions erronées dont seulement 2 étaient de type faux négatifs.

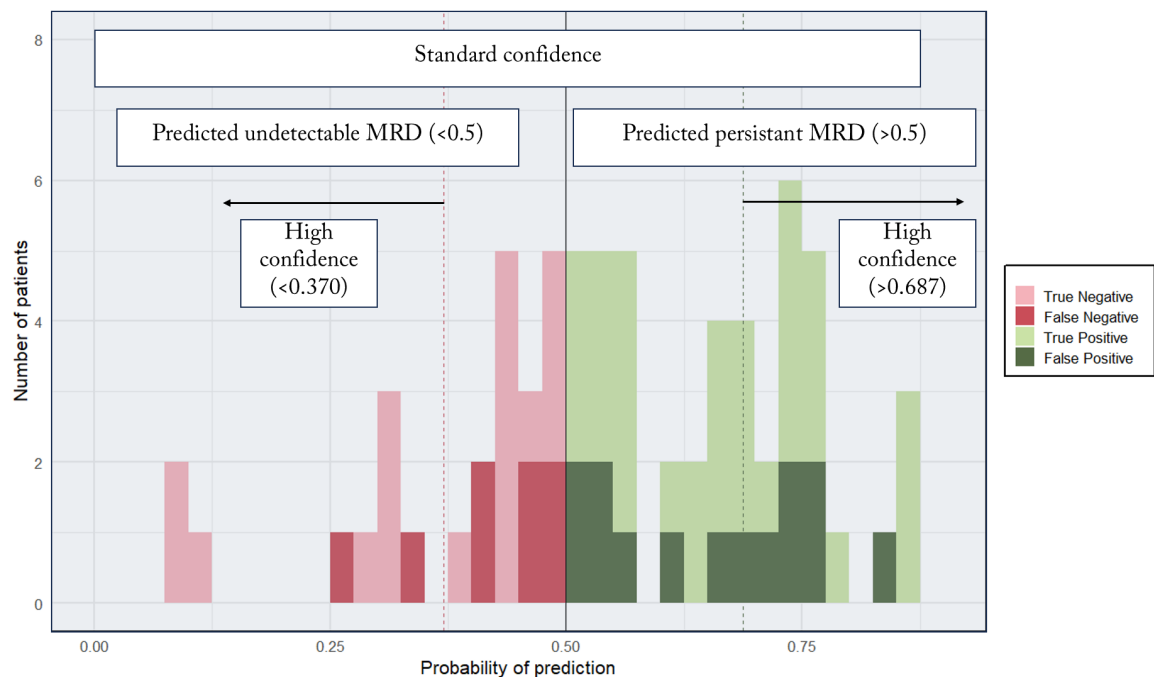


FIGURE 15.3 – Histogramme des prédictions de la MRD

4. En pratique on a généralement recours à une optimisation du recall sous contrainte d'*accuracy* ou à une optimisation de l'*accuracy* sous contrainte de recall.

IMPACT DE LA MRD SUR LA SURVIE DES PATIENTS

16.1 ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION DE LA MRD POST-INDUCTION RÉELLE

Sur l'ensemble des patients pris en charge à Dijon et inclus dans l'analyse de survie (n=230), après un suivi médian de 57.8 mois (33-71), la médiane de survie globale (SG) n'était pas atteinte (**Figure 16.2** page 87) et la médiane de survie sans progression (SSP) était de 54.5 mois (95% IC, 48.4-64.3). (**Figure 16.1** page 88). La survie globale à 5 ans était de 80.2%. (95% CI, 73-88) et la SSP au même moment de 47% (95% CI, 40-56).

À la fin de l'induction, 88 patients (38%) avaient une maladie résiduelle (MRD) indétectable (au seuil 10^{-5}) évaluée en cytométrie en flux multiparamétrique. 46/88 patients (52%) étaient au moins en réponse complète (RC), dont 34/88 (39%) patients en réponse complète stringente (sRC). Pour les 38 patients considérés de haut risque cytogénétique (HR), 13/38 (34%) avaient atteint la MRD négativité. Pour les 192 patients restants de risque cytogénétique standard (SR), 75/192 (38%) étaient MRD indétectable. Ainsi le taux de MRD indétectable post-induction ne différait pas de manière significative selon le risque cytogénétique (P -value= 0.223, CHI-SQUARED-TEST). Sur l'ensemble des patients ayant reçu l'administration de daratumumab 41/234 (18%) dès le régime d'induction, 22/41 (54%) avaient une MRD négative contre 66/193 (34%) pour les régimes d'induction standard (P -value= 0.031, CHI-SQUARED-TEST).

L'obtention d'une MRD indétectable avant la greffe de CSP était associée à une SSP meilleure. (**Figure 16.3** page 89) La médiane de SSP était de 69.8 mois (95% IC, 63.5-NA) dans le groupe MRD indétectable contre 46.8 mois (95% IC, 37-54.2) dans le groupe MRD positive (HR pour la SSP, 2.43; 95% IC, 1.57-3.72; P -value <0.001, COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL). L'impact pronostique bénéfique de l'obtention précoce d'une MRD négative dès la fin de l'induction se confirme sur la survie à long terme avec une SSP à 5 ans de 70% [95%IC, 59-83] dans le groupe MRD-indétectable vs 34% [95%IC, 39-45] pour les patients gardant une MRD positive. La survie globale diffère également selon le statut de la MRD avant la greffe (**Figure 16.4**), avec une SG significativement meilleure dans le groupe MRD indétectable (HR pour la SG, 4.37; 95% IC, 1.53-12.48; P -value <0.006, COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL).

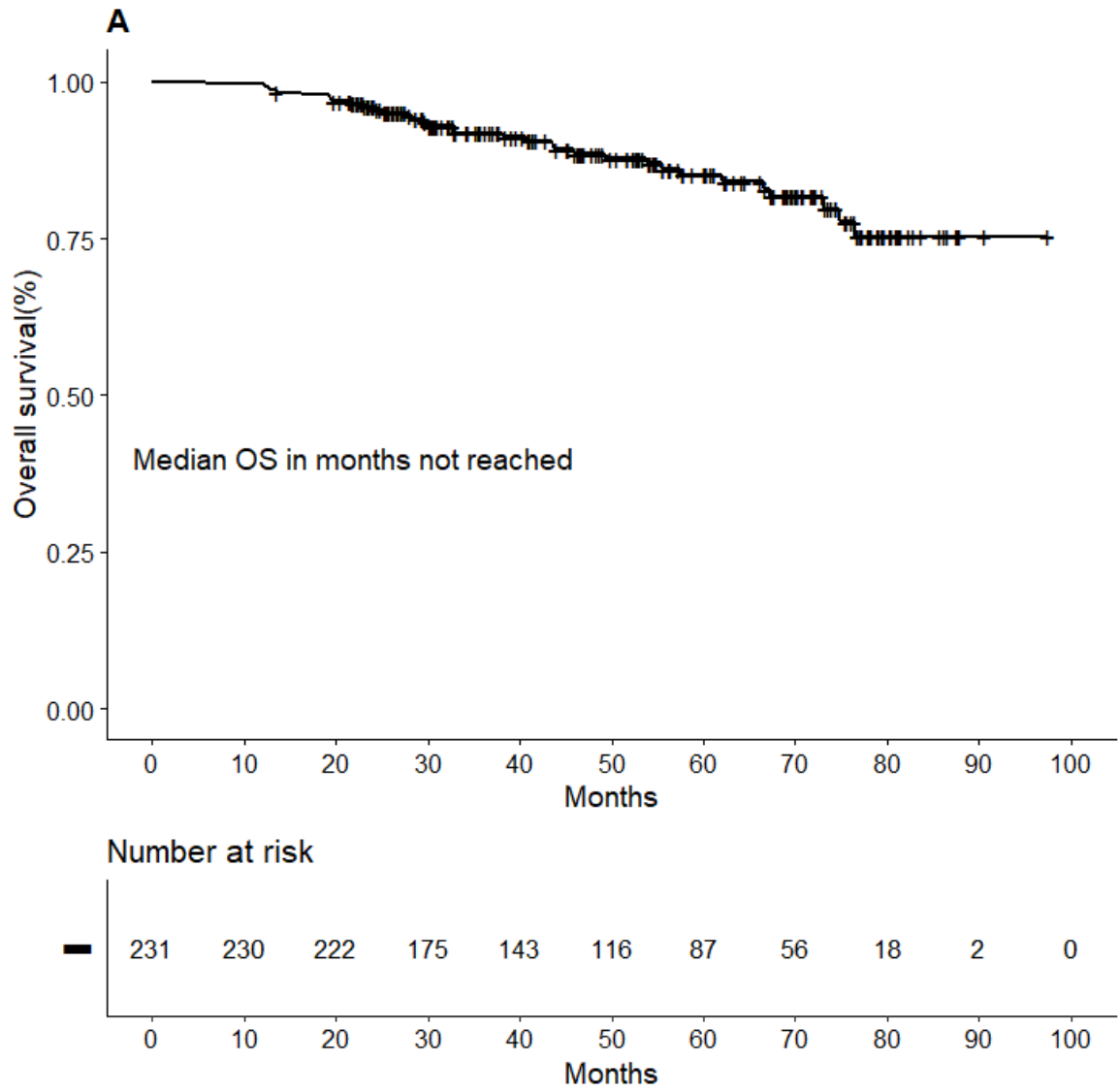


FIGURE 16.1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale pour la cohorte principale

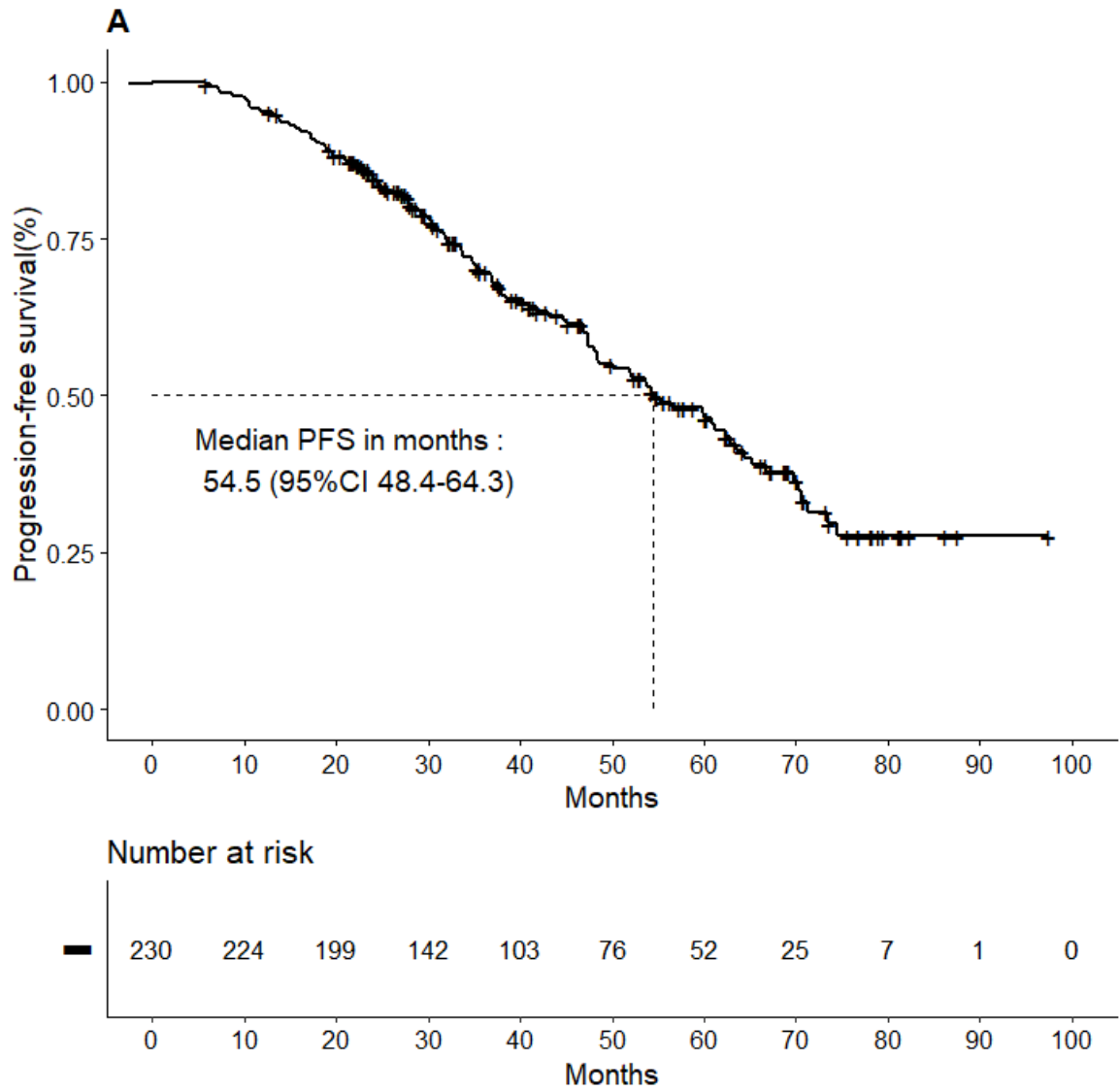


FIGURE 16.2 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression pour la cohorte principale

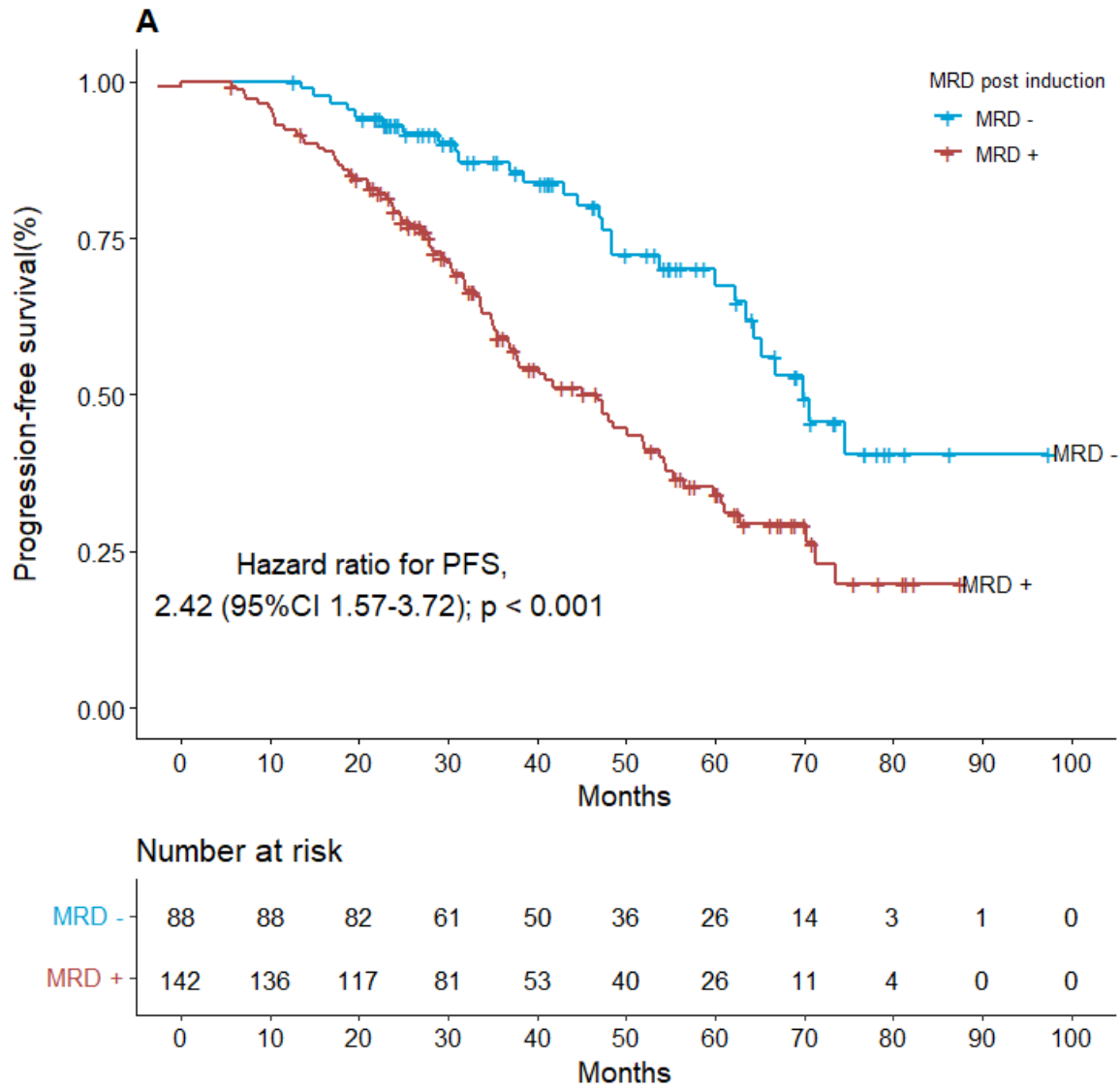


FIGURE 16.3 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression pour la cohorte principale en fonction de la MRD

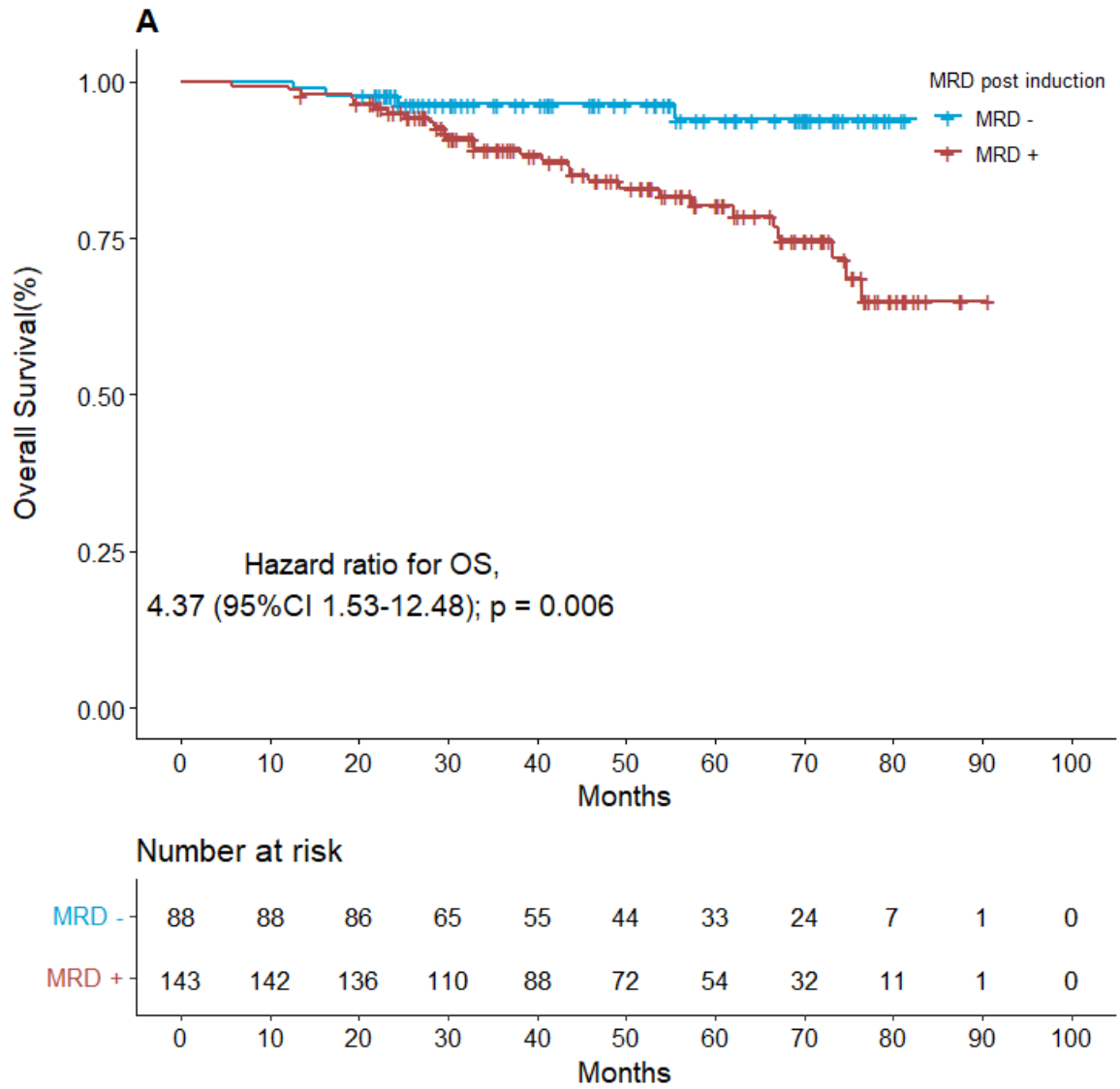
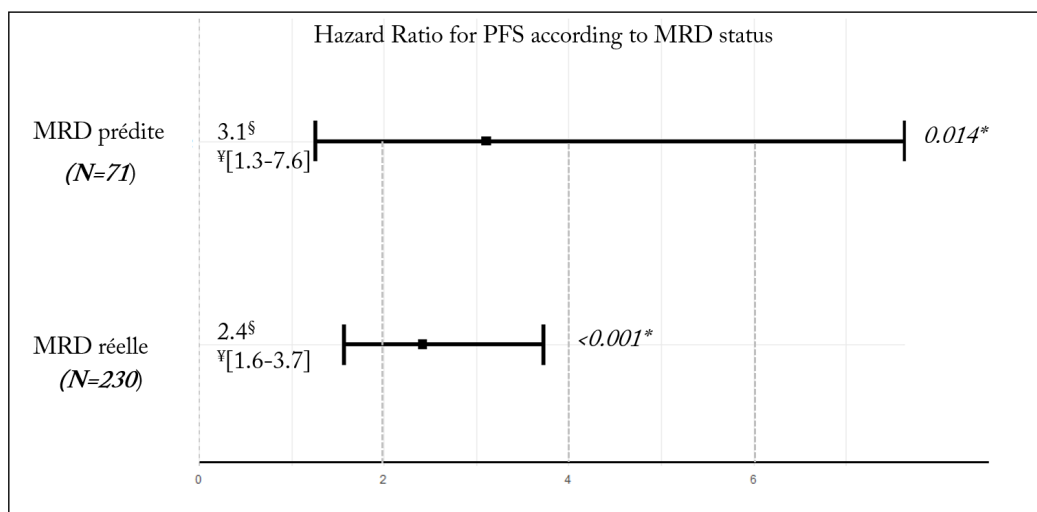


FIGURE 16.4 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale pour la cohorte principale en fonction de la MRD

16.2 ANALYSE DE SURVIE EN FONCTION DE LA MRD PRÉDITE

Notre objectif principal était de développer un algorithme capable de prédire le statut de la MRD à la fin de l'induction. Les résultats rapportés pour l'ensemble des patients dans la **section 16.1** démontrent que la MRD post-induction est significativement associée à la survie des patients, ainsi le modèle que nous avons développé devrait par essence être pronostique (objectif secondaire). Pour évaluer son intérêt pronostique nous avons analysé les patients randomisés dans le groupe *internal validation* (n=71) de la cohorte principale, représentant des patients n'ayant pas servi à l'entraînement du modèle et pour lesquels ce dernier a prédit le statut de MRD post-induction. Dans ce sous-groupe, les patients pour lesquels notre modèle avait prédit l'obtention d'une MRD indétectable (25/71) dès le diagnostic de la maladie, ont montré une SSP (**Figure 16.7A**) et une SG (**Figure 16.6A**) meilleure que ceux prédits avec une MRD positive (46/71). Les patients avec une probabilité élevée d'atteindre précocement une MRD indétectable ($P < 0.5$) ont montré une médiane de SSP non atteinte avec une SSP de 57% et une SG de 100% à 5 ans, tandis que ceux chez qui une MRD persistante était prédite ($P > 0.5$) la SSP médiane était de 47.3 mois (95% IC, 37.7-NA) et la SG estimée à 5 ans était de 74.7% (95% IC, 66.6-NA).

Ces résultats démontrent que dès le diagnostic, la maladie résiduelle minimale (MRD) prédite par un modèle de *machine learning* a un impact pronostique significatif sur la survie des patients. Plus précisément dans cette étude, nous observons que la prédiction d'une MRD positive est associée à un *hazard ratio* de progression de la maladie à 3.1 (HR pour la SSP, 3.1; 95% IC, 1.3-7.6; P -value < 0.014 , COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL) par rapport aux patients prédits MRD indétectable. L'augmentation du risque de progression reliée à une MRD prédite positive n'était cependant pas significativement différente du risque associée à la persistance réelle et objective d'une MRD positive à la fin de l'induction. (**Figure 16.5**)

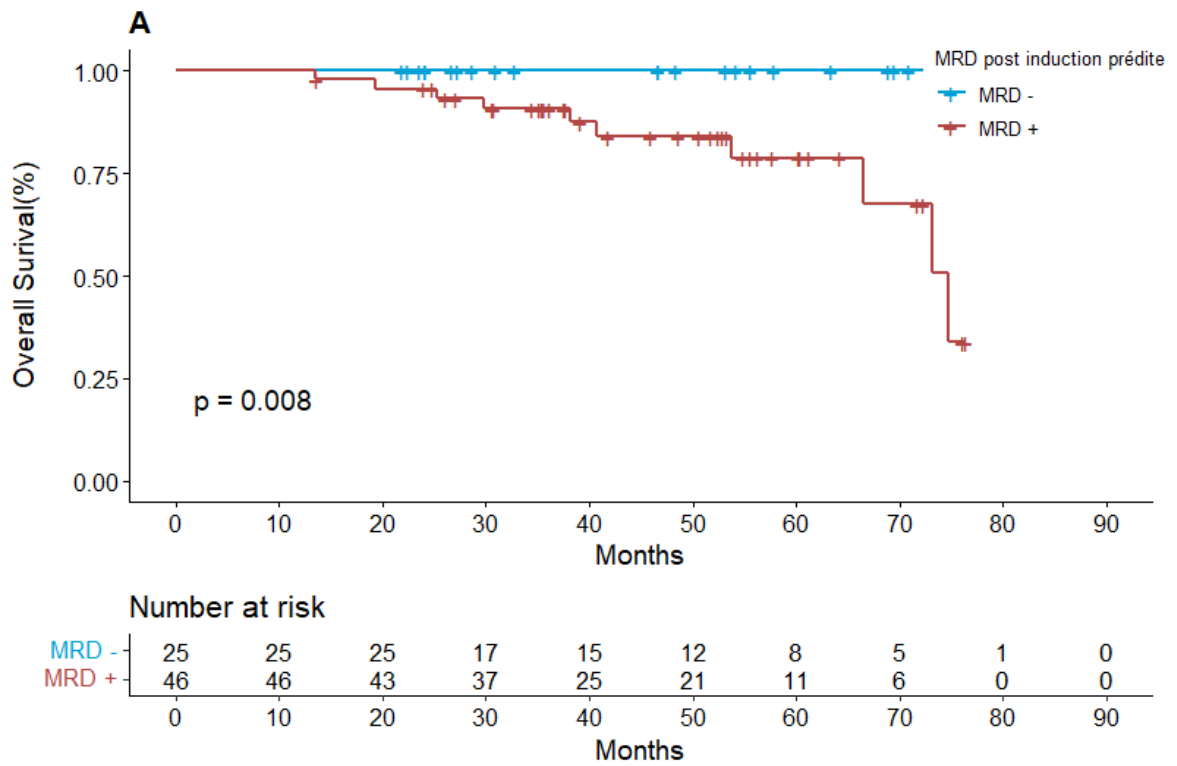


[§]Hazard ratio are for positive MRD patient

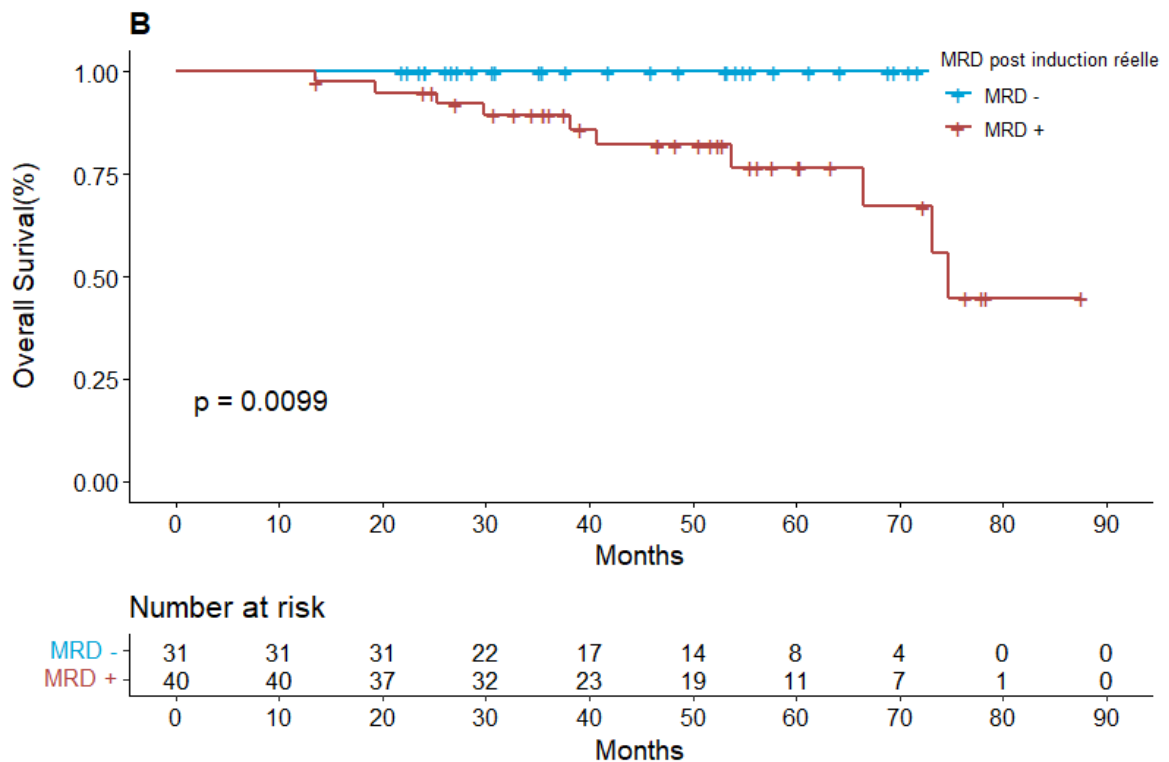
*Negative MRD was considered for reference category risk in a Cox proportional hazard ratio model

¥95% confidence interval for hazard ratio

FIGURE 16.5 – Forest plot des *hazard ratio* pour la survie sans progression en fonction de la MRD

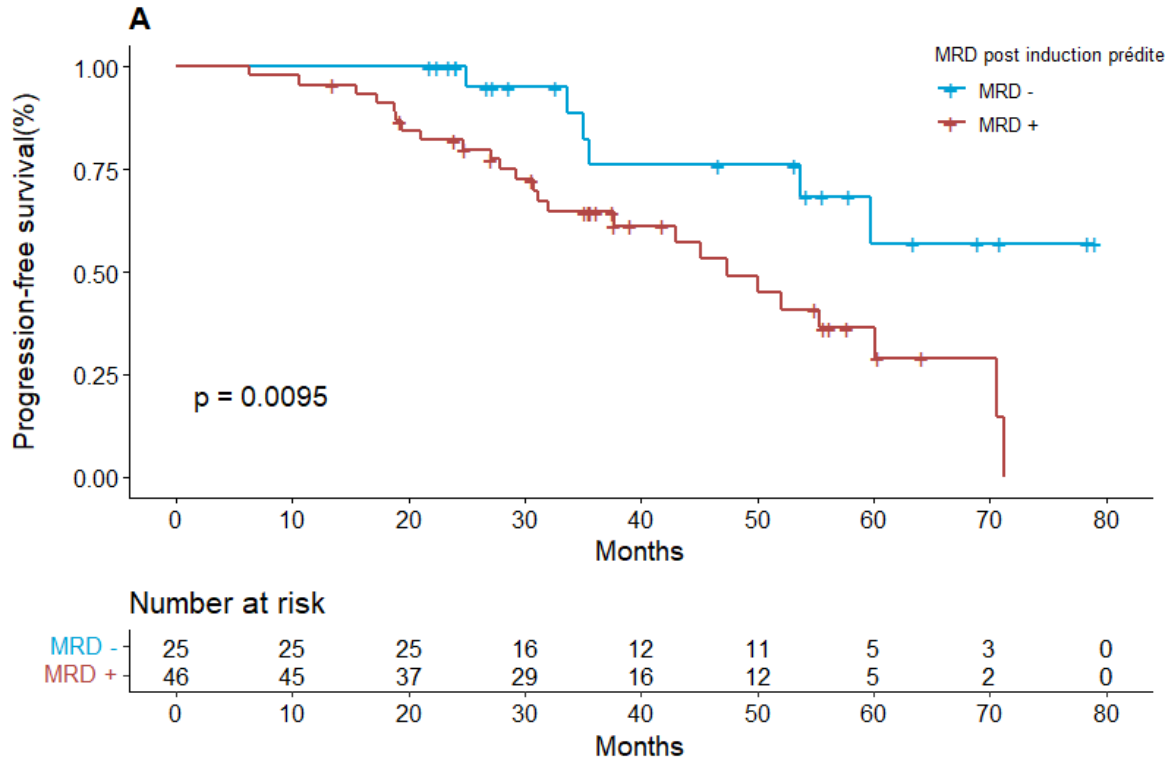


(A) Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale du groupe *internal validation* en fonction de la MRD prédite

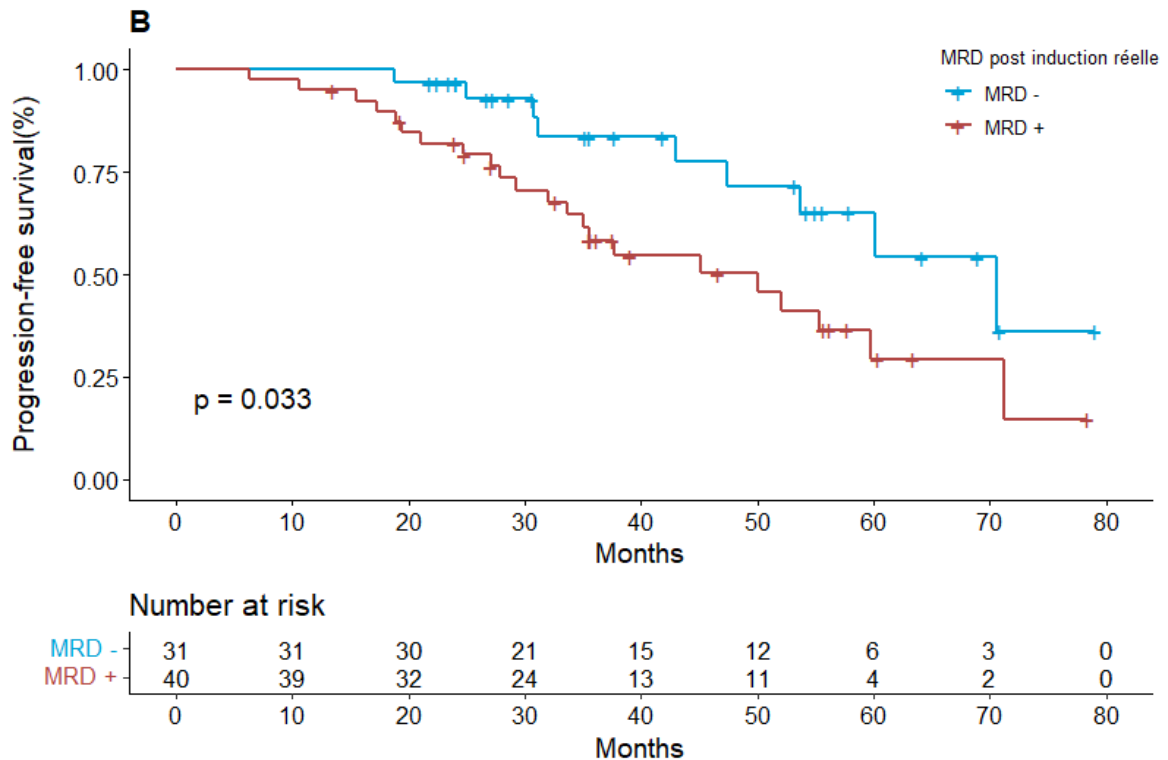


(B) Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale du groupe *internal validation* en fonction de la MRD réelle

FIGURE 16.6 – Impact pronostique de la MRD réelle et prédite sur la survie globale des patients



(A) Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression du groupe *internal validation* en fonction de la MRD prédite



(B) Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression du groupe *internal validation* en fonction de la MRD réelle

FIGURE 16.7 – Impact pronostique de la MRD réelle et prédite sur la survie sans progression des patients

QUATRIÈME PARTIE:

DISCUSSION

17 ANALYSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS	95
18 LIMITES DU TRAVAIL	100
19 PERSPECTIVES D'UTILISATION CLINIQUE	101

ANALYSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

L'objectif de ce travail était la construction (1), l'évaluation des performances prédictives (2) et la mesure de l'impact pronostique (3) d'un algorithme de *machine learning* capable de prédire le statut de la maladie résiduelle minimale (MRD) à la fin de l'induction pour les patients pris en charge pour un myélome multiple en première ligne et éligibles à l'autogreffe.

1. Nous avons construit un modèle d'apprentissage supervisé de type régression logistique binaire à partir des données cliniques, biologiques et cytogénétiques disponibles au diagnostic de la maladie afin de prédire la MRD post-induction. Sa mise en œuvre sur les données de la cohorte principale a permis de sélectionner un modèle mixte intégrant 9 variables prédictives : le statut de la délétion 17p, la présence ou non d'une hypercalcémie >2.75 mmol/L, le statut de la translocation t(4;14), le taux sérique d'albumine, la présence ou non d'une anémie <10 g/dL, le taux sérique de B2-MG, la présence ou non d'une insuffisance rénale >177 μ mol/L, la présentation ou non sous forme de myélome à chaînes légères et enfin l'administration ou non de daratumumab à l'induction.

La régression logistique binaire est intéressante pour son caractère simple, interprétable et explicite (XAI : *Explainable artificial intelligence*). Par opposition aux modèles plus complexes (BAI : *Black box artificial intelligence*), nos résultats de régression sont transparents et simples d'interprétation. Grâce à la régression logistique, il est facile de justifier les résultats, contrôler les performances, découvrir la nature prédictive de chaque variable et améliorer notre compréhension de la modélisation du risque pour les patients atteints de myélome multiple [107]. D'abord, la construction du modèle a révélé un phénomène intéressant ; avec les analyses statistiques usuelles, la force d'association entre les variables prédictives courantes et la MRD post-induction était relativement faible, voire pour certaines non significatives. Pourtant notre modèle fondé sur ces mêmes variables développait des performances satisfaisantes. Ainsi, nous avons démontré qu'une approche par *Machine Learning* permettait de révéler le pouvoir prédictif des données du diagnostic en utilisant un modèle XAI, intégratif et pondéré d'apprentissage supervisé.

La sélection des variables était une étape cruciale pour la construction d'un modèle prédictif. La méthodologie reposait sur la réutilisation prioritaire des facteurs pronostiques connus dans la littérature et l'optimisation en *Sequential Backward Selection (SBS)*. Paradoxalement, ni la del17p ni les scores ISS et R-ISS n'étaient des prédicteurs du statut de la MRD, pourtant la del17p se plaçait en troisième position en termes de poids dans notre modèle (+0.434). Nos résultats, en révélant encore le pronostic indiscutable de la cytogénétique et notamment de la présence d'une del17p [108], soulignent l'ambiguïté de la mesure d'importance des variables lors de la construction d'un modèle prédictif. Les mesures statistiques univariées telles que le V de Cramer fournissent des indications quant au rôle "présumé" des variables dans le modèle, mais ne permettent pas de prédire dans le modèle final celles qui ont davantage d'influence que d'autres. En ce sens, la régression logistique offre un avantage net en termes d'interprétation des variables et modélise le lien propre avec la variable à expliquer.

Nous rapportons que la présentation de la maladie sous forme de myélome multiple à chaînes légères (LCMM) est une variable prédictive considérable (-0.534) dans notre modèle. À la lumière de ces résultats, nous avons recherché l'existence de données publiées traduisant ce même phénomène. Dans un travail récent de NARITA et al. [109] qui décrivait la quantification de MRD en CMF selon les seuils de réponse IMWG (VGPR, RC, sRC) après un traitement de première ligne pour 206 patients NDMM. Les MRD étaient 1-log plus profondes en sRC qu'en RC chez les patients atteints de LCMM (5.6×10^{-5} et 7.9×10^{-4} , $P\text{-value} < 0,01$), tandis que les niveaux de MRD rapportés en VGPR, RC et sRC ne différaient pas pour les myélomes non à chaînes légères. Dans notre étude, le taux de sRC chez les patients en LCMM était plus élevé que pour les autres patients, ce biais d'échantillon pourrait expliquer à la lumière des données de NARITA et al. que le statut myélome à chaînes légères se hisse à la deuxième place dans le modèle en termes de pouvoir prédictif.

Enfin l'administration de daratumumab développe dans notre modèle le plus grand OR (*odds ratio*) de MRD négative. Autrement-dit, pour deux patients qui ne diffèrent que par l'administration de daratumumab à l'induction, un changement d'état de cette variable prédictive induit la plus grande variation de probabilité de MRD négative. Si une MRD négative précoce est un *goal* obligatoire à atteindre, une cytogénétique défavorable et l'utilisation des anti-CD38 dès l'induction définissent un risque compétitif dès le diagnostic pour les patients. Nos résultats sont soutenus par les essais cliniques de première ligne cherchant à identifier une combinaison thérapeutique optimale pouvant améliorer les taux de MRD négativité. De manière intéressante, dans l'essai de phase III Iskia [110], le taux de MRD négative (10^{-5}) après l'induction était significativement plus élevé avec Isa-KRD par rapport à KRd (45% contre 26%, OR 2,34, $P\text{-value} < 0,001$), avec un bénéfice constant dans tous les sous-groupes. Les taux de MRD négative chez les patients à haut risque HR¹ et *double-hit*² étaient significativement meilleurs dans le groupe ayant reçu un anti-CD38 : bras Isa-KRd, taux de MRD négative (10^{-5}) 76% pour les patients HR

1. del(17p) et/ou t(4;14) et/ou t(14;16).

2. ≥ 2 anomalies HR parmi del(17p), t(4;14), t(14;16) et gain/amp(1q).

et 77% pour les patients *double hit vs* bras KRd, taux de MRD négative (10^{-5}) 58% pour les patients *HR* et 53% pour les patients *double hit*.

Finalement, la construction de notre modèle a permis à partir de données de vie-réelle de confirmer les déterminants majeurs devant être pris en compte pour décrire à l'échelle individuelle le risque des patients en insistant sur l'aspect compétitif d'une cytogénétique péjorative face à l'utilisation largement bénéfique des anticorps monoclonaux anti-CD38.

2. Les performances prédictives évaluées sur deux cohortes indépendantes étaient intéressantes avec le modèle à 9 variables. Notre modèle développait une précision de 80% et 87% à Dijon et dans la cohorte IFM respectivement. Les AUC des courbes ROC étaient de 70.5% (57.9%-83.0%) et 70.2% (55.1%-85.3%). Le taux de faux négatifs (11%) était deux fois moins important que le taux de faux positifs (20%) avec une concordance correcte entre la MRD réelle et la MRD prédite (kappa de Cohen 0.35 et 0.25).

Notre deuxième point de réflexion concerne évidemment les performances développées par la régression logistique en tenant compte des ressources nécessaires, du compromis biais-variance et des métriques d'évaluation.

Pour traduire le besoin en ressource, nous introduisons la complexité computationnelle³ [111] qui revêt deux aspects; la complexité temporelle peut être considérée comme la mesure de la rapidité ou de la lenteur avec laquelle un algorithme s'exécutera en fonction de la taille des entrées; tandis que la complexité spatiale peut être considérée comme la quantité de mémoire supplémentaire requise pour exécuter un algorithme. Toutes les deux dépendent de la taille des données d'entrée (n). La complexité d'un algorithme/modèle est souvent exprimée à l'aide de la notation Big O⁴, qui majore la fonction de complexité d'un algorithme, en exprimant l'asymptote supérieure (**Figure 17.1**).

Notre modèle d'apprentissage était de complexité temporelle linéaire et la complexité spatiale était constante. Le temps d'exécution de l'algorithme est proportionnel à la taille de l'entrée. En d'autres termes, à mesure que la taille des données augmente, le temps nécessaire pour traiter ces données augmente linéairement. La régression logistique était adaptée à la dimensionnalité de nos *datasets* et la *scalabilité*⁵ sur de plus grands ensembles d'entraînement est possible.

3. La complexité computationnelle est une notion fondamentale en informatique qui compare les algorithmes par rapport à des fonctions de coût des ressources demandées par leur exécution.

4. La notation Big O est une notation mathématique qui décrit le comportement asymptotique d'une fonction lorsque l'argument tend vers une valeur particulière ou vers l'infini.

5. La scalabilité est un terme employé dans le domaine de l'informatique matérielle et logicielle, pour définir la faculté d'un produit informatique à s'adapter aux fluctuations du volume de données en conservant ses différentes fonctionnalités.

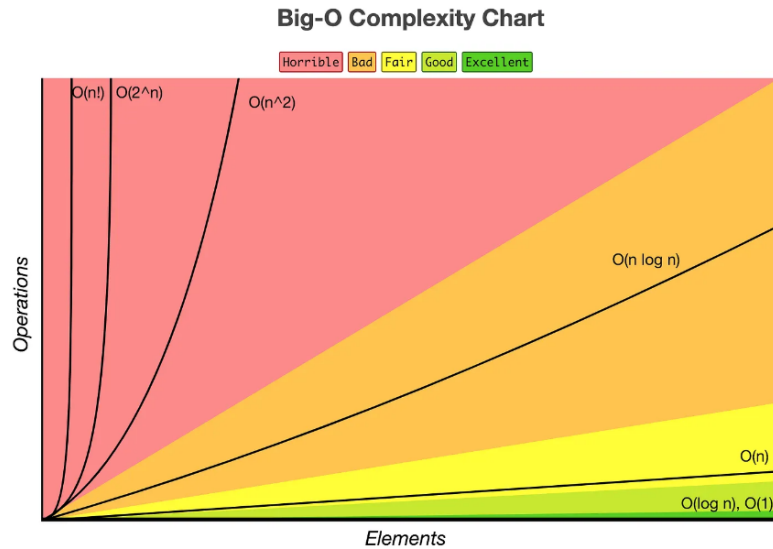


FIGURE 17.1 – Complexité d'un algorithme selon la notation Big O

La régression logistique représente un compromis idéal :

- Complexité temporelle de l'entraînement = $O(n)$.
- Complexité spatiale = $O(1)$.

Concernant l'équilibre biais-variance, le choix d'une sélection des variables par optimisation du critère AIC garantissait un ajustement "idéal" en évitant la surparamétrisation. Notre modèle s'est toutefois exposé à un risque non négligeable de sur-apprentissage du fait d'un double entraînement. Ainsi, nous avons contrebalancé l'élévation de variance en se limitant à un modèle parcimonieux en termes de nombre de prédicteurs pour garder de l'information en généralisation.

En termes de performance, nous avons recherché dans la littérature les résultats d'études similaires publiées évaluant une approche d'apprentissage supervisée pour la prédiction de la MRD, l'évaluation du risque et de la survie des patients atteints de MM. Notre travail développe de nombreux points communs avec les travaux de GUERRERO et al. [13]. Tandis que ces derniers évaluent la possibilité de prédire la MRD post-consolidation à partir des données de patients protocolaires sélectionnés, nos travaux s'accordent sur deux faits. Premièrement, le modèle le plus efficace pour prédire le statut de la MRD résultait à chaque fois de l'intégration de marqueurs cytogénétiques, de paramètres cliniques et de biomarqueurs. Deuxièmement, les performances de notre modèle (AUC des courbes ROC de 70.5% (57.9%-83.0%) et 70.2% (55.1%-85.3%) à Dijon et dans la cohorte IFM, respectivement) s'alignent certes avec celles du groupe de travail espagnol (AUC des courbes ROC de 70% (54%-83%) et 72% (67%-78%) [13], mais sont toutefois, loin d'être parfaites. Vu la grande diversité des variables utilisées dans ces deux travaux, et la globale stabilité des performances de la régression logistique, l'hypothèse paramétrique de linéarité entre la MRD et les prédicteurs mérite d'être repensée [112].

3. Enfin, nous avons évalué l'impact pronostique de la MRD prédite par notre modèle sur la survie des patients pris en charge au CHU de Dijon. Dans la cohorte de validation interne, la prédiction d'une MRD positive était associée à un *hazard ratio* de progression de la maladie à 3.1 (HR pour la SSP, 3.1 ; 95% IC, 1.3-7.6 ; *P-value*<0.014) par rapport aux patients prédits MRD indétectable.

Nous avons considéré la maladie résiduelle minimale (MRD) comme *surrogate marker* de la survie. De ce fait l'impact pronostique évalué par la MRD prédite dépend de celui développé par la MRD réelle mesurée. Les principaux scores pronostiques n'ont pas été utilisés tels quels pour modéliser le surcroît de risque de rechute. Les scores ISS, R-ISS ou encore le LP-score sont pourtant des outils indispensables pour décrire le pronostic des patients atteints de myélome multiple. Il existe au moins quatre raisons pour lesquelles nous les avons exclus de notre modélisation prédictive de la MRD et par extension de la survie :

- Violation de l'hypothèse de linéarité de la régression logistique : lorsque les variables prédictives sont déjà des scores pronostiques, cette hypothèse de linéarité est souvent violée. En effet, les scores pronostiques sont généralement transformés de manière non linéaire pour les ramener à une échelle comprise entre 0 et 1. En les intégrant directement dans le modèle de régression logistique, on risque de biaiser les résultats et d'obtenir des coefficients interprétés de manière erronée.
- Multicolinéarité : les scores pronostiques sont souvent corrélés entre eux, ce qui peut entraîner de la multicolinéarité dans le modèle. La multicolinéarité affecte la précision des estimations des coefficients et peut rendre le modèle instable et difficile à interpréter.
- Difficulté d'interprétation : l'utilisation de scores pronostiques comme variables prédictives peut compliquer l'interprétation des résultats du modèle. Il devient plus difficile de comprendre comment chaque variable prédictive influence la variable réponse, car l'effet d'un score pronostique intègre l'effet de plusieurs variables sous-jacentes.
- Problèmes de circularité : si les scores pronostiques utilisés comme variables prédictives ont été eux-mêmes calculés à l'aide de la variable réponse ou d'une variable fortement corrélée avec la variable réponse, cela peut créer une circularité dans le modèle. Cette circularité peut biaiser les résultats et rendre les interprétations erronées.

Toutefois, les variables prédictives non transformées qui constituent chacun de ces scores (ISS et R-ISS) ont pu être évaluées lors de la sélection des variables afin de ne pas perdre d'information.

LIMITES DU TRAVAIL

L'objectif primaire et secondaire de notre travail a été atteint, autorisant la formulation claire d'une réponse à notre hypothèse de travail. Cependant, comme toute recherche, cette étude présente certaines limitations méthodologiques, théoriques, liées aux données, qui méritent d'être soulignées.

La première limite majeure que nous relevons concerne le déséquilibre de classe inhérent à notre *dataset* et à la réalité médicale : les patients qui atteignent la MRD négativité à la fin de l'induction ne représentent pas la majorité des patients. Le déséquilibre de classe en apprentissage supervisé constitue une problématique prédominante et rend difficile l'interprétation d'un modèle [113]. Lorsque certaines classes sont sous-représentées, les algorithmes d'apprentissage tendent à privilégier les classes majoritaires, compromettant ainsi la précision des prédictions pour les classes minoritaires. Dans notre travail, la classe de MRD négativité représentait la classe minoritaire et la régression logistique identifiait mieux les patients avec une MRD détectable. Cela s'est traduit par une VPN (valeur prédictive négative) relativement faible alors que les F1-scores étaient globalement satisfaisants sur les deux cohortes. Avec une spécificité correcte, l'analyse de distribution des erreurs confirme que la proportion majoritaire de faux positifs a drastiquement diminué la VPN. Toutefois, malgré un déséquilibre de classe indiscutable, celui-ci a induit automatiquement et à notre avantage une sous-représentation des faux négatifs - que nous souhaitons éviter.

La deuxième limite inhérente à notre travail reposait sur l'hypothèse de linéarité que nous avons formulée. La régression logistique suppose que la relation entre les variables indépendantes et la variable dépendante est linéaire sur l'échelle des *logits*, ce qui signifie que les effets des variables indépendantes sur la probabilité *log-odds* de l'événement de sortie sont constants. La surface de décision de notre modèle était de ce fait linéaire et ne permettait pas de capturer les relations complexes pouvant exister entre la MRD et les singularités de chaque patient. Cette hypothèse de "simplification" nous a interdit l'intégration d'événements rares en raison d'un risque majeur de sur-apprentissage et une approche donc non exhaustive de l'ensemble des paramètres disponibles.

PERSPECTIVES D'UTILISATION CLINIQUE

L'impact pronostique de la MRD dans le myélome multiple [10, 11, 78] s'illustre désormais par son excellente corrélation avec la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) [70, 114], à la fois pour les patients nouvellement diagnostiqués ; éligibles ou non à la greffe ; dans de multiples contextes de chimiothérapie et d'immunothérapie différents quelle que soit la technologie utilisée [115] (cytométrie en flux multiparamétrique, séquençage de nouvelle génération). En effet, compte tenu de la solidité des preuves, le taux de MRD négative (10^{-5}) à 9 mois est devenu depuis quelques semaines un critère potentiel de jugement pour les essais thérapeutiques en substituant les marqueurs habituels de survie. Parallèlement nous disposerons dans les années à venir de données suffisantes pour valider les stratégies MRD-guidées dès la première ligne thérapeutique. Nous avons montré que le statut de la MRD pouvait être prédit en situation de vie réelle par un modèle de *machine learning* dès le diagnostic à partir de données simples et pour tous les patients. Disposer de cette information dès le premier contact avec un nouveau patient, présente l'avantage de pouvoir confirmer ou infirmer les prédictions en mesurant la MRD dès la fin de l'induction et ainsi utiliser ces données comme leviers thérapeutiques afin d'ajuster au mieux le traitement pour chaque patient.

Nous proposons ainsi une réflexion, certes peut-être un peu prématurée, mais inédite à notre connaissance sur l'intégration de la maladie résiduelle (MRD) prédite dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple.

Il est donc clairement établi à partir de données rétrospectives [93, 94] et prospectives [62] que l'obtention précoce (< 9 mois) d'une MRD négative a un impact bénéfique sur la survie des patients.

Nous avons identifié à travers ce travail que, dès le diagnostic :

- il est nécessaire de rechercher la présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque (HRCA), celles-ci réduisant grandement la probabilité d'atteindre précocement une MRD négative.
- l'administration d'un anti-CD38 est le facteur ayant le poids le plus important pour augmenter la probabilité de MRD négativité à la fin de l'induction.
- la prédiction d'une MRD détectable la fin de l'induction est associée à une augmentation significative du risque de progression de la maladie.

Si les stratégies MRD-guidées permettent d'adapter correctement la thérapeutique, ainsi une stratégie potentielle intégrant l'ensemble de ces données permet d'individualiser plusieurs cas de figure :

1. Myélomes multiples de risque standard et intermédiaire de rechute

Nous proposerions une stratégie MRD-guidée inspirée de l'essai MIDAS IFM 2020-02 :

— Absence de HRCA, et MRD prédite négative à la fin de l'induction.

Il s'agit de patients de risque standard au diagnostic. Conformément aux recommandations actuelles, un schéma d'induction "classique" avec six cycles de D-VRd, selon PERSEUS est proposé. À l'issue de l'induction, une analyse systématique et décisionnelle de la MRD est réalisée :

- a) En cas de MRD post-induction détectable : le patient bénéficie d'une intensification thérapeutique par autogreffe de CSP, d'une consolidation par Dara-VRd ainsi qu'un entretien associant un anti-CD38 et un immunomodulateur.
- b) En cas de MRD-post induction indétectable : le patient bénéficie d'un schéma "sans transplantation" avec six cycles de consolidation par Dara-VRd puis d'un entretien par lénalidomide.

— Présence de HRCA ou MRD prédite détectable à la fin de l'induction.

Pour ces patients, la présence d'HRCA ou la prédiction d'une MRD détectable confère un risque supplémentaire de rechute que l'on souhaite contrebalancer. Pour ce faire, nous proposerions de moduler la stratégie d'induction avec une quadruplette permettant d'augmenter le taux de MRD négative post-induction. À notre connaissance, sur l'ensemble des données disponibles d'essais contrôlés randomisés de phase III, l'association Isa-KRd développe les meilleurs taux de MRD négative rapportés dans la littérature. Ainsi nous proposerions un schéma d'induction avec 6 cycles d'Isa-KRd. À l'issue de l'induction, une analyse systématique et décisionnelle de la MRD est réalisée :

- a) En cas de MRD post-induction détectable : le patient bénéficie d'une intensification thérapeutique par autogreffe de CSP, d'une consolidation par Isa-KRd ainsi qu'un entretien associant un anti-CD38 et un immunomodulateur.
- b) En cas de MRD post-induction indétectable : le patient bénéficie d'un schéma "sans transplantation" avec 6 cycles de consolidation par Isa-KRd puis d'un entretien par lénalidomide.

2. Myélomes multiples à haut risque de rechute

En l'absence de données de phase III disponibles pour le moment, nous proposerions une stratégie non guidée par la MRD selon l'essai IFM 2018-04 :

— Présence de HRCA et MRD prédite détectable à la fin de l'induction

Les patients à haut risque, constituent encore un besoin médical non couvert. Il

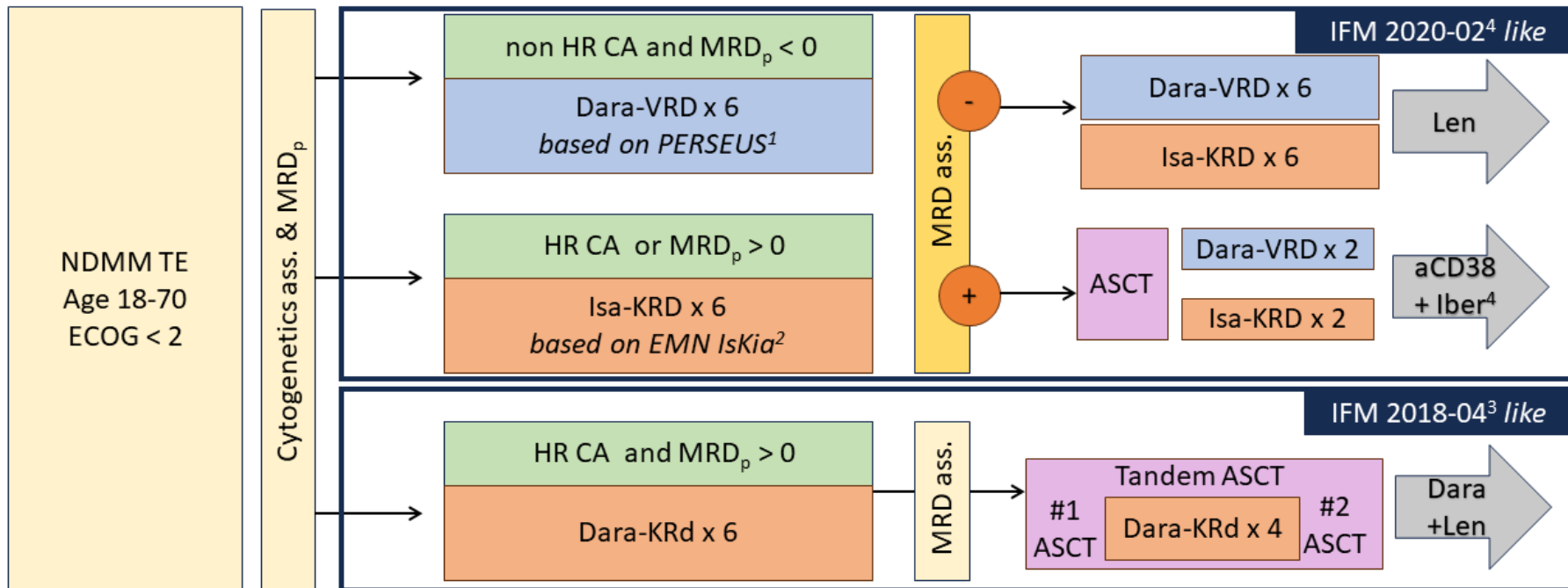
n'existe, à ce jour, aucune stratégie de référence dans ce contexte de maladie hautement résistante. Nous proposerions ainsi, sur les données communiquées par TOUZEAU et al., une stratégie associant une induction par six cycles de Dara-KRd suivie d'une double autogreffe en tandem avec une consolidation intermédiaire de quatre cycles de Dara-KRd avant un entretien prolongé par daratumumab et lenalidomide. Toutefois, ces patients doivent largement bénéficier d'essais cliniques à venir proposant l'utilisation de *T-cell engagers* comme les *BiTES* et *CAR-T-cells* dès le diagnostic afin de surpasser le caractère réfractaire.

Il s'agit encore une fois d'une réflexion, et l'ensemble des données disponibles à ce jour ne permettent pas de recommander une telle stratégie pour la prise en charge des patients, cependant nous nous accordons facilement sur le fait que chaque patient porteur d'un myélome multiple est différent, qu'un seul traitement ne pourrait convenir à tous et que l'approche personnalisée du traitement constitue le meilleur espoir pour atteindre une guérison opérationnelle.

Enfin, en tant que cliniciens, que pensons-nous de l'utilisation de méthodes d'intelligence artificielle pour guider la décision clinique ? D'autres avis seront probablement différents du nôtre, cependant, en tant que preuve de principe sur la manière dont les stratégies thérapeutiques cliniques peuvent être améliorées, ce travail établit définitivement un précédent.

§

Proposed future strategies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Eligible for Transplantation (NDMM TE)



¹Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2023.

²Gay F, Roeloffzen W, Dimopoulos MA, Rosiñol L, van der Klift M, Mina R, et al. Results of the Phase III Randomized Iskia Trial: Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone Vs Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone As Pre-Transplant Induction and Post-Transplant Consolidation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. Blood 2023;142:4-4.

³Touzeau C, Perrot A, Hulin C, Manier S, Macro M, Caillot D, et al. Daratumumab carfilzomib lenalidomide and dexamethasone as induction therapy in high-risk, transplant-eligible patients with newly diagnosed myeloma: Results of the phase 2 study IFM 2018-04. JCO 2022;40:8002-8002

⁴IFM, « Minimal Residual Disease Adapted Strategy : Frontline Therapy for Patients Eligible for Auto-logous Stem Cell Transplantation Less Than 66 Years ; a Prospective Study », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT04934475, fév. 2023, submitted : May 11, 2021

FIGURE 19.1 – Proposition d’une stratégie de traitement intégrant la prédiction de MRD

CINQUIÈME PARTIE:


CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR M. SLEIMAN EMMANUEL

CONCLUSIONS

Le pronostic du myélome multiple (MM) s'est considérablement transformé ces dernières années grâce à une innovation thérapeutique sans précédent bâtie sur l'évaluation précise de la réponse thérapeutique (MRD) et l'individualisation du pronostic de chaque patient. Malgré 19 médicaments autorisés en 20 ans et un allongement considérable des durées de survie, il s'agit toujours d'une maladie chronique pour laquelle les guérisons restent exceptionnelles. L'onco-hématologie moderne adresse désormais des enjeux toujours plus ambitieux (stratégies de médecine personnalisée) en s'armant d'outils puissants (Machine Learning...) pour relever le défi de la guérison opérationnelle des hémopathies. Ce travail a développé, les performances prédictives et l'impact pronostique d'un modèle de Machine Learning capable de prédire le statut de la maladie résiduelle minimale (MRD) à la fin de l'induction pour les patients pris en charge pour un myélome multiple en première ligne et éligibles à l'autogreffe. Il devient désormais possible, en intégrant les caractéristiques de chaque patient d'appréhender une rémission profonde et d'anticiper l'attitude thérapeutique. L'ensemble de ces résultats soutiennent le développement de modèles d'intelligence artificielle (IA) pour améliorer les stratégies de traitement et espérer à l'avenir guérir le myélome multiple.

Le Président du jury,



Pr. M. MAYNADIE

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 23 Mai 2024

Le Doyen



Pr. M. MAYNADIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. V. RAJKUMAR et al., « International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma », eng, *The Lancet. Oncology*, t. 15, n° 12, e538-548, nov. 2014, ISSN : 1474-5488. DOI : 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [2] T. CAZAUBIEL, O. MULAS, L. MONTES, A. SCHAVGOULIDZE, H. AVET-LOISEAU, J. CORRE et A. PERROT, « Risk and Response-Adapted Treatment in Multiple Myeloma », eng, *Cancers*, t. 12, n° 12, p. 3497, nov. 2020, ISSN : 2072-6694. DOI : 10.3390/cancers12123497.
- [3] A. PALUMBO et al., « Revised International Staging System for Multiple Myeloma : A Report From International Myeloma Working Group », eng, *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, t. 33, n° 26, p. 2863-2869, sept. 2015, ISSN : 1527-7755. DOI : 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [4] A. PERROT, E. TOURNAY, L. VOILLAT et AVET-LOISEAU, HERVÉ, « Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma », *Journal of Clinical Oncology*, t. 37, n° 19, p. 1657-1665, juill. 2019, ISSN : 0732-183X. DOI : 10.1200/JCO.18.00776. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804890/> (visité le 14/08/2023).
- [5] A. SCHAVGOULIDZE et al., « Heterogeneity in long-term outcomes for patients with Revised International Staging System stage II, newly diagnosed multiple myeloma », en, *Haematologica*, t. 108, n° 5, p. 1374-1384, 2023, Number : 5, ISSN : 1592-8721. DOI : 10.3324/haematol.2021.280566. adresse : <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.280566> (visité le 15/12/2023).
- [6] J. CORRE et al., « Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cytogenetic risk », en, *Haematologica*, t. 105, n° 9, e480-e483, juin 2020, Number : 9, ISSN : 1592-8721. DOI : 10.3324/haematol.2019.236588. adresse : <https://haematologica.org/article/view/9866> (visité le 15/08/2023).
- [7] L. J. COSTA et al., « Outcomes of MRD-Adapted Treatment Modulation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) and Autologous Transplantation : Extended Follow up of the Master Trial », *Blood*, t. 140, n° Supplement 1, p. 7275-7277, nov. 2022, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2022-156730. adresse : <https://doi.org/10.1182/blood-2022-156730> (visité le 15/08/2023).
- [8] IFM, « MInimal Residual Disease Adapted Strategy : Frontline Therapy for Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation Less Than 66 Years ; a Prospective Study », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/clinicaltrials.gov/study/NCT04934475), Clinical trial registration NCT04934475, fév. 2023, submitted : May 11, 2021. adresse : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04934475> (visité le 12/08/2023).
- [9] K. C. ANDERSON et al., « Minimal Residual Disease in Myeloma : Application for Clinical Care and New Drug Registration », *Clinical Cancer Research*, t. 27, n° 19, p. 5195-5212, oct. 2021, ISSN : 1078-0432. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-21-1059. adresse : <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1059> (visité le 17/08/2023).
- [10] N. C. MUNSHI et al., « A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma », *Blood Advances*, t. 4, n° 23, p. 5988-5999, déc. 2020, ISSN : 2473-9529. DOI : 10.1182/bloodadvances.2020002827. adresse : <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827> (visité le 17/08/2023).
- [11] A. PERROT et al., « Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma », eng, *Blood*, t. 132, n° 23, p. 2456-2464, déc. 2018, ISSN : 1528-0020. DOI : 10.1182/blood-2018-06-858613.
- [12] M. BAUMELOU et al., « Early achievement of measurable residual disease negativity in the treatment of multiple myeloma as predictor of outcome », en, *British Journal of Haematology*, t. 197, n° 6, e82-e85, 2022, _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bjh.18103>, ISSN : 1365-2141. DOI : 10.1111/bjh.18103. adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.18103> (visité le 17/08/2023).
- [13] C. GUERRERO et al., « A Machine Learning Model Based on Tumor and Immune Biomarkers to Predict Undetectable MRD and Survival Outcomes in Multiple Myeloma », *Clinical Cancer Research*, t. 28, n° 12, p. 2598-2609, juin 2022, ISSN : 1078-0432. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-21-3430. adresse : <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3430> (visité le 31/07/2023).

- [14] A. PALUMBO et K. ANDERSON, « Multiple Myeloma », *New England Journal of Medicine*, t. 364, n° 11, p. 1046-1060, mars 2011, Publisher : Massachusetts Medical Society _eprint : <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>, ISSN : 0028-4793. DOI : 10.1056/NEJMra1011442. adresse : <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442> (visité le 24/08/2023).
- [15] M. O'RIORDAN et R. GROSSCHEDL, « Coordinate Regulation of B Cell Differentiation by the Transcription Factors EBF and E2A », English, *Immunity*, t. 11, n° 1, p. 21-31, juill. 1999, Publisher : Elsevier, ISSN : 1074-7613. DOI : 10.1016/S1074-7613(00)80078-3. adresse : [https://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613\(00\)80078-3](https://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613(00)80078-3) (visité le 24/08/2023).
- [16] F. ALT, « From Gene Amplification to V(D)J Recombination and Back : a Personal Account of My Early Years in B Cell Biology », *European journal of immunology*, t. 37, n° Suppl 1, S138-S147, nov. 2007, ISSN : 0014-2980. DOI : 10.1002/eji.200737848. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2572819/> (visité le 24/08/2023).
- [17] S. K. GUPTA, D. S. VISWANATHA et K. P. PATEL, « Evaluation of Somatic Hypermutation Status in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Era of Next Generation Sequencing », *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, t. 8, 2020, ISSN : 2296-634X. adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00357> (visité le 24/08/2023).
- [18] S. L. NUTT, P. D. HODGKIN, D. M. TARLINTON et L. M. CORCORAN, « The generation of antibody-secreting plasma cells », en, *Nature Reviews Immunology*, t. 15, n° 3, p. 160-171, mars 2015, Number : 3 Publisher : Nature Publishing Group, ISSN : 1474-1741. DOI : 10.1038/nri3795. adresse : <https://www.nature.com/articles/nri3795> (visité le 24/08/2023).
- [19] J.-B. ALBERGE, « Étude des mécanismes de l'initiation et de la progression du myélome multiple par transcriptomique en cellule-unique et cartographie de l'hydroxyméthylome », Thèse de doctorat, Nantes, fév. 2021. adresse : <https://www.theses.fr/2021NANT1006> (visité le 14/02/2024).
- [20] O. LANDGREN et al., « Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma : a prospective study », eng, *Blood*, t. 113, n° 22, p. 5412-5417, mai 2009, ISSN : 1528-0020. DOI : 10.1182/blood-2008-12-194241.
- [21] S. KUMAR, D. R. LARSON, A. DISPENZIERI, T. M. THERNEAU, D. L. MURRAY, P. LEIF BERGSAGEL, R. A. KYLE et S. VINCENT RAJKUMAR, « Polyclonal serum free light chain elevation is associated with increased risk of monoclonal gammopathies », eng, *Blood Cancer Journal*, t. 9, n° 6, p. 49, mai 2019, ISSN : 2044-5385. DOI : 10.1038/s41408-019-0210-z.
- [22] O. ZAVIDIJ et al., « Single-cell RNA sequencing reveals compromised immune microenvironment in precursor stages of multiple myeloma », eng, *Nature Cancer*, t. 1, n° 5, p. 493-506, mai 2020, ISSN : 2662-1347. DOI : 10.1038/s43018-020-0053-3.
- [23] ZANDECKI, M, LA, J L et FACON, T, « Multiple Myeloma : Almost All Patients Are Cytogenetically Abnormal », en, *British Journal of Haematology*, t. 94, n° 2, p. 217-227, 1996, _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-2939.x>, ISSN : 1365-2141. DOI : 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-2939.x. adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-2939.x> (visité le 17/12/2023).
- [24] R. FONSECA et al., « Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma : A Workshop Report », *Cancer Research*, t. 64, n° 4, p. 1546-1558, fév. 2004, ISSN : 0008-5472. DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-03-2876. adresse : <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2876> (visité le 11/12/2023).
- [25] P. L. BERGSAGEL et W. M. KUEHL, « Molecular Pathogenesis and a Consequent Classification of Multiple Myeloma », en, *Journal of Clinical Oncology*, t. 23, n° 26, p. 6333-6338, sept. 2005, ISSN : 0732-183X, 1527-7755. DOI : 10.1200/JCO.2005.05.021. adresse : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.05.021> (visité le 18/02/2024).
- [26] B. G. BARWICK, V. A. GUPTA, P. M. VERTINO et L. H. BOISE, « Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma », eng, *Frontiers in Immunology*, t. 10, p. 1121, 2019, ISSN : 1664-3224. DOI : 10.3389/fimmu.2019.01121.
- [27] J. E. WIEDMEIER-NUTOR et P. L. BERGSAGEL, « Review of Multiple Myeloma Genetics including Effects on Prognosis, Response to Treatment, and Diagnostic Workup », *Life*, t. 12, n° 6, p. 812, mai 2022, ISSN : 2075-1729. DOI : 10.3390/life12060812. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9225019/> (visité le 04/04/2024).
- [28] B. A. WALKER, C. P. WARDELL, D. C. JOHNSON, M. F. KAISER, D. B. BEGUM, N. B. DAHIR, F. M. ROSS, F. E. DAVIES, D. GONZALEZ et G. J. MORGAN, « Characterization of IGH locus breakpoints in multiple myeloma indicates a subset of translocations appear to occur in pregerminal center B cells », *Blood*, t. 121, n° 17, p. 3413-3419, avr. 2013, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2012-12-471888. adresse : <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-471888> (visité le 06/12/2023).

- [29] M.-L. CHRETIEN et al., « Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis : which trisomies really matter? », eng, *Blood*, t. 126, n° 25, p. 2713-2719, déc. 2015, issn : 1528-0020. doi : 10.1182/blood-2015-06-650242.
- [30] H. AVET-LOISEAU et al., « Use of bortezomib to overcome the poor prognosis of t(4;14), but not del(17p), in young patients with newly diagnosed multiple myeloma. », *Journal of Clinical Oncology*, t. 28, n° 15_suppl, p. 8113-8113, mai 2010, Publisher : Wolters Kluwer, issn : 0732-183X. doi : 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.8113. adresse : https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.8113 (visité le 27/05/2024).
- [31] N. STONG, M. ORTIZ-ESTÉVEZ, F. TOWFIC, M. SAMUR, A. AGARWAL, J. CORRE, E. FLYNT, N. MUNSHI, H. AVET-LOISEAU et A. THAKURTA, « The location of the t(4;14) translocation breakpoint within the NSD2 gene identifies a subset of patients with high-risk NDMM », eng, *Blood*, t. 141, n° 13, p. 1574-1583, mars 2023, issn : 1528-0020. doi : 10.1182/blood.2022016212.
- [32] N. ONODERA, N. R. McCABE et C. M. RUBIN, « Formation of a Hyperdiploid Karyotype in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia », *Blood*, t. 80, n° 1, p. 203-208, juill. 1992, issn : 0006-4971. doi : 10.1182/blood.V80.1.203.203. adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120706737> (visité le 18/02/2024).
- [33] M. BUSTOROS et al., « Genomic Profiling of Smoldering Multiple Myeloma Identifies Patients at a High Risk of Disease Progression », EN, *Journal of Clinical Oncology*, mai 2020, Publisher : American Society of Clinical Oncology. doi : 10.1200/JCO.20.00437. adresse : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00437> (visité le 18/02/2024).
- [34] P. L. BERGSAGEL et W. M. KUEHL, « Chromosome translocations in multiple myeloma », en, *Oncogene*, t. 20, n° 40, p. 5611-5622, sept. 2001, Publisher : Nature Publishing Group, issn : 1476-5594. doi : 10.1038/sj.onc.1204641. adresse : <https://www.nature.com/articles/1204641> (visité le 04/04/2024).
- [35] N. W. C. J. van de DONK, C. PAWLYN et K. L. YONG, « Multiple myeloma », *The Lancet*, t. 397, n° 10272, p. 410-427, jan. 2021, issn : 0140-6736. doi : 10.1016/S0140-6736(21)00135-5. adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621001355> (visité le 04/04/2024).
- [36] H. AVET-LOISEAU et al., « Prognostic Significance of Copy-Number Alterations in Multiple Myeloma », EN, *Journal of Clinical Oncology*, août 2009, Publisher : American Society of Clinical Oncology. doi : 10.1200/JCO.2008.20.6136. adresse : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.20.6136> (visité le 04/04/2024).
- [37] T. M. SCHMIDT, R. FONSECA et S. Z. USMANI, « Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma », en, *Blood Cancer Journal*, t. 11, n° 4, p. 1-11, avr. 2021, Publisher : Nature Publishing Group, issn : 2044-5385. doi : 10.1038/s41408-021-00474-8. adresse : <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00474-8> (visité le 04/04/2024).
- [38] N. WEINHOLD et al., « Chromosome 1q21 abnormalities refine outcome prediction in patients with multiple myeloma - a meta-analysis of 2,596 trial patients », en, *Haematologica*, t. 106, n° 10, p. 2754-2758, juin 2021, Number : 10, issn : 1592-8721. doi : 10.3324/haematol.2021.278888. adresse : <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.278888> (visité le 04/04/2024).
- [39] M. D'AGOSTINO et al., « Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma : A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project », EN, *Journal of Clinical Oncology*, mai 2022, Publisher : Wolters Kluwer Health. doi : 10.1200/JCO.21.02614. adresse : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02614> (visité le 04/04/2024).
- [40] B. HEBRAUD et al., « Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma : the IFM experience on 1195 patients », eng, *Leukemia*, t. 28, n° 3, p. 675-679, mars 2014, issn : 1476-5551. doi : 10.1038/Leu.2013.225.
- [41] A. SCHAVGOULIDZE et al., « Biallelic deletion of 1p32 defines ultra-high-risk myeloma, but monoallelic del(1p32) remains a strong prognostic factor », eng, *Blood*, t. 141, n° 11, p. 1308-1315, mars 2023, issn : 1528-0020. doi : 10.1182/blood.2022017863.
- [42] H. AVET-LOISEAU et al., « Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma : the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome », eng, *Blood*, t. 109, n° 8, p. 3489-3495, avr. 2007, issn : 0006-4971. doi : 10.1182/blood-2006-08-040410.
- [43] A. THAKURTA et al., « High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma », eng, *Blood*, t. 133, n° 11, p. 1217-1221, mars 2019, issn : 1528-0020. doi : 10.1182/blood-2018-10-880831.
- [44] S. MANIER, K. Z. SALEM, J. PARK, D. A. LANDAU, G. GETZ et I. M. GHOBRIAL, « Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications », eng, *Nature Reviews. Clinical Oncology*, t. 14, n° 2, p. 100-113, fév. 2017, issn : 1759-4782. doi : 10.1038/nrclinonc.2016.122.

- [45] B. A. WALKER et al., « Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma », *Blood*, t. 132, n° 6, p. 587-597, août 2018, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2018-03-840132. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097138/> (visité le 14/02/2024).
- [46] N. BOLLI et al., « Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma », en, *Nature Communications*, t. 9, n° 1, p. 3363, août 2018, Publisher : Nature Publishing Group, ISSN : 2041-1723. DOI : 10.1038/s41467-018-05058-y. adresse : <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05058-y> (visité le 04/04/2024).
- [47] M. PERTESI, M. WENT, M. HANSSON, K. HEMMINKI, R. S. HOULSTON et B. NILSSON, « Genetic predisposition for multiple myeloma », eng, *Leukemia*, t. 34, n° 3, p. 697-708, mars 2020, ISSN : 1476-5551. DOI : 10.1038/s41375-019-0703-6.
- [48] N. BOLLI et al., « Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma », eng, *Nature Communications*, t. 5, p. 2997, 2014, ISSN : 2041-1723. DOI : 10.1038/ncomms3997.
- [49] J. G. LOHR et al., « Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma : implications for targeted therapy », eng, *Cancer Cell*, t. 25, n° 1, p. 91-101, jan. 2014, ISSN : 1878-3686. DOI : 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
- [50] R. L. SIEGEL, K. D. MILLER, H. E. FUCHS et A. JEMAL, « Cancer statistics, 2022 », eng, *CA : a cancer journal for clinicians*, t. 72, n° 1, p. 7-33, jan. 2022, ISSN : 1542-4863. DOI : 10.3322/caac.21708.
- [51] J. FERLAY, M. COLOMBET, I. SOERJOMATARAM, T. DYBA, G. RANDI, M. BETTIO, A. GAVIN, O. VISSER et F. BRAY, « Cancer incidence and mortality patterns in Europe : Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 », English, *European Journal of Cancer*, t. 103, p. 356-387, nov. 2018, Publisher : Elsevier, ISSN : 0959-8049, 1879-0852. DOI : 10.1016/j.ejca.2018.07.005. adresse : [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(18\)30955-9/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)30955-9/fulltext) (visité le 17/08/2023).
- [52] LE GUYADER, PEYROU S et DEFOSSEZ G, « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. », fr, *Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France*, 169 p, 2019.
- [53] A. J. WAXMAN, P. J. MINK, S. S. DEVESEA, W. F. ANDERSON, B. M. WEISS, S. Y. KRISTINSSON, K. A. MCGLYNN et O. LANDGREN, « Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma : a population-based study », *Blood*, t. 116, n° 25, p. 5501-5506, déc. 2010, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2010-07-298760. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031400/> (visité le 17/08/2023).
- [54] A. PALUMBO et al., « Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability : a report of the European Myeloma Network (EMN) », *Blood*, t. 118, n° 17, p. 4519-4529, oct. 2011, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2011-06-358812. adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120409620> (visité le 17/08/2023).
- [55] LAPÔTRE-LEDOUX B, REMONTET L, UHRY Z, DANTONY E, GROSCLAUDE P et MOLINIÉ F, « Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 », *Bull Épidémiol Hebd*. 2023, (12-13) :188-204. Déc. 2022.
- [56] M. ATTAL et al., « Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma », *New England Journal of Medicine*, t. 376, n° 14, p. 1311-1320, avr. 2017, Publisher : Massachusetts Medical Society _eprint : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>, ISSN : 0028-4793. DOI : 10.1056/NEJMoa1611750. adresse : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750> (visité le 15/12/2023).
- [57] M. CAVO et al., « Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study », *The Lancet Haematology*, t. 7, n° 6, e456-e468, juin 2020, ISSN : 2352-3026. DOI : 10.1016/S2352-3026(20)30099-5. adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352302620300995> (visité le 15/12/2023).
- [58] PARAMESWARAN HARI et al., « Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). », *Journal of Clinical Oncology*, t. 38, n° 15_suppl, p. 8506-8506, mai 2020, Publisher : Wolters Kluwer, ISSN : 0732-183X. DOI : 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8506. adresse : https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8506 (visité le 13/04/2024).
- [59] C. TOUZEAU et al., « Daratumumab Carfilzomib Lenalidomide and Dexamethasone with tandem transplant in high-risk newly diagnosed myeloma », eng, *Blood*, blood.2023023597, fév. 2024, ISSN : 1528-0020. DOI : 10.1182/blood.2023023597.

- [60] M. A. DIMOPOULOS et al., « Multiple myeloma : EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† », English, *Annals of Oncology*, t. 32, n° 3, p. 309-322, mars 2021, Publisher : Elsevier, ISSN : 0923-7534, 1569-8041. DOI : 10.1016/j.annonc.2020.11.014. adresse : [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext) (visité le 07/04/2024).
- [61] P. M. VOORHEES et al., « Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma : the GRIFFIN trial », eng, *Blood*, t. 136, n° 8, p. 936-945, août 2020, ISSN : 1528-0020. DOI : 10.1182/blood.2020005288.
- [62] P. MOREAU et al., « Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA) : a randomised, open-label, phase 3 study », English, *The Lancet*, t. 394, n° 10192, p. 29-38, juill. 2019, Publisher : Elsevier, ISSN : 0140-6736, 1474-547X. DOI : 10.1016/S0140-6736(19)31240-1. adresse : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31240-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31240-1/abstract) (visité le 11/09/2023).
- [63] P. SONNEVELD et al., « Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma », *New England Journal of Medicine*, t. 0, n° 0, null, déc. 2023, Publisher : Massachusetts Medical Society _eprint : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054>, ISSN : 0028-4793. DOI : 10.1056/NEJMoa2312054. adresse : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054> (visité le 21/01/2024).
- [64] P. M. VOORHEES et al., « Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN) : final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial », eng, *The Lancet. Haematology*, t. 10, n° 10, e825-e837, oct. 2023, ISSN : 2352-3026. DOI : 10.1016/S2352-3026(23)00217-X.
- [65] F. MAURA et al., « Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma », *Journal of Clinical Oncology*, t. 42, n° 11, p. 1229-1240, avr. 2024, Publisher : Wolters Kluwer, ISSN : 0732-183X. DOI : 10.1200/JCO.23.01277. adresse : <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01277> (visité le 01/05/2024).
- [66] S. KUMAR et al., « International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma », English, *The Lancet Oncology*, t. 17, n° 8, e328-e346, août 2016, Publisher : Elsevier, ISSN : 1470-2045, 1474-5488. DOI : 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. adresse : [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30206-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30206-6/fulltext) (visité le 11/09/2023).
- [67] I. GOICOECHEA et al., « Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma », *Blood*, t. 137, n° 1, p. 49-60, jan. 2021, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood.2020006731. adresse : <https://doi.org/10.1182/blood.2020006731> (visité le 11/09/2023).
- [68] S. FERREIRO et al., « Long-term results of the GIMEMA VEL-03-096 trial in MM patients receiving VTD consolidation after ASCT : MRD kinetics' impact on survival », eng, *Leukemia*, t. 29, n° 3, p. 689-695, mars 2015, ISSN : 1476-5551. DOI : 10.1038/leu.2014.219.
- [69] J. SAN-MIGUEL et al., « Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE », *Blood*, t. 139, n° 4, p. 492-501, jan. 2022, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood.2020010439. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8796656/> (visité le 11/09/2023).
- [70] H. AVET-LOISEAU, H. LUDWIG, O. LANDGREN, B. PAIVA, C. MORRIS, H. YANG, K. ZHOU, S. RO et M.-V. MATEOS, « Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies : A Meta-analysis », *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, t. 20, n° 1, e30-e37, jan. 2020, ISSN : 2152-2650. DOI : 10.1016/j.clml.2019.09.622. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444731/> (visité le 05/11/2023).
- [71] C. BUCK et al., « The Impact of Continuous Lenalidomide Maintenance Treatment on People Living with Multiple Myeloma - a Single-Centre Qualitative Service Evaluation », *Blood*, t. 142, n° Supplement 1, p. 6640, nov. 2023, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2023-184914. adresse : <https://doi.org/10.1182/blood-2023-184914> (visité le 01/05/2024).
- [72] MCCARTHY PHILIP L. et al., « Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma », *New England Journal of Medicine*, t. 366, n° 19, p. 1770-1781, 2012, Publisher : Massachusetts Medical Society _eprint : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1114083>. DOI : 10.1056/NEJMoa1114083. adresse : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1114083> (visité le 01/05/2024).
- [73] J. R. JONES et al., « Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial », eng, *EClinicalMedicine*, t. 62, p. 102099, août 2023, ISSN : 2589-5370. DOI : 10.1016/j.eclinm.2023.102099.

- [74] M. MARCHETTI, R. P. GALE et G. BAROSI, « COST-EFFECTIVENESS OF POST-AUTOTRANSPLANT LENALIDOMIDE IN PERSONS WITH MULTIPLE MYELOMA. », en, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, t. 13, n° 1, e2021034-e2021034, avr. 2021, Number : 1, ISSN : 2035-3006. DOI : 10.4084/MJHID.2021.034. adresse : <https://www.mjhid.org> (visité le 01/05/2024).
- [75] N. SHAH, S. PATEL, H. PEI, M. QI, M. KREVVATA, T. S. LIN et V. KHARE, « Subcutaneous daratumumab (DARA SC) plus lenalidomide versus lenalidomide alone as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are minimal residual disease (MRD) positive after frontline autologous stem cell transplant (ASCT) : The phase 3 AURIGA study. », *Journal of Clinical Oncology*, t. 39, n° 15_suppl, TPS8054-TPS8054, mai 2021, Publisher : Wolters Kluwer, ISSN : 0732-183X. DOI : 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS8054. adresse : https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS8054 (visité le 04/05/2024).
- [76] M. FAHAM, J. ZHENG, M. MOORHEAD, V. E. H. CARLTON, P. STOW, E. COUSTAN-SMITH, C.-H. PUI et D. CAMPANA, « Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia », *Blood*, t. 120, n° 26, p. 5173-5180, déc. 2012, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2012-07-444042. adresse : <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444042> (visité le 02/09/2023).
- [77] H. AVET-LOISEAU et al., « Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) By Next Generation Sequencing (NGS) Is Highly Predictive of Progression Free Survival in the IFM/DFCI 2009 Trial », *Blood*, t. 126, n° 23, p. 191, déc. 2015, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood.V126.23.191.191. adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118471704> (visité le 04/10/2023).
- [78] J. MARTINEZ-LOPEZ et al., « Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma », *Blood*, t. 123, n° 20, p. 3073-3079, mai 2014, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2014-01-550020. adresse : <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550020> (visité le 04/10/2023).
- [79] M. STETLER-STEVENSON, B. PAIVA, L. STOOLMAN, P. LIN, J. L. JORGENSEN, A. ORFAO, J. VAN DONGEN et A. C. RAWSTRON, « Consensus Guidelines for Myeloma Minimal Residual Disease Sample Staining and Data Acquisition », *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, t. 90, n° 1, p. 26-30, jan. 2016, ISSN : 1552-4949. DOI : 10.1002/cyto.b.21249. adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511978/> (visité le 09/04/2023).
- [80] S. J. RUSSELL, P. NORVIG et E. DAVIS, *Artificial intelligence : a modern approach* (Prentice Hall series in artificial intelligence), 3rd ed. Upper Saddle River, NJ : Prentice Hall, 2010, ISBN : 978-0-13-604259-4 978-0-13-207148-2.
- [81] C.-A. AZENCOTT, *Introduction au Machine Learning*, Français. Malakoff : Dunod, sept. 2018, ISBN : 978-2-10-078080-8.
- [82] F. BENUREAU, « Self Exploration of Sensorimotor Spaces in Robots. », These de doctorat, Bordeaux, mai 2015. adresse : <https://www.theses.fr/2015B0RD0072> (visité le 24/08/2023).
- [83] W. YAN, H. SHI, T. HE, J. CHEN, C. WANG, A. LIAO, W. YANG et H. WANG, « Employment of Artificial Intelligence Based on Routine Laboratory Results for the Early Diagnosis of Multiple Myeloma », eng, *Frontiers in Oncology*, t. 11, p. 608 191, 2021, ISSN : 2234-943X. DOI : 10.3389/fonc.2021.608191.
- [84] R. CHANDRADEVAN, A. A. ALJUDI, B. R. DRUMHELLER, N. KUNANANTHASEELAN, M. AMGAD, D. A. GUTMAN, L. A. D. COOPER et D. L. JAYE, « Machine-based detection and classification for bone marrow aspirate differential counts : initial development focusing on nonneoplastic cells », eng, *Laboratory Investigation ; a Journal of Technical Methods and Pathology*, t. 100, n° 1, p. 98-109, jan. 2020, ISSN : 1530-0307. DOI : 10.1038/s41374-019-0325-7.
- [85] C. MESGUICH, E. HINDIE, B. D. de SENNEVILLE, G. TLILI, J.-B. PINAQUY, G. MARIT et O. SAUT, « Improved 18-FDG PET/CT diagnosis of multiple myeloma diffuse disease by radiomics analysis », en-US, *Nuclear Medicine Communications*, t. 42, n° 10, p. 1135, oct. 2021, ISSN : 0143-3636. DOI : 10.1097/MNM.0000000000001437. adresse : https://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/abstract/2021/10000/improved_18_fdg_pet_ct_diagnosis_of_multiple.10.aspx (visité le 13/04/2024).
- [86] K. KOUROU, K. P. EXARCHOS, C. PAPALOUKAS, P. SAKALOGLOU, T. EXARCHOS et D. I. FOTIADIS, « Applied machine learning in cancer research : A systematic review for patient diagnosis, classification and prognosis », *Computational and Structural Biotechnology Journal*, t. 19, p. 5546-5555, 2021, ISSN : 2001-0370. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.006>. adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037021004281>.
- [87] A. FARSWAN, A. GUPTA, R. GUPTA, S. HAZRA, S. KHAN, L. KUMAR et A. SHARMA, « AI-supported modified risk staging for multiple myeloma cancer useful in real-world scenario », eng, *Translational Oncology*, t. 14, n° 9, p. 101 157, sept. 2021, ISSN : 1936-5233. DOI : 10.1016/j.tranon.2021.101157.

- [88] A. MOSQUERA ORGUEIRA et al., « Survival prediction and treatment optimization of multiple myeloma patients using machine-learning models based on clinical and gene expression data », en, *Leukemia*, t. 35, n° 10, p. 2924-2935, oct. 2021, Publisher : Nature Publishing Group, issn : 1476-5551. doi : 10.1038/s41375-021-01286-2. adresse : <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01286-2> (visité le 04/05/2024).
- [89] F. S. DEZEM et al., « A machine learning one-class logistic regression model to predict stemness for single cell transcriptomics and spatial omics », *BMC Genomics*, t. 24, n° 1, p. 717, nov. 2023, issn : 1471-2164. doi : 10.1186/s12864-023-09722-6. adresse : <https://doi.org/10.1186/s12864-023-09722-6> (visité le 04/05/2024).
- [90] K. GÖDEL, « Über formal unentscheidbare Sätze der Principia Mathematica und verwandter Systeme I », de, *Monatshefte für Mathematik und Physik*, t. 38, n° 1, p. 173-198, déc. 1931, issn : 1436-5081. doi : 10.1007/BF01700692. adresse : <https://doi.org/10.1007/BF01700692> (visité le 10/05/2024).
- [91] S. BEN-DAVID, P. HRUBEŠ, S. MORAN, A. SHPILKA et A. YEHUDAYOFF, « Learnability can be undecidable », en, *Nature Machine Intelligence*, t. 1, n° 1, p. 44-48, jan. 2019, Publisher : Nature Publishing Group, issn : 2522-5839. doi : 10.1038/s42256-018-0002-3. adresse : <https://www.nature.com/articles/s42256-018-0002-3> (visité le 10/05/2024).
- [92] L. J. COSTA, « MRD-Guided Sequential Therapy For Deep Response in Newly Diagnosed Multiple Myeloma - MASTER-2 Trial », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/clinical-trial-registration/NCT05231629), Clinical trial registration NCT05231629, déc. 2023, submitted : January 29, 2022. adresse : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05231629> (visité le 01/01/2023).
- [93] M. D'AGOSTINO et al., « Predictors of Unsustained Minimal Residual Disease Negativity in Multiple Myeloma (MM) Patients », *Blood*, blood.2023022080, déc. 2023, issn : 0006-4971. doi : 10.1182/blood.2023022080. adresse : <https://doi.org/10.1182/blood.2023022080> (visité le 19/12/2023).
- [94] C. GUERRERO et al., « Predictors of unsustained measurable residual disease negativity in transplant-eligible multiple myeloma patients », eng, *Blood*, blood.2023022083, déc. 2023, issn : 1528-0020. doi : 10.1182/blood.2023022083.
- [95] P. MOREAU et al., « Multiple myeloma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† », English, *Annals of Oncology*, t. 28, p. iv52-iv61, juill. 2017, Publisher : Elsevier, issn : 0923-7534, 1569-8041. doi : 10.1093/annonc/mdx096. adresse : [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42145-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42145-5/fulltext) (visité le 07/04/2024).
- [96] M. ROUSSEL et al., « Up-front carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with transplant for patients with multiple myeloma : the IFM KRd final results », *Blood*, t. 138, n° 2, p. 113-121, juill. 2021, issn : 0006-4971. doi : 10.1182/blood.2021010744. adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121007965> (visité le 07/04/2024).
- [97] J. FLORES-MONTERO et al., « Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma », eng, *Leukemia*, t. 31, n° 10, p. 2094-2103, oct. 2017, issn : 1476-5551. doi : 10.1038/leu.2017.29.
- [98] KUHN et MAX, « Building Predictive Models in R Using the caret Package », *Journal of Statistical Software*, t. 28, n° 5, p. 1-26, 2008. doi : 10.18637/jss.v028.i05. adresse : <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v028i05>.
- [99] X. ROBIN, N. TURCK, A. HAINARD, N. TIBERTI, F. LISACEK, J.-C. SANCHEZ et M. MÜLLER, « pROC : an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves », *BMC Bioinformatics*, t. 12, p. 77, 2011.
- [100] J. BERKSON, « Application of the Logistic Function to Bio-Assay », *Journal of the American Statistical Association*, t. 39, n° 227, p. 357-365, 1944, Publisher : [American Statistical Association, Taylor & Francis, Ltd.], issn : 0162-1459. doi : 10.2307/2280041. adresse : <https://www.jstor.org/stable/2280041> (visité le 21/01/2024).
- [101] A. BODIN et F. RECHER, *Deepmath - Mathématiques (simples) des réseaux de neurones (pas trop compliqués) : Algorithmes et mathématiques*, Français. Independently published, jan. 2021, isbn : 9798692672872.
- [102] *Speech and Language Processing*. adresse : <https://web.stanford.edu/~jurafsky/slp3/> (visité le 16/08/2023).
- [103] T. HASTIE, R. TIBSHIRANI et J. FRIEDMAN, *The Elements of Statistical Learning* (Springer Series in Statistics). New York, NY, USA : Springer New York Inc., 2001.
- [104] R. RAKOTOMALALA, « Pratique de la Régression Logistique », fr,

- [105] T. SAITO et M. REHMSMEIER, « The Precision-Recall Plot Is More Informative than the ROC Plot When Evaluating Binary Classifiers on Imbalanced Datasets », en, *PLOS ONE*, t. 10, n° 3, e0118432, mars 2015, Publisher : Public Library of Science, ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0118432. adresse : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118432> (visité le 22/10/2023).
- [106] J. R. LANDIS et G. G. KOCH, « The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data », *Biometrics*, t. 33, n° 1, p. 159-174, 1977, Publisher : [Wiley, International Biometric Society], ISSN : 0006-341X. DOI : 10.2307/2529310. adresse : <https://www.jstor.org/stable/2529310> (visité le 11/05/2024).
- [107] Z. SADEGHI et al., *A Brief Review of Explainable Artificial Intelligence in Healthcare*, arXiv :2304.01543 [cs], avr. 2023. DOI : 10.48550/arXiv.2304.01543. adresse : <http://arxiv.org/abs/2304.01543> (visité le 12/05/2024).
- [108] V. SHAH et al., « Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma : a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients », en, *Leukemia*, t. 32, n° 1, p. 102-110, jan. 2018, Publisher : Nature Publishing Group, ISSN : 1476-5551. DOI : 10.1038/leu.2017.179. adresse : <https://www.nature.com/articles/leu2017179> (visité le 19/05/2024).
- [109] K. NARITA, D. MIURA, T. TSUSHIMA, T. TERAQ, A. KUZUME, R. TABATA, M. TAKEUCHI et K. MATSUE, « Quantification of measurable residual disease in patients with multiple myeloma based on the IMWG response criteria », en, *Scientific Reports*, t. 11, n° 1, p. 14956, juill. 2021, Publisher : Nature Publishing Group, ISSN : 2045-2322. DOI : 10.1038/s41598-021-94191-8. adresse : <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94191-8> (visité le 19/05/2024).
- [110] F. GAY, « Results of the Phase III Randomized Iskia Trial : Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone Vs Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone As Pre-Transplant Induction and Post-Transplant Consolidation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients », English, ASH, déc. 2023. adresse : <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper177546.html> (visité le 19/05/2024).
- [111] S. S. SKIENA, *The Algorithm Design Manual*, en. London : Springer, 2008, ISBN : 978-1-84800-069-8 978-1-84800-070-4. DOI : 10.1007/978-1-84800-070-4. adresse : <http://link.springer.com/10.1007/978-1-84800-070-4> (visité le 19/05/2024).
- [112] P. ROYSTON, « A useful monotonic non-linear model with applications in medicine and epidemiology », en, *Statistics in Medicine*, t. 19, n° 15, p. 2053-2066, 2000, _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0258%2820000815%2919%3A15%3C2053%3A%3AAID-SIM505%3E3.0.CO%3B2-6>, ISSN : 1097-0258. DOI : 10.1002/1097-0258(20000815)19:15<2053::AID-SIM505>3.0.CO;2-6. adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0258%2820000815%2919%3A15%3C2053%3A%3AAID-SIM505%3E3.0.CO%3B2-6> (visité le 19/05/2024).
- [113] L. DUBE, T. VERSTER, L. DUBE et T. VERSTER, « Enhancing classification performance in imbalanced datasets : A comparative analysis of machine learning models », en, *Data Science in Finance and Economics*, t. 3, n° 4, p. 354-379, 2023, Cc_license_type : cc_by Number : DSFE-03-04-021 Primary_atype : Data Science in Finance and Economics Subject_term : Research article Subject_term_id : Research article, ISSN : 2769-2140. DOI : 10.3934/DSFE.2023021. adresse : <http://www.aimspress.com/article/doi/10.3934/DSFE.2023021> (visité le 20/05/2024).
- [114] B. PAIVA, A. ZHERNIAKOVA, J. M. NUÑEZ-CÓRDOBA, P. RODRIGUEZ-OTERO, Q. SHI, N. C. MUNSHI, B. G. M. DURIE et J. SAN-MIGUEL, « Impact of treatment effect on MRD and PFS : an aggregate data analysis from randomized clinical trials in multiple myeloma », *Blood Advances*, t. 8, n° 1, p. 219-223, déc. 2023, ISSN : 2473-9529. DOI : 10.1182/bloodadvances.2023010821. adresse : <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010821> (visité le 20/05/2024).
- [115] S. OLIVA et al., « Prospective evaluation of minimal residual disease in the phase II FORTE trial : a head-to-head comparison between multiparameter flow cytometry and next-generation sequencing », en, *eClinicalMedicine*, t. 60, p. 102016, juin 2023, ISSN : 25895370. DOI : 10.1016/j.eclinm.2023.102016. adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537023001931> (visité le 20/05/2024).
- [116] M. MESEHA, J. HOFFMAN, D. KAZANDJIAN, O. LANDGREN et B. DIAMOND, « Minimal Residual Disease-Adapted Therapy in Multiple Myeloma : Current Evidence and Opinions », en, *Current Oncology Reports*, avr. 2024, ISSN : 1534-6269. DOI : 10.1007/s11912-024-01537-2. adresse : <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01537-2> (visité le 01/05/2024).



TABLEAUX DES PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT L'IMPACT PRONOSTIQUE DE LA MRD DANS LE MYÉLOME D'APRÈS [66]

Disease status and treatment	N	MRD-negative patients	Outcomes
Paiva et al ¹⁸ Patients with newly diagnosed multiple myeloma from GEM2000*. MRD status by MFC was determined at day 100 after ASCT	295	125 (42%)	PFS (median 71 months vs 37 months; p<0.001) and OS (median not reached vs 89 months; p=0.002) were longer in patients who were MRD-negative at day 100 after ASCT
Rawstron et al ¹⁷ MRC IX trial of newly diagnosed multiple myeloma: intensive pathway with CTD vs CVAD followed by ASCT	397	246 (62%)	Median PFS for MRD-positive patients of 15.5 months vs 28.6 months for MRD-negative patients (p<0.001). Median OS of 59.0 months in MRD-positive patients vs 80.6 months in MRD-negative patients (p=0.02)
	245	37 (15%)	MRD-positive at end of induction associated with non-significantly inferior PFS (median 7.4 months vs 10.5 months, p=0.1)
Puig et al ¹³ GEM2000* and GEM2005MENOS65† trials	102	52 (51%)	MRD-negative patients had longer PFS, both in intensively treated patients (median 45 months vs 27 months, p=0.02) and in non-intensively treated patients (not reached vs 27 months; p=0.002)
Sarasquete et al ¹⁹ Patients with multiple myeloma who had achieved a complete response after transplantation	24	13 (53%)	Improved PFS for MRD-negative patients (median 27 months vs 10 months; p=0.05)
Paiva et al ¹⁹ Transplant-ineligible patients with multiple myeloma who had achieved >75% reduction in the myeloma component after induction	102	31 (30%)	Achieving MRD-negativity translated into superior PFS and TTP compared with conventional complete response or stringent complete response (without clonality assessment on trephine biopsy)
Paiva et al ¹⁸ Newly diagnosed patients with multiple myeloma from GEM2000* and GEM2005MENOS65† who achieved a complete response at day 100 after ASCT	241	154 (64%)	Presence of baseline high-risk cytogenetics and persistent MRD at day 100 after ASCT were the only independent factors that predicted unsustained complete response
Roussel et al ¹⁶ Phase 2 study with three induction cycles followed by ASCT, consolidation, and 1-year lenalidomide maintenance	31	21 (68%)	Estimated 100% relapse-free survival at 3 years for MRD-negative patients

N=total number of patients. MRD=minimal residual disease. MFC=multiparametric flow cytometry. ASCT=autologous stem-cell transplantation. PFS=progression-free survival. OS=overall survival. CTD=cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone. CVAD=cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone. TTP=time to progression. *Vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone (VBMCP)/vincristine, carmustine, doxorubicin, dexamethasone (VBAD) induction plus ASCT. †Transplant-eligible patients: VBMCP/VBAD plus bortezomib in the last two cycles, thalidomide/dexamethasone or bortezomib/thalidomide/dexamethasone immediately after diagnosis; elderly patients: six induction cycles with bortezomib, melphalan, prednisone or bortezomib, thalidomide, prednisone.


Table 1: Studies using conventional flow cytometry-based assays for minimal residual disease detection

Disease status and treatment	N (total)*	MRD-negative patients	Outcomes
Puig et al ¹³ GEM2000† and GEM05‡ trials	103 (170)	47%	MRD-negative patients had significantly longer PFS, both in the intensively treated patient group (median 54 months vs 27 months; p=0.001) and in the non-intensively treated group (median not reached vs 31 months; p=0.029)
Korthals et al ¹⁴ Induction: 2-4 cycles of idarubicin and dexamethasone followed by ASCT	53 (70)	49%	Median EFS in the low-MRD group was significantly longer than in the high-MRD group (35 months vs 20 months; p=0.001). Overall survival was significantly longer for the low-MRD group (70 months vs 45 months; p=0.04)
Putkonen et al ¹² Patients with multiple myeloma who had achieved a complete response/near to complete response after ASCT or SCT	30 (37)	57%	Low/negative-MRD after ASCT or SCT was a significant predictive factor for the prolongation of PFS (median 70 vs 19 months; p=0.003)
Martinez-Sanchez et al ¹⁵ Patients enrolled in the GEM2000* protocol	53 (88)	53%	PFS not reached in MRD-negative patients vs 31 months for MRD-positive patients (p=0.001)
Ladetto et al ¹⁴ Four cycles of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone consolidation after ASCT	39 (112)	18%	Improved PFS; 100% vs 77% at 6 months (grouped by median tumour load as detected by allele-specific oligonucleotide qPCR [p=0.02])
Sarasquete et al ¹⁹ Patients with multiple myeloma who had achieved a complete response after transplantation	24 (32)	29%	Improved PFS for MRD-negative patients (median 34 months vs 15 months; p=0.04)
Martinelli et al ¹⁴ Patients who achieved a complete response following ASCT or SCT	44 (50)	27%	MRD-negative patients had a significantly lower relapse rate (41% vs 16%; p<0.05) and longer relapse-free survival than MRD-positive patients (median 35 months vs 110 months; p<0.005)

MRD=minimal residual disease. PFS=progression-free survival. ASCT=autologous stem-cell transplantation. EFS=event-free survival. SCT=allogeneic stem-cell transplantation. *N reflects the number of patients in which allele-specific oligonucleotide qPCR was successfully done. †Vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone (VBMCP)/vincristine, carmustine, doxorubicin, dexamethasone (VBAD) induction plus ASCT. ‡Transplant-eligible patients: VBMCP/VBAD plus bortezomib in the last two cycles, thalidomide/dexamethasone or bortezomib/thalidomide/dexamethasone immediately after diagnosis; elderly patients: six induction cycles with bortezomib, melphalan, prednisone or bortezomib, thalidomide, prednisone.

Table 2: Studies using allele-specific oligonucleotide qPCR-based assay for minimal residual disease detection

DÉCOMPOSITION BIAIS / VARIANCE DE L'ERREUR EMPIRIQUE


dilemme (ou compromis) biais variance

AI for bio

J-P Comet

Introduction

Trees

Clustering

kNN

Bayes

SVM

NN

Evaluation

Précision et rappel

Exemples

Formalisation

Data Mining

Project

Le dilemme (ou compromis) biais variance : minimiser simultanément deux sources d'erreurs qui empêchent les algorithmes d'apprentissage supervisé de généraliser au-delà de leur échantillon d'apprentissage :

- **Le biais** : erreur provenant d'hypothèses erronées (manque de relations pertinentes entre les données en entrée et les sorties prévues (sous-apprentissage).
- **La variance** : erreur due à la sensibilité aux petites fluctuations de l'échantillon d'entraînement. ⇒ peut entraîner un surapprentissage.

Décomposition biais-variance de l'erreur quadratique

- **ens d'entraînement** : x_1, \dots, x_n et y_i .
- $y_i = f(x_i) + \epsilon_i$, où le bruit, ϵ_i a une moyenne nulle et une variance σ^2 .
- Trouver une fonction \hat{f} qui se généralise à des points extérieurs à l'ensemble d'entraînement
- son erreur attendue sur un échantillon test x


$$E \left[(y - \hat{f}(x))^2 \right] = \text{Biais} [\hat{f}(x)]^2 + \text{Var} [\hat{f}(x)] + \sigma^2$$

où

$$\text{Biais} [\hat{f}(x)] = E [\hat{f}(x) - f(x)]$$

et

$$\text{Var} [\hat{f}(x)] = E \left[(\hat{f}(x) - E[\hat{f}(x)])^2 \right]$$


Dérivation de la décomposition biais/variance

AI for bio

J-P Comet

Introduction

Trees

Clustering

kNN

Bayes

SVM

NN

Evaluation

Précision et rappel

Exemples

Formalisation

Data Mining

Project

- $\text{Var}[X] = E[X^2] - (E[X])^2 \Leftrightarrow E[X^2] = \text{Var}[X] + (E[X])^2$.
- puisque f est déterministe : $E[f] = f$.
- comme $y = f + \epsilon$ et $E[\epsilon] = 0$, on a $E[y] = E[f + \epsilon] = E[f] = f$.
- puisque $\text{Var}[\epsilon] = \sigma^2$,
 $\text{Var}[y] = E[(y - E[y])^2] = E[(y - f)^2] = E[(f + \epsilon - f)^2]$
 $= E[\epsilon^2] = \text{Var}[\epsilon] + (E[\epsilon])^2 = \sigma^2$
- ainsi, puisque ϵ et \hat{f} sont indépendants, on peut écrire :
 $E[(y - \hat{f})^2] = E[(f + \epsilon - \hat{f})^2] = E[(f + \epsilon - \hat{f} + E[\hat{f}] - E[\hat{f}])^2]$
 $= E[(f - E[\hat{f}])^2] + E[\epsilon^2] + E[(E[\hat{f}] - \hat{f})^2]$
 $+ 2E[(f - E[\hat{f}])\epsilon] + 2E[\epsilon(E[\hat{f}] - \hat{f})] + 2E[(E[\hat{f}] - \hat{f})(f - E[\hat{f}])]$
 $= (f - E[\hat{f}])^2 + E[\epsilon^2] + E[(E[\hat{f}] - \hat{f})^2]$
 $+ \underbrace{2(f - E[\hat{f}])E[\epsilon]}_{=0} + \underbrace{2E[\epsilon]E[E[\hat{f}] - \hat{f}]}_{=0} + \underbrace{2E[E[\hat{f}] - \hat{f}](f - E[\hat{f}])}_{=0}$
 $= (f - E[\hat{f}])^2 + E[\epsilon^2] + E[(E[\hat{f}] - \hat{f})^2]$
 $= (f - E[\hat{f}])^2 + \text{Var}[y] + \text{Var}[\hat{f}]$
 $= \text{Bias}[\hat{f}]^2 + \text{Var}[y] + \text{Var}[\hat{f}]$
 $= \text{Bias}[\hat{f}]^2 + \sigma^2 + \text{Var}[\hat{f}]$



PRINCIPAUX ESSAIS ÉVALUANT UNE STRATÉGIE MRD-GUIDÉE D'APRÈS [116]

Current Oncology Reports

Table 2 Future clinical trials

Trial	Design	MRD Usage	Target patient enrollment	MRD-Adapted Question Addressed	Technique and sensitivity of MRD detection
Induction/Consolidation:					
MASTER-2 trial (NCT05231629)	Dara-VRd induction; randomization based on MRD- to Dara-VRd/Dara-R or ASCT/Dara-R; MRD + to ASCT/Dara-Tec or ASCT/Dara-R	Response-Adapted Consolidation	300	Escalation or De-Escalation of Consolidation; Can alternative consolidation/class-switch (BCMA-T-cell-Redirection) improve MRD + outcomes?	NGS (10 ⁻⁵)
NCT04934475 (MIDAS)	Isa-KRd; randomization based on MRD- to Isa-KRd/R or ASCT/Isa-KRd/R; MRD + to ASCT/Isa-KRd/Isa-Iberdomide vs. ASCT/Isa-2/Isa-Iber	Response-Adapted Consolidation	716	Escalation or De-Escalation of Consolidation; Can alternative CELMOD maintenance overcome resistance to IMiD induction (i.e., residual disease)?	NGS (10 ⁻⁵)
Maintenance:					
NCT05901963 (AURIGA)	Post ASCT maintenance with Dara-R vs R in MRD +	MRD-adapted maintenance assignment	214	Can combination maintenance eliminate residual disease post-frontline?	NGS (10 ⁻⁵)
GEMTECTAL (HR NDMM)	Dara-VRd/4/Tec-Dara/6; MRD- to Tec-Dara and MRD + to Tst-Dara	MRD-adapted maintenance assignment	30	Can alternative T-cell Redirection (GPRC5D) maintenance overcome resistance to BCMA T-cell redirection induction (i.e., residual disease)?	MFC (10 ⁻⁶)
NCT03710603 (PERSEUS)	VRd± darα/ASCT and Dara-R or R maintenance; MRD- with 2 years of Dara-R maintenance stop Dara	Maintenance De-escalation	709	Combination Maintenance De-escalation	NGS (10 ⁻⁵)
NCT02659293 (ATLAS)	Post-ASCT maintenance with KRd vs R; every 6 months MRD- continue with R in KRd arm	Maintenance De-escalation	180	Combination Maintenance De-escalation	NGS (10 ⁻⁵)
NCT04071457 (DRAMMATIC/SWOG1803)	Post-ASCT maintenance with Dara-R vs R; After 2 years MRD + continue therapy. MRD- randomized to continuation vs cessation	Maintenance Cessation	1100	Cessation of maintenance	NGS (10 ⁻⁵)
NCT04221178	MRD- <3 years can enroll and cease maintenance	Maintenance Cessation	50	Can maintenance be stopped with sustained MRD-negativity	MFC/NGS (10 ⁻⁵)
NCT04108624 (MRD2STOP)	1 year of maintenance and MRD- cease maintenance	Maintenance Cessation	56	Can maintenance be stopped with sustained MRD-negativity	NGS (10 ⁻⁶)
ISCRFN4684186 (RADAR)	RCyBorD × 4/ASCT and A) MRD- = Isa × 12 and cessation vs continuation; B) Sid risk & MRD + = R vs VRd/R vs Isa-R vs Isa-VRd/4/ASCT/VRd/4; MRD- randomized to Dara-Kd early (at MRD resurgence) or late (at relapse)	Maintenance Cessation/ Maintenance Escalation	1400	Cessation of maintenance with sustained MRD-negativity. Escalation of therapy for residual disease	MFC (10 ⁻⁵)
NCT04513639 (REMNANT)	VRd/Isa-R	Early Intervention	391	Does early intervention at MRD resurgence improve outcome?	MFC (10 ⁻⁵)

Clinical trials were chosen through a search on <http://clinicaltrials.gov>, as of February 2024

TITRE DE LA THESE : Impact pronostique de la maladie résiduelle (MRD) prédite par *Machine Learning* pour les patients atteints de myélome éligibles à l'autogreffe

AUTEUR : Emmanuel Sleiman

RESUME :

Introduction : L'obtention précoce d'une maladie résiduelle indétectable (MRD $<10^{-5}$) en NGF ou NGS est un critère intermédiaire puissant et validé de survie pour tous les patients atteints de myélome multiple. Individualiser le traitement des patients dès le diagnostic, sur la probabilité d'atteindre la MRD négativité pourrait représenter un nouveau concept de médecine personnalisée, avec une évaluation rapide de son succès.

Objectif : Ce travail propose le développement, l'évaluation des performances et l'étude de l'impact pronostique d'un modèle de Machine Learning capable de prédire le statut de la MRD post-induction dès le diagnostic de la maladie.

Population et méthodes : Cette étude a inclus 399 patients atteints de myélome multiple ayant reçu un traitement de première ligne avec autogreffe de CSP. Un total de 234 patients pris en charge au CHU de Dijon et 165 patients pris en charge dans 8 centres IFM français ont permis l'entraînement (n=278) et la validation (n=121) d'un modèle de régression logistique prédictif de la MRD post-induction.

Résultats : Le modèle le plus efficace pour prédire la MRD post induction intégrait la cytogénétique tumorale [t(4;14) et del(17p13)], la biologie initiale [hémoglobine; calcémie; albumine; B2-MG; créatinine] ainsi que 2 variables cliniques [administration de daratumumab et MM à chaînes légères]. Dans la régression logistique, le daratumumab (-0,912), le MM à chaînes légères (-0,537) et la del(17p13) (+0,434) traduisaient la plus grande variation d'*odds ratio* de MRD négativité. Les performances étaient évaluées sur 121 prédictions [n=71 à Dijon et n=50 pour la cohorte IFM]. Le modèle atteignait une *Accuracy* de 69% [57%-79%] et de 68% [54%-81%] et les *AUC* des courbes ROC étaient de 70.5% [57.9%-83.0%] et 70.2% [55.1%-85.3%] respectivement. Dans la cohorte de validation interne [n=71], la prédiction d'une MRD positive était associée à un *hazard ratio* de progression de la maladie à 3.1 (HR pour la SSP, 3.1; 95% IC, 1.3-7.6; *P-value*<0.014) par rapport aux patients prédits MRD indétectable.

Conclusion : Il est possible de prédire avec une précision satisfaisante le statut de la maladie résiduelle (MRD) post-induction à partir d'un modèle de Machine Learning intégratif et pondéré. Cette approche innovante ouvre la voie d'une médecine personnalisée pour le traitement du myélome multiple.

MOTS-CLÉS : Myélome multiple; sujet jeune; première ligne; maladie résiduelle minime (MRD); post-induction; Machine Learning