



**HAL**  
open science

# Myélome Multiple: étude descriptive des données en pratique clinique

Rima Guilal, Nesma Settouti, Mohammed Amine Chikh

► **To cite this version:**

Rima Guilal, Nesma Settouti, Mohammed Amine Chikh. Myélome Multiple: étude descriptive des données en pratique clinique. [Rapport de recherche] Biomedical Engineering Laboratory, Tlemcen University Algeria. 2020. hal-02435378

**HAL Id: hal-02435378**

**<https://hal.science/hal-02435378>**

Submitted on 10 Jan 2020

**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.

# Myélome Multiple : étude descriptive des données en pratique clinique

Rima GUILAL, Nesma SETTOUTI, Mohammed Amine CHIKH

Laboratoire de Génie Biomédical, Université de Tlemcen, Algérie  
Centre de lutte contre le Cancer, CHU de Tlemcen, Algérie

10 janvier 2020

## Résumé

De nombreuses innovations, tant en matière de prévention, de dépistage, de diagnostic que de thérapeutique, contribuent aujourd'hui à l'amélioration de l'état clinique des patients. De plus, la recherche des facteurs pronostiques et de risque, notamment environnementaux, permettent à la fois de comprendre les mécanismes d'apparition de la maladie et de faire progresser la prévention.

Dans ce rapport de recherche, nous nous intéressons à l'étude observationnelle descriptive et quantitative pour l'évaluation et l'analyse en pratique clinique de données de patient atteints de myélome multiple. Bien que la maladie soit incurable, les patients vivent mieux et plus longtemps grâce au développement de nouveaux traitements. Toutefois, pour connaître les causes du myélome, plus d'investigation et de recherche sont nécessaires dans ce sens.

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Définition de myélome multiple</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Épidémiologie</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Causes et facteurs de risque</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>Signes et symptômes</b>	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>Formes cliniques de myélome multiple</b>	<b>4</b>
<b>6</b>	<b>Diagnostic du myélome multiple et bilan initial</b>	<b>4</b>
6.1	HÉMATOLOGIE . . . . .	5
6.1.1	Numération de la Formule Sanguine (NFS) . . . . .	5
6.1.2	Frottis sanguin périphérique : . . . . .	7
6.1.3	Myélogramme : . . . . .	7
6.2	BIOCHIMIE INITIALE . . . . .	8
6.2.1	Vitesse de Sédimentation (VS) . . . . .	8
6.2.2	Électrophorèse des protéines (EPP) . . . . .	8
6.2.3	Immunofixation des protéines (IFx) . . . . .	9
6.2.4	Analyse FreeLite . . . . .	10
6.2.5	Protéinurie des 24 heures . . . . .	11
6.2.6	Protéinurie de Bence Jones . . . . .	12
6.3	BIOCHIMIE COMPLÉMENTAIRE . . . . .	12
6.3.1	Bilan sanguin Calcémie . . . . .	12
6.3.2	Bilans rénales . . . . .	12
6.3.3	$\beta_2$ microglobuline (B2M) : . . . . .	14
6.4	BILAN RADIOLOGIQUE . . . . .	14
6.4.1	Radiologie conventionnelle . . . . .	14
6.4.2	Tomodensitomètre (Scanner) . . . . .	15
6.4.3	Imagerie par Raisonance Magnétique IRM . . . . .	15
6.4.4	Imagerie par Transmission et Émission de Positons TEP . . . . .	15
6.5	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE . . . . .	15
6.5.1	Ionogramme sanguin . . . . .	15
6.5.2	Bilan hépatique . . . . .	16
6.5.3	Sérologie virale . . . . .	17
6.5.4	Bilan systématique de la santé : . . . . .	18
6.5.5	Examen cardiologique . . . . .	18
6.5.6	Examen électromyographique (EMG) . . . . .	19
<b>7</b>	<b>Description de la base de données</b>	<b>19</b>
<b>8</b>	<b>Problématique et perspectives</b>	<b>21</b>

## 1 Définition de myélome multiple

Le myelome multiple (MM) ou maladie de Kahler, est une forme du cancer hémathopatique qui atteint les plasmocytes dans la moelle osseuses [1].

Il est caractérisé par une prolifération anormale des plasmocytes a cause d'une erreur lors de la division cellulaire.

Ces plasmocytes jouent un rôle très important dans le système immunitaire, elles assurent la production des protéines qui protègent l'organisme contre les agents responsables des maladies (virus, bactéries ...). Ces protéines sont connues sous le nom d'*anticorps*. Les plasmocytes subissent parfois des changements qui rendent leur mode de croissance ou leur comportement anormal. Lorsque ces plasmocytes anormaux prolifèrent, un cancer apparait dans la moelle osseuse en produisant certains anticorps appelé *protéine M* (qui ne joue aucun rôle dans l'immunité).

## 2 Épidémiologie

Le myélome multiple est la quatrième maladie du sang la plus répandue [2], qui représente 2% de tous les cancers et 10% des cancers hématologiques avec 159 985 nouveaux cas en 2018 [3]. L'homme est légèrement plus touché que la femme avec un âge moyen de 69 ans. La population Noire est 2 fois plus touchée [1].

En Algérie, 665 nouveaux cas pour 42 millions d'habitants en 2018 [4], avec un âge médian au diagnostic de 60 ans.

Actuellement, au service d'hématologie du centre de lutte contre le cancer au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, Algérie, il existe plus de 400 dossiers médicaux de patients.

## 3 Causes et facteurs de risque

En cas de Myélome Multiple, la production des plasmocytes est perturbée, cela dû à une erreur lors de la division cellulaire qui va provoquer une croissance effrénée des plasmocytes. Ces plasmocytes malins peuvent provoquer la dégradation des os.

Il n'y a pas de facteur de risque bien défini pour le myélome multiple. Mais, comme d'autres types de cancer, il existe certaines causes suspectées, telles que : l'exposition aux rayonnements ionisants et l'exposition à des agents chimiques [5]. Il n'y a aucune preuve d'un facteur héréditaire dans le myélome et pas de cas d'excès dans la famille des patients atteints de myélome.

## 4 Signes et symptômes

Dans la majorité des cas, le MM ne cause aucun signe ou symptôme aux premiers stades de la maladie : une fois que la tumeur s'est dévelop-

pée dans la moelle osseuse, ou bien si des immunoglobulines (protéines M) s'accumulent dans des organes (comme les reins), certains symptômes peuvent être observés et nous rendre douteux du MM. Parmi eux nous retrouvons :

- Douleur et faiblesse osseuse.
- Fatigue, faiblesse, essoufflement.
- Infections fréquentes, fièvre.
- Saignement.
- Soif excessive, besoin d'uriner souvent, déshydratation, troubles rénaux.
- Perte d'appétit, perte du poids.
- Troubles du système nerveux, maux de tête,....etc.

La suspicion du MM ne nécessite pas l'observation de tous ces signes et symptômes, celles les plus fréquentes sont désignées par l'acronyme « **CRAB** » :

- **C** → Un taux de calcium élevé dans le sang (High levels of **C**alcium).
- **R** → Des troubles rénaux (**R**enal failure).
- **A** → Une anémie (**A**nemia).
- **B** → Une maladie des os (**B**one lesions).

## 5 Formes cliniques de myélome multiple

En basant sur les critères de diagnostic, il existe différentes formes de myélome multiple :

- \*/- **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée**(MGUS) : est un état pré-cancéreux dans laquelle une protéine anormale se trouve dans le sang. En général, cela ne pose aucun problème, mais il peut parfois évoluer, au cours des années, vers le myélome multiple [6].
- \*/- **Myélome indolent** : est une forme précoce de myélome multiple, il est également appelé myélome asymptomatique, ce qui signifie l'absence de critères cliniques et biologiques de myélome multiple symptomatique. il est défini par la présence d'une protéine monoclonale dans le sang. Ce type de myélome se situe entre la MGUS et le myélome multiple actif (symptomatique).
- \*/- **Myélome multiple actif** : également appelé myélome symptomatique. Les personnes atteintes de myélome multiple actif présentent des symptômes. Il est progressif et doit être traité.

## 6 Diagnostic du myélome multiple et bilan initial

Le processus diagnostique du MM commence habituellement par une visite chez votre médecin à cause d'un ensemble des symptômes et dou-

leurs gênantes (douleurs osseuse, asthénie, ....etc).

Après un examen physique et en se basant sur les informations extraite, un bilan NFS (Numération de la Formule Sanguine) est réalisé afin de voir la qualité et la quantité des globules rouges, globules blancs et les plaquettes.

Par la suite, un examen des frottis sanguin périphérique est fait afin d'observer s'il y a des rouleaux érythrocytaires<sup>1</sup>, et rechercher des plasmocytes circulant [7]. Après ça une analyse de la vitesse de sédimentation (Vs) est faite pour détecter s'il y a une inflammation, infection, ... etc.

Un examen d'électrophorèse des protéines est obligatoire afin d'analyser le mélange des immunoglobulines (les anticorps) dans le sang, en cherchant un pic monoclonal.

En cas de production excessive des anticorps, certains patients vont avoir une sécrétion également dans les urines, donc des analyses urinaires sont très importantes. Et autant plus lorsqu'il y a ce qu'on appelle les chaînes légères libres dans les urines. Pour la caractérisation et l'identification des immunoglobulines monoclonale, une technique d'immunofixation est utilisée.

Une ponction de la moelle osseuse ou un myélogramme est un autre examen essentiel pour le diagnostic de MM. Cet examen permet de quantifier les plasmocytes présents (<10%), d'identifier et de détecter ceux qui sont anormaux [8]. Parfois, une biopsie de la moelle osseuse est réalisée afin de voir si celle-ci contient des cellules cancéreuses.

De plus, des radiographies ou un scanner permettent de visualiser les anomalies caractéristiques dans les os.

La dernière série des examens qui sont importantes dans le diagnostic de MM, c'est toutes les examens biologiques de sang et d'urine qui font permettre d'évaluer le fonctionnement de certains organes et aussi de détecter des anomalies (calcémie, bilans rénale, ionogramme sanguin, sérologie, bilan hépatique, ... ect).

## 6.1 HÉMATOLOGIE

### 6.1.1 Numération de la Formule Sanguine (NFS)

L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Ses indications sont très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques.

---

1. Il s'agit d'un phénomène dans lequel les érythrocytes (globules rouge) de taille variable sont regroupés et disposés en piles de plaques. Cela du à la présence de protéines de haut poids moléculaire dans le plasma.

Le NFS une étude qualitative et quantitative des trois lignées des cellules sanguines circulatoires (GB, GR et les plaquettes). Cet examen est essentiel afin d'évaluer le dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des troubles périphériques (anémie, polyglobuline, leucocytose, problème de coagulation ... ect). Le NFS est influencé par : l'âge, le sexe et manifestations cliniques. Les résultats de cet examen contiennent :

- Des paramètres mesurés par l'automate : comme : l'hémoglobine(Hb), le nombre des GB, GR et les plaquettes.
- Des paramètres calculés : soit mesuré ou calculé, comme : l'hématocrite, VGM, CCMH, TCMH ...

i- **Hématie (GR)** Il s'agit du nombre de globules rouges par millimètre cube de sang. Les valeurs normales sont entre 4 et 5 millions/ $mm^3$ .

ii- **Hémoglobine (Hb)** L'hémoglobine (Hb) est une protéine transporteuse d'oxygène dans les globules rouges. Le taux s'exprime en grammes pour 100 ml de sang. Sa valeur normale est comprise entre 12 et 16g/100ml.  
Si le taux d'Hb est supérieur à la normale, on pense vers une polyglobulie. Si l'inverse, on pense directement vers une anémie qu'il faut la caractériser.

iii- **Hématocrite (Hct)** L'hématocrite désigne le pourcentage relatif du volume des globules rouges par rapport au volume total du sang. Ce chiffre permet entre autres le calcul du volume globulaire moyen (VGM) et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) [9]. Les valeurs normales sont :  
- Chez l'homme : **40 à 52%**                      - Chez la femme : **37 à 46%**

iv- **Volume Globulaire Moyen (VGM)** Il s'agit du volume moyen qu'occupent les globules rouges (hématies) au sein d'un échantillon sanguin donné. Cette mesure est exprimée en fL (femtolitre) ou en microns cube. Elle est calculée comme suit :

$$VGM = Hct/nbrs_{GR}$$

Le VGM est normalement compris entre 80 et 100  $\mu^3$ . Sous le seuil de 80, on parle de **microcytose** et au dessus de 100 de **macrocytose**.

v- **La Teneur Corpusculaire Moyenne en hémoglobine (T.C.M.H)**  
C'est la masse moyenne d'hémoglobine contenue dans une seule globule rouge. Elle est calculée comme suit :

$$TCMH = Hb/nbrs_{GR}$$

Cette masse est donc très faible et elle s'exprime en picogramme ; sa valeur normale est comprise entre 27 et 32 pg.

- vi- **La Concentration Corpusculaire Moyenne en hémoglobine (C.C.M.H)** C'est la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 ml d'hématies qui seraient débarrassées du plasma. Elle est calculée comme suit :

$$CCMH = Hb(g/100ml)/Hct$$

Sa valeur normale est comprise entre 32 et 36 g / 100 ml.

Les valeurs de **TCMH** et **CCMH** permettent de préciser l'origine de l'anémie.

- vii- **Les plaquettes** Le taux de plaquette peut diminuer suite à une atteinte de la moelle osseuse, une maladie immunologique ou la prise de certains médicaments ; il peut au contraire augmenter en présence d'un état inflammatoire. Les valeurs normales sont comprises entre : 150 000 et 400 000 /  $mm^3$ .
- viii- **Leucocytes** Il s'agit du nombre des globules blancs. Une augmentation (hyperleucocytose) ou une diminution (hypoleucocytose) de ce nombre peut par exemple signifier une infection bactérienne ou parasitaire, un syndrome inflammatoire, une réaction allergique médicamenteuse. Une valeur normale est comprise entre : 4000 et 11 000 /  $mm^3$ .
- ix- **Formule Leucocytaire** Cette formule étudie la proportion des différents globules blancs. (Voir Table 1)

Globules Blancs (GB)	Valeurs normales, exprimées :	
	en pourcentage (%)	en valeur absolue/ $mm^3$
Polynucléaires neutrophiles	60 à 70	2000 à 8000
Polynucléaires éosinophiles	1 à 3	40 à 400
Polynucléaires basophiles	0.5 à 1	0 à 100
Lymphocytes	20 à 40	1000 à 3000
Monocytes	2 à 10	500 à 800

TABLE 1 – Globules Blancs

### 6.1.2 Frottis sanguin périphérique :

Est un examen biologique qui permet de savoir si l'aspect des éléments sanguins est normale. Est une étude morphologique du sang. Il est demandé lorsque les résultats de NFS sont anormaux.

Le frottis est obligatoire au cours de diagnostic de myélome multiple, dont le but est d'observer s'il y a des rouleaux érythrocytaires.

### 6.1.3 Myélogramme :

Le myélogramme est un examen hématologique qui consiste à faire une ponction de la moelle osseuse pour retirer des cellules afin de pouvoir les analyser. Cet examen est réalisé sous anesthésie locale en effectuant une

ponction au niveau du Sternum (os plat de la face antérieure du thorax) ou au niveau de crête iliaques (la partie supérieure d'un des os du bassin).

Le myélogramme est prescrit en cas d'anomalies détectées sur la numération de la formule sanguines, il est systématiquement prescrit en cas de suspicion de cancer hématologique. Par exemple, le diagnostic du myélome multiple est souvent évoqué sur des examens réalisés à partir d'une ponction de la moelle osseuse (un myélogramme) qui montrent un nombre trop élevé de plasmocytes ( $>$  à 10%) [10].

## 6.2 BIOCHIMIE INITIALE

### 6.2.1 Vitesse de Sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation est un examen qui permet de mesurer la distance parcourue par les hématies quand elles sédimentent dans un tube vertical pendant un temps donné. Ce test est utilisé pour déceler et surveiller les maladies s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire ou infectieux. Elle est mesurée à deux moments : une heure et deux heures après un prélèvement sanguin à jeun. Ses valeurs normales sont comme suit :

- 1<sup>ère</sup> heure  $<$  7mm
- 2<sup>ème</sup> heure  $<$  20mm

La VS peut varier en fonction de certains facteurs, comme : l'âge ( $>$ 45 ans), la grossesse, les médicaments (les anti-inflammatoires diminuent la VS, les œstrogènes l'augmentent). Chez les patients atteints de maladie de Kahler (myélome multiple), la vitesse de sédimentation est généralement accrue.

### 6.2.2 Électrophorèse des protéines (EPP)

L'électrophorèse des protéines (EPP) est une technique d'analyse d'un mélange de protéines. Cette méthode permet d'identifier et de séparer les protéines par la soumission à l'action d'un champ électrique en basant sur leurs charges, leurs tailles ou bien les deux à la fois.

Cet examen est utilisé en immunologie, et notamment pour confirmer le diagnostic de certaines maladies de système immunitaire, infections, et aussi certains types de cancers (en particulier le myélome multiple). Deux techniques d'électrophorèse des protéines sériques et urinaire sont disponibles :

- L'électrophorèse en gel d'agarose.
- L'électrophorèse capillaire.

Le but de cet examen est de rechercher des protéines (immunoglobulines) monoclonales, en analysant le sérum et les urines. EPP est le seul test permettant de confirmer la monoclonalité sans aucune ambiguïté [11].

L'EPP met en évidence cinq ou six fractions protéiques :

- a/- **Albumine (AL)** : est une protéine la plus abondante (60%) dans le sang. Elle est fabriquée par les hépatocytes. Cette protéine joue un rôle majeur dans le maintien de la pression oncotique du sang.
- b/-  **$\alpha$ -1 globulines et  $\alpha$ -2 globulines** : reflètent la production de l'organisme des protéines. C'est un ensemble des globulines plasmatiques ayant, en EPP à pH=8.6 la plus grande mobilité. Le taux des  $\alpha$ -globulines augmente au cours des maladies inflammatoires et néoplasiques.
- c/-  **$\beta$ -globulines** : constituent entre 9 et 15% du plasma sanguin et affichent une mobilité électrophorétique intermédiaire entre celle des  $\alpha$ -globulines et celle des  $\gamma$ -globulines.
- d/-  **$\gamma$ -globuline** : est une protéine du plasma sanguin appartenant à la famille des immunoglobulines (anticorps).  
Au cours d'électrophorèse sériques (EPPs), les gammaglobulines migrent après les alpha et bêta globulines. Elles sont diminuées en cas de déficit de l'immunité hormonale, et augmentées en cas d'état inflammatoire ou infectieux, et cirrhose.  
Le taux élevé des gammaglobulines dans le sang peut aussi être un signe du cancer (comme le cas du myélome multiple). L'EPPs permet de révéler un pic monoclonal (présence d'une bande étroite) dans la zone de migration des gammaglobulines le plus souvent. Ce pic est souvent détecté, au contraire, dans la région des bêta-globulines ou alpha-globulines, plus rarement [12].

La confirmation de la présence d'une gammopathie monoclonale doit être faite par immunofixation ou immuno- soustraction sérique ou urinaire. Les valeurs de référence pour les six fractions protéiques qui sont mise en évidence par l'EPPs sont dans le tableau suivant (voir Table2) :

Fractions	valeur en %	valeur absolue en g/l
Albumine	55.8 - 66.1	40.2 - 47.6
$\alpha$ -1	2.9 - 4.9	2.1 - 3.5
$\alpha$ -2	7.1 - 11.8	5.1 - 8.5
$\beta$ -1	4.7 - 7.2	3.4 - 5.2
$\beta$ -2	3.2 - 6.5	2.3 - 4.7
$\gamma$	11.1 - 18.8	8.0 - 13.5

TABLE 2 – Les valeurs de référence pour les six fractions protéiques

### 6.2.3 Immunofixation des protéines (IFx)

L'immunofixation des protéines est une technique immunochimique connue depuis 1969, après le principe de l'électrophorèse des protéines, connu depuis les premiers travaux de Tiselius dans les années 1930. C'est une technique qualitative appliquée à la révélation et l'identification des

immunoglobulines monoclonales dans le sérum, les urines et éventuellement le liquide céphalorachidien. [13]

L'immunofixation est actuellement largement utilisée dans les laboratoires d'analyses médicales. L'interprétation des résultats est généralement facile, mais certaines situations entraînent des problèmes d'interprétation.

Le test IFX est souvent utilisé pour diagnostiquer le myélome multiple ou la macroglobulinémie de Waldenström lorsque les symptômes de ces troubles sont présents. Il est effectué sur un échantillon de sang en basant sur la précipitation. C'est à dire, après application d'un courant électrique qui permet la séparation des protéines en fonction de leur taille, des anticorps spécifiques de chaque type d'immunoglobuline sont déposés sur le gel. Cela va produire un phénomène de précipitation, visible à l'œil nu ou avec un appareil.

Les techniques d'immunofixation sont plus sensibles que les méthodes d'électrophorèse des protéines. Elles peuvent détecter de faibles bandes monoclonales qui ne sont pas visibles à l'électrophorèse. [11]

Un résultat négatif indique qu'il n'y a pas des immunoglobulines (Ig) anormales. Avec ce résultat, vous n'aurez peut-être pas besoin de tests supplémentaires. Les résultats positifs du test indiquent la présence d'Ig anormales qu'il faut les identifier.

#### **6.2.4 Analyse FreeLite**

Les immunoglobulines (Ig) sont formées de deux types de chaînes : chaînes lourdes et chaînes légères.

Il existe 5 types de chaînes lourdes, et chacun d'eux est nommé par une lettre spécifique (IgG, IgA, IgD, IgE et IgM). Par contre, il n'existe que deux types de chaînes légères (Kappa ( $\kappa$ ) et Lambda ( $\lambda$ )).

Chaque Ig est composée d'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère. Donc, en tout, il y a que 10 sous-types d'immunoglobulines normales (voir Table 3) :

chaîne lourde	chaîne légère	sous-type d'Ig
<b>G</b>	Kappa	<b>IgG kappa</b>
	Lambda	<b>IgG Lambda</b>
<b>A</b>	Kappa	<b>IgA kappa</b>
	Lambda	<b>IgA Lambda</b>
<b>D</b>	Kappa	<b>IgD kappa</b>
	Lambda	<b>IgD Lambda</b>
<b>E</b>	Kappa	<b>IgE kappa</b>
	Lambda	<b>IgE Lambda</b>
<b>M</b>	Kappa	<b>IgM kappa</b>
	Lambda	<b>IgM Lambda</b>

TABLE 3 – Liste des sous-types d'immunoglobulines

Lorsque les chaînes légères s'attachent aux chaînes lourdes, on les appelle : chaînes légères liées. Cependant, lorsqu'elles ne sont pas connectées aux chaînes lourdes, on les appelle : chaînes légères libres (en anglais : Free light chains).

En cas de prolifération anormales des plasmocytes, ces derniers produisent, et pour des raisons inconnues, un nombre très élevé des chaînes légères (> au nombre nécessaire à la fabrication des immunoglobulines). Ces chaînes légères excédentaires entrent dans le flux sanguin en tant que chaînes légères libres.

Le dosage sérique des chaînes légères libres (appelé aussi : analyse FreeLite) est un test sanguin qui permet de détecter, diagnostiquer et contrôler les pathologies plasmocytaires comme le myélome multiple et suivre l'efficacité de leur traitement. [14]

Les résultats d'un dosage des chaînes légères libres doivent toujours être interprétés conjointement avec les résultats de l'électrophorèse des protéines.

Les chaînes légères libres sont présentes normalement en faible quantité dans le sang. Les valeurs de référence ( en l'absence de myélome) doivent être comme suit :

Le taux des chaînes légères **Kappa** : 3.3 – 19.4 mg/L.

Le taux des chaînes légères **Lambda** : 5.7 – 26.3 mg/L.

Avec un ratio **kappa/lambda** compris approximativement entre 0,26 et 1,65.

### 6.2.5 Protéinurie des 24 heures

Chaque jour, 10 à 15 kg des protéines sériques traversent les reins, mais seulement 100 à 150 mg sont excrétés dans les urines des 24 heures [15].

Une protéinurie est définie par la présence en quantité anormale des protéines dans les urines. La recherche et le dosage de ces protéines permet de renseigner sur le bon fonctionnement des reins. Les résultats de cet

examen sont exprimés en g/24 heures et ils ne doivent pas être  $> 0.15\text{g}/24$  heures. L'augmentation du taux de ces protéines dans les urines peut être d'un effort, un myélome multiple, ou bien une atteinte rénale.

### 6.2.6 Protéinurie de Bence Jones

La protéine de Bence-Jones est une protéine monoclonale de globuline présente dans le sang ou l'urine, ayant un poids moléculaire de 22-24 KDa (22000-24000 Dalton) [16]. Elle est constituée de chaînes légères libres (Free light chains) monoclonales d'immunoglobulines (Ig), d'isotype kappa ( $\kappa$ ) ou Lambda ( $\lambda$ ).

Sa présence constitue un argument pour un diagnostic en faveur d'un myélome multiple, dont le taux de protéinurie de Bence-Jones permet d'évaluer l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement.

On dit que les résultats obtenus sont normaux s'il n'y a pas de protéine de Bence-Jones dans les urines.

## 6.3 BIOCHIMIE COMPLÉMENTAIRE

### 6.3.1 Bilan sanguin Calcémie

Le calcium est le minéral le plus abondant dans le corps humain, il est nécessaire au bon fonctionnement de toutes les cellules (construction des Os, fonction cardiaque, ... etc.). Sa valeur normale est comprise entre 2,2 et 2,5 mmol/l, quelques soit l'âge et le sexe.

Il est l'un des critères les plus importants pour le diagnostic de myélome multiple car, la destruction osseuse induite par le myélome peut libérer du calcium dans le sang, ce qui provoque une hypercalcémie (taux de calcium dans le sang supérieur à la normale).

### 6.3.2 Bilans rénales

Comme nous le savons tous, les reins sont des organes puissants qui jouent un rôle vital en gardant le corps humain en santé. Cet organe assure 3 missions principales :

- **Épurer le sang** : éliminer les déchets toxiques produits par le fonctionnement normal de l'organisme et transportés par le sang.
- **Réguler l'équilibre en eau et en sels minéraux dans le corps** : en filtrant jusqu'à 180 litres d'eau par jour.
- **Production** des hormones, des enzymes et des vitamines.

La fonction rénale peut être altérée par de nombreuses maladies du rein (infection, cancer, ...etc.), mais aussi par des affections chroniques comme l'hypertension artérielle ou le diabète.

Il est fréquent que les personnes atteintes d'un myélome multiple souffrent d'insuffisance rénale. Avec le temps, des fragments des immunoglobulines

éliminés par les urines peuvent en effet endommager les reins, les empêchant de remplir correctement leur fonction de filtrage du sang.

Les examens menés au cours d'un bilan permettent d'évaluer la fonction rénale dans sa globalité. Ils peuvent être réalisés conjointement ou séparément dans le sang ou dans les urines. Parmi eux, nous citons :

**A/- Urée :** L'analyse des urines fournit un nombre significatif d'informations sur l'état de santé d'un patient et les fonctions métaboliques de son corps.

Le dosage de l'urée est prescrit pour évaluer la fonction rénale et notamment lorsqu'une insuffisance rénale est suspectée. Aussi il permet de surveiller la fonction rénale des personnes atteintes des autres maladies comme : le diabète, myélome multiple... etc. Ses valeurs normales sont comprises entre **0.10** et **0.50 g/l**

**B/- Créatinine (créat) :** La créatine est une protéine fabriquée par le foie et qui est stockée dans les muscles où elle sert à la production d'énergie. Une fois dégradé en créatinine, ce métabolite est transporté dans le sang, et éliminé par les reins.

Lorsque le taux de créatinine est trop élevé, cela indique que les reins ne fonctionnent pas correctement. Dans ce cas, des déchets toxiques issus des médicaments peuvent s'accumuler dans l'organisme. [9]

Les valeurs normales de la créatinine :

**a/** Dans le sang sont :

- 50 à 100  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme adulte (soit 6 à 11 mg/l).
- 65 à 120  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme adulte (soit 7 à 14 mg/l).

**b/** Dans les urines de 24 heures sont :

- 8 à 16 mmol chez la femme.
- 9 à 18 mmol chez l'homme.

**C/- Clairance rénale :** Le calcul de la clairance est parfois prescrit comme examen complémentaire pour aider à identifier la cause de l'insuffisance rénale. Il s'agit de calculer le rapport entre la créatinine présente dans le sang et celle retrouvée dans les urines après filtration par les reins. Selon la formule utilisée, il est nécessaire de recueillir les urines de 24 heures.

Le taux élevé de la clairance de la créatinine peut être le signe d'une insuffisance rénale, leucémie, MM... etc. Au contraire, le taux bas peut s'observer chez des personnes qui souffrent d'une myopathie.

L'estimation de sa valeur peut s'effectuer selon des différentes formules en prenant en considération l'âge, le poids et la couleur de la peau. Parmi les formules les plus utilisées, nous avons :

**La formule de Cockcroft :** permet le calcul de la clairance uniquement à partir d'un prélèvement sanguin de la créatinine

selon la formule suivante :

$$\text{clairance} = \frac{k * \text{poids} * (140 - \text{age})}{\text{cratinine}}$$

avec : **k=1.23** chez l'homme      **k=1.04** chez la femme

Cette formule n'est pas fiable chez l'enfant, la femme enceinte, les sujets obèses ou âgés (>65 ans).

**La formule de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) :** dans cette formule le poids n'est pas nécessaire :

- Chez l'homme :  $\text{rsultat} = 186.3 * (\text{cratinine}/88.4)^{-1.154} * \text{age}^{-0.203}$
- Chez la femme :  $\text{rsultat} = 186.3 * (\text{cratinine}/88.4)^{-1.154} * \text{age}^{-0.203} * 0.742$
- Si sujet est noir de peau = résultat \*1.212

### 6.3.3 $\beta_2$ microglobuline (B2M) :

La  $\beta_2$  microglobuline est une protéine non glycosylée présente à la surface de nombreuses cellules, surtout les lymphocytes et toutes les cellules tumorales. Cette protéine est de faible poids moléculaire (11800 Dalton) [17]. Les tests de B2M sont effectués principalement lors de l'évaluation d'une personne ayant certains types de cancer affectant les globules blancs, notamment la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple (marqueur pronostique initial et de suivi thérapeutique) ou les maladies rénales. Dans certains modèles de cancer, B2M peut affecter la prolifération et la migration de ces cellules tumorales. [18]

Il existe différentes méthodes de dosages de B2M (dosages immunologiques). Donc, les valeurs de références peuvent varier selon la technique utilisée. Par exemple, chez un adulte et par immuno-néphélométrie :

- Dans le sang : <2.5mg/l
- Dans les urines : <0.37mg/24 heures ou <0.28mg/g de créatinine.
- Dans le LCR : <2.3mg/l.

## 6.4 BILAN RADIOLOGIQUE

La maladie de Kahler affecte les os. La production de plasmocytes produit une substance qui provoque la destruction osseuse de certains types de cellules osseuses. Pour cette raison, une radiographie peut être nécessaire pour déterminer si certains os sont spécifiques ou non. Les radiographies normales sont généralement suffisantes.

### 6.4.1 Radiologie conventionnelle

Les lésions lytiques sur les radiographies conventionnelles aux rayons X sont typiquement des lésions rondes à l'emporte-pièce, sans reconstruction, bien visibles sur la voûte crânienne, l'os iliaque ou sur les os longs,

fémurs et humérus essentiellement.

Un bilan complet peut être nécessaire dès le diagnostic de myélome symptomatique. Il comprend : cliché de crâne face plus profil, rachis cervical dorsal et lombaire face plus profil, grill costal, bassin de face et os longs, humérus et fémur seulement.

#### 6.4.2 Tomodensitomètre (Scanner)

Scanner permet la détection de petites lésions osseuses dans le myélome, qui ne sont pas visibles sur les radiographies standard. Il fournit une excellente reconstruction des images 3D. De plus, le scanner peut montrer l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaires [19].

#### 6.4.3 Imagerie par Résonance Magnétique IRM

Cet examen est devenu très important dans l'évaluation des lésions du myélome. Il est plus sensible que la radiologie conventionnelle. L'IRM permet une discrimination entre une moelle normale et une moelle envahie, un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire ou de compression neurologique avec une très bonne visualisation des masses extra-médullaires, ... etc. [19]

#### 6.4.4 Imagerie par Transmission et Émission de Positons TEP

L'imagerie par TEP n'a pas été encore totalement validée dans le cas du myélome. Cependant, plusieurs recherches indiquent que cette technologie deviendra très importante dans les années à venir.

### 6.5 BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

#### 6.5.1 Ionogramme sanguin

C'est l'un des examens biologiques les plus demandé par les médecins afin de surveiller l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. Il représente la composition ionique du sang qui contient :

- **Des cations (ions positifs) :** tels que : le sodium ( $Na^+$ ), le potassium ( $K^+$ ), le calcium ( $Ca^+$ ) ... etc.
- **Les anions (ions négatifs) :** tels que : le chlorure ( $Cl^-$ ), les bicarbonates  $HCO^{-3}$ , les phosphates  $HPO_4^{-2}$  ... etc.

Les valeurs de référence des principaux composants ioniques du sang qui ont les plus demandées dans le cas du myélome multiple sont comme suit (voir Table 4) :

Ions	valeur en mmol/l
Sodium ( $Na^+$ )	135 - 145
Potassium ( $K^+$ )	3.5 - 5
Chlorure ( $Cl^-$ )	95 - 105
Calcium ( $Ca^{+2}$ )	2.2 - 2.5

TABLE 4 – Les valeurs de référence des principaux composants ioniques du sang

### 6.5.2 Bilan hépatique

Est un ensemble des examens sanguins qui permet d'évaluer le fonctionnement de la foi et aussi de diagnostiquer des maladies hépatiques. L'infiltration plasmatique des cellules hépatiques peut être détectée chez les patients atteints de myélome multiple. En effet, le MM provoque rarement un dysfonctionnement hépatique important qui nécessite une évaluation plus poussée [20].

Les tests hépatiques les plus couramment prescrit sont les suit :

1/- **Les Transaminases** : sont des enzymes intracellulaires, ils sont généralement présents au niveau de la foi, du cœur, des reins ou des muscles. Il existe deux types :

- **TGP** (Transaminase glutamo-pyruvique) ou ALAT (Alanine Aminotransférase) : est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Il est présent essentiellement dans le foie. Ses Valeurs normales sont :

**8 à 35 UI/L** chez l'homme                      **6 à 25 UI/L** chez la femme.

- **TGO** (Transaminase glutamo-oxaloacétique) ou ASAT (Aspartate Aminotransférase) : cette enzyme est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie. On le trouve également dans des autres organes, notamment dans les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et le cerveau. Ses Valeurs normales sont :

**8 à 30 UI/l** chez l'homme                      **6 à 25 UI/l** chez la femme.

2/- **GGT** (Gamma glutamyl transférases) :sont des enzymes hépatiques qui ont pour fonction de transférer le groupe gamma-glutamyl provenant du glutathion sur des acides aminés, des peptides ou de l'eau. Cette fonction est importante pour la détoxification de l'organisme par le foie.

La détermination de l'activité sérique des Gamma-GT est un indice d'anomalie du foie, une cirrhose hépatique, une nécrose hépatique, des tumeurs ou cancers hépatiques, une hépatite (virale ou microbienne), toxique ou médicamenteuse (médicaments hépatotoxiques) ... ect. Sa valeur normale doit être comprise entre :

**15 et 55 UI/L** pour l'homme.                      **10 et 40 UI/L** pour la

femme.

3/- **Bilirubine** : est un pigment jaune produit dans le foie et la rate. Il est l'un des indicateurs les plus importants de la maladie de la jaunisse (ou ictère). La bilirubine provient principalement de la dégradation de l'hémoglobine dans le sang ou les organes hématopoïétiques.

On distingue deux types :

**a/- Bilirubine directe** (conjuguée) : qui est principalement présente dans l'intestin.

**b/- Bilirubine libre** (non conjuguée) : qui accompagne la circulation.

Les valeurs normales chez l'adulte sont comme suit :

- Bilirubine directe :  $< 17 \mu\text{mol/L}$  (ou  $10\text{mg/L}$ ).

- Bilirubine libre :  $< 5 \mu\text{mol/L}$  (ou  $3 \text{mg/L}$ ).

4/- **Les phosphatases alcalines (PAL)** : sont des enzymes qui se trouvent dans la plupart des tissus de l'organisme, mais environ 90 % d'entre elles se concentrent dans le foie et les os.

Le taux de PAL peut être élevé naturellement pendant la croissance et pendant la grossesse. Une augmentation en dehors de ces périodes doit être prise en considération.

Les valeurs normales de PAL sont comprises entre 30 et 100 UI/L. Ces valeurs de référence diffèrent selon les laboratoires, notamment en fonction de la température corporelle du patient au moment de la prise de sang.

### 6.5.3 Sérologie virale

La sérologie virale est un test sanguin qui consiste à détecter et étudier les anticorps correspondant à une maladie sérique donnée, reflétant l'immunité individuelle. Ils ont été demandés lors de diagnostic du myélome multiple à cause de sa sensibilité.

Parmi les tests sérologiques les plus prescrits, nous avons :

a/\* **La sérologie HCV** (Hépatite C Virus Anticorps) : ou VHC (virus d'hépatite C) consiste à rechercher la présence d'anticorps anti-HCV qui signifie la présence d'une infection au virus d'hépatite C. En l'absence de contact récent ou ancien avec le VHC, il n'y a normalement pas d'anticorps anti-VHC dans le sang.

b/\* **La sérologie Ag HBs** : l'antigène virus de l'hépatite B (Ag HBs) est utilisé comme l'empreinte d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Un résultat négatif peut soit indiquer que la personne n'a pas été infectée par ce virus, soit qu'elle en a guéri ou que son système immunitaire a éradiqué la souche virale.

c/\* **La sérologie du VIH** (Le virus de l'immunodéficience humaine) :

est un type de virus qui peut causer une maladie appelée SIDA<sup>2</sup>. Le résultat négatif signifie l'absence d'une infection par ce virus.

#### 6.5.4 Bilan systématique de la santé :

Est constitué d'un ensemble des examens cliniques et analyses médicales qui sont faites habituellement pour évaluer le bon fonctionnement de l'organisme.

- i/- **Le groupe sanguin** : est une classification sanguine en fonction de ses composants. Il existe 4 groupes de sang : A, B, O et AB. En plus du groupe sanguin, on définit aussi le facteur Rhésus : ( + ) ou ( - ).
- ii/- **Fer sérique** : est le dosage de fer dans le sang, sa valeur est abaissée en cas de saignement ou dans certains cas de syndrome inflammatoires.
- iii/- **Ferritine** : Il s'agit de la molécule qui permet de stocker le fer, sa valeur est augmentée en cas de réaction inflammatoire.
- iv/- **Le dosage de glycémie** : désigne le taux de glucose contenu dans le sang. Le médecin prescrit ce test s'il suspecte un diabète. Mais c'est un test routinier que le médecin propose régulièrement. Sa valeur normale chez une personne à jeun est comprise entre 0,7 et 1,1 g/L.
- v/- **Lactate-déshydrogénase (LDH)** : est une enzyme qui joue un rôle principal dans la transformation des sucres en énergie, on le trouve naturellement dans la très grande majorité des tissus. Un dosage de LDH est souvent prescrit lors de diagnostic du myélome multiple pour comprendre l'étendue du cancer dans le corps (charge tumorale). Ses valeurs normales sont entre 190 – 400 UI/L, et elles varient en fonction de l'âge et de la méthode de dosage.
- vi/- **Le taux de prothrombine (TP)** : correspond à un test utilisé dans l'exploration de la coagulation. Il est appelé aussi "temps de quick".  
Cet examen biologique est plus demandé lors du suivi d'un traitement d'anti-coagulant. Aussi, il peut être servi pour détecter certains dysfonctionnements tels que des maladies du sang (comme le cas du myélome) et des troubles hépatiques.  
L'interprétation du TP se fait en fonction du TCA (Temps de céphaline activée). Son taux normal se situe généralement entre 70 et 100%.

#### 6.5.5 Examen cardiologique

L'évaluation de la fonction cardiaque est essentielle dans la prise en charge des patients atteints du myélome multiple. Plus rarement, le myélome multiple peut provoquer des troubles cardiaques, à cause d'une hypercalcémie qui peut entraîner la mort.

L'activité cardiaque peut être mesurée à l'aide de plusieurs techniques

---

2. Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est le dernier stade de l'infection au VIH

d'imagerie permettant l'estimation de la fraction d'éjection (EF) de ventricule gauche.

### 6.5.6 Examen électromyographique (EMG)

Dans le cadre du myélome multiple (MM), la neuropathie périphérique (NP)<sup>3</sup> est souvent détectée. Cela est à cause des dépôts endo-neuraux d'immunoglobulines.

Un examen électromyographique (EMG) peut être demandé afin d'étudier la fonction des nerfs et des muscles (système nerveux périphérique).

## 7 Description de la base de données

Multiple Myeloma Dataset a été collectée au sein du service d'hématologie, centre de lutte contre le cancer, à l'hôpital universitaire de TLEM-CEN, Algérie<sup>4</sup>. Elle comprend 200 patients diagnostiqués sur la période 2008-2019, et 57 caractéristiques comprenant des informations démographiques, des antécédents personnels et familiaux, différents résultats de l'analyse, examens médicaux et tests diagnostic de MM. La base de données est accessible par à travers Mendeley Data [21].

La classe de sortie contient le stade du cancer MM pour chaque patient, classées par des spécialistes en hématologie utilisant la stadification Durie-Selmon [22] et le système de stadification internationale [23]. Le tableau Table 5 présente les classes de sortie avec le nombre d'exemples pour chaque classe. Les informations sur les caractéristiques et leur code dans le jeu de données sont détaillées dans le tableau ci-dessous (voir Table 6).

Code	Classe
MGUS	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
ASYM	myélome Asymptomatique
IA	stade I type A
IB	stade I type B
IIA	stade II type A
IIB	stade II type B
IIIA	stade III type A
IIIB	stade III type B
PLASMO	Plasmocytome

TABLE 5 – Description des classes de jeu de données MM

3. Le terme de neuropathie périphérique désigne l'ensemble des maladies des nerfs appartenant au système nerveux périphérique.

4. <http://www.chu-tlemcen.dz/>

TABLE 6: DataSet description

Information	Code	Attribute	Type	Min	Max
DEMOGRAPHIC INFORMATION	gender	Gender	Nominal		
	age	Age	Numeric	38	98
	city	Wilaya of residence	Nominal		
	married	Married	Boolean		
	nbr_child	number of children	Numeric	0	12
CLINICAL EXAM	weight	Weight	Numeric	40	96
	body_surf	Body surface	Numeric	1.09	2.12
	blood	Blood type	Nominal		
	asth&bone	Asthenia and bone pain	Boolean		
	anemia	clinical signs of anemia	Boolean		
PERSONAL AND FAMILY ANTECEDENTS	HBP	Antecedent_HBP	Boolean		
	diabete	Antecedent_diabete	Boolean		
	tobacco	Antecedent_tobacco	Boolean		
	chron_disea	Chronic family diseases	Boolean		
	hrd_blo_disea	Hereditary blood diseases	Boolean		
HEMATOLOGY TESTS	CBC_WBC	rate of white blood cells	Numeric	1.7	23.5
	CBC_RBC	rate of red blood cells	Numeric	1.1	5.88
	CBC_plats	rate of platelets	Numeric	66	692
	CBC_Hgb	Hemoglobin level	Numeric	3.8	17.1
	CBC_Hct	Hematocrit	Numeric	11.3	52.61
	CBC_MCV	Mean corpuscular volume	Numeric	27	120
	CBC_MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	Numeric	27.5	39.2
CYTOLOGY EXAMS	roll_RBC	red blood cells go on a roll	Boolean		
	plasma_cells	the rate of plasma cells	Numeric	0	95
PROTEINS TESTS	B2M	$\beta$ -2 Microglobulin test	Numeric	1.36	31.95
	prot_rate	proteins rate	Numeric	48	168
	alb	Albumin	Numeric	13.52	49.3
	$\alpha$ _glob	$\alpha$ _globulin	Numeric	2.55	36.92
	$\beta$ _glob	$\beta$ _globulin	Numeric	2.7	93.3
	$\gamma$ _glob	$\gamma$ _globulin	Numeric	0	119
	BJp	Bence Jonce protein	Boolean		
	24h_prot	24 hour proteinuria	Boolean		
	Ig	Abnormal Immunoglobulin	Nominal		
chain	Type of free light chain	Nominal			
MEDICAL IMAGING	ost_les	osteolytic lesions	Boolean		
BLOOD (AND URINE) BIOLOGY AND CHEMISTRY TESTS	VS	Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	Numeric	2	170
	Ca	Calcium test	Numeric	10.3	211.74
	K	Potassium test	Numeric	2.5	9.79
	Na	Sodium test	Numeric	120	154.2
	P	Phosphorus test	Numeric	1.68	114
	CRP	C-reactive protein	Boolean		
	creat	Creatinine level	Numeric	1.49	178
	urea	Urea	Numeric	0.12	13.9

*Continued on next page*

clair_creat	creatinine clearance test	Numeric	0.49	171.92
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase	Numeric	1	67
SGPT	Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase	Numeric	1.28	125
GGT	Gamma-glutamylTransferase	Numeric	4.3	586
PAL	Alkaline phosphatase (ALK)	Numeric	2.34	3348
Ac_Anti_HCV	Anti-hepatitis C antibodies test	Boolean		
HIV	Human immunodeficiency virus test	Boolean		
Ag_HBS	Hepatitis-B Surface Antigen test	Boolean		
gly	Blood glucose test	Numeric	0.4	4.6
TCA	Activated thromboplastin time (ATT)	Numeric	3	80.2
TP	Prothrombin rate	Numeric	25.5	100
Fib	Fibrinogen blood test	Numeric	1.64	200
Ferr	Ferritin rate in blood	Numeric	6.36	1176
LDH	Lactate dehydrogenase	Numeric	68	728
cardio_EF	Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)	Numeric	44.43	88

## 8 Problématique et perspectives

Le processus de diagnostic du MM est très long et décourageant pour le patient, car ce cancer est une maladie très compliquée et aucun symptôme n'est détecté à un stade précoce. Cela peut être le problème principal.

Dans la littérature, tous les travaux récents proposés à l'assistance au diagnostic médical du myélome multiple (MM) sont basés sur des bases de données génétiques [24], [25], [26], [27]. Pour cette raison, nous avons proposé de collecter un nouvel ensemble de données contenant les résultats de différents examens de diagnostic du MM.

Ce nouvel ensemble de données peut être utilisé pour résoudre le problème de diagnostic du myélome multiple en détectant les facteurs cliniques et para-cliniques les plus pertinents à l'aide de méthodes de sélection des caractéristiques.

En d'autres termes, nous pouvons également l'utiliser pour résoudre des problèmes de classification de données déséquilibrés basés sur un apprentissage automatique supervisé avec une sortie multi-classes.

Dans les travaux à venir, nous essaierons d'enrichir notre ensemble de données avec des sujets sains.

## Références

- [1] Khadidja Madini, Amal Nasri, Sid-Ahmed Bentrari, Mohamed El-Bachir Benkhaldia, and Oussama Youcefi, *Myélome Multiple : Réponses thérapeutique au service d'hématologie CHU Tlemcen entre 2014 et 2016*, Ph.D. thesis, Université Abou Bekr Belkaid, Faculté de médecine, Dr. B. Benzerdjeb - Tlemcen, 2016-2017.
- [2] M Saidi, MT Abad, S Taoussi, C Ghezlane, RM Hamladji, R Ahmed Nacer, F Belhadri, H Moussaoui, H Ait Ali, H Aftisse, Fz Ardjoun, SE Belakehal, C Rahali, M Belhani, N Boudjerra, Y Berkouk, M Ramaoun, H Ahmidatou, MA Bekadja, S Talhi, H Ouldjeriouat, F Grifi, S Boughrira, K Smaili, N Mesli, F Bendahmane, S Hamdi, Fz Belkhodja, A Amoura, H Menia, H Rechache, Z Zouaoui, A El mestari, H Touhami, R Mrabet, N Lakhdari, Z Brahimi, S Zeghouati, N Sidi Mansour, M Benhalilou, N Mehalhal, B Bendjabelah, W Chehili, A Bachiri, S Abderahmani, Y Ouahrent, H Zidani, S Nekkal, Y Bouchakor, H Hamouda, F Mehdid, D Saidi, F Baichi, and M Benakli, "Epidemiological data from the algerian multiple myeloma registry (ammr) over 2 years (june 2014-june 2016) : Report of the algerian multiple myeloma study group (getma)," *Blood*, vol. 130, no. Suppl 1, pp. 5385–5385, 2017.
- [3] J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, C Mathers, DM Parkin, M Piñeros, A Znaor, and F Bray, "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018 : Globocan sources and methods," *International journal of cancer*, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, 2019.
- [4] J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, C Mathers, DM Parkin, M Piñeros, A Znaor, and F Bray, "Global cancer observatory : Cancer today. lyon, france : International agency for research on cancer," <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>, 2018, accessed [23 July 2019].
- [5] AF Mendas, *Myélome Multiple, Maladie de Kahler*, Ph.D. thesis, Université Abou Bekr Belkaid, Faculté de médecine, Dr. B. Benzerdjeb - Tlemcen, 2010.
- [6] Tarek H Mouhieddine, Lachelle D Weeks, and Irene M Ghobrial, "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (mgus)," *Blood*, pp. blood-2019846782, 2019.
- [7] "Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Myélome multiple," Tech. Rep., Institut National du Cancer, decembre 2010.
- [8] Jean-Luc Harousseau, *Idées Vraies ou Fausses sur le Myélome Multiple*, Association Francaise des Malades du Myélome Multiple, 2012.
- [9] Association Francaise des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques, *Boîte a outils : L'analyse de sang*.
- [10] Anne Cairoli and Michel André Duchosal, "Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques," p. 6 pages, 2013.
- [11] International Myeloma Foundation, North Hollywood, California, USA, *Comprendre L'électrophorèse des protéines*, 2011.

- [12] Frédérique Retornaz, Isabelle Potard, Caroline Franqui, Luc Benezech, Philippe Halfon, Frédérique Rousseau, Michelle Merlin, and Catherine Molines, “Conduite à tenir devant la découverte d’un pic monoclonal à l’électrophorèse des protéines,” *Ann Gerontol*, p. 7 pages, 2010.
- [13] Raoul Karfo, Elie Kabré, Nadia Safir, Mounya Bouabdellah, Laila Benchekroun, Jean Sakandé, and Layachi Chabraoui, “Interprétation délicate de l’immunofixation des protéines sériques,” *Pan African Medical Journal*, vol. 30, no. 130, 2018.
- [14] Jennifer LJ Heaney, John P Campbell, Punit Yadav, Ann E Griffin, Meena Shemar, Jennifer H Pinney, and Mark T Drayson, “Multiple myeloma can be accurately diagnosed in acute kidney injury patients using a rapid serum free light chain test,” *BMC nephrology*, vol. 18, no. 1, pp. 247, 2017.
- [15] Moulin Bruno and Peraldi Marie-Noelle, *Néphrologie : Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie.*, chapter 8 : protéinurie et syndromes néphrotiques, pp. 111 – 125, 2016.
- [16] Srinivasan Siva, “A case report of false positive bence jones proteinuria,” *University Journal of Pre and Para Clinical Sciences*, p. 5 pages, 2017.
- [17] Abdollahzadeh Estakhri Mohammad reza, Kavakeb Parviz, Fathi Delaram, Karimi Gholamreza, Mohammadpour Amirhosein, and Rahbar Maryam, “An investigation of the relationship between beta-2 microglobulin (b2m) and inflammatory factors (serum levels of crp and albumin) and high density lipoproteins (hdl) in hemodialysis patients,” *Modern Medical Laboratory Journal*, p. 6 pages, 2017.
- [18] Bailee Sliker, Cassie Liu, Brittany Poelaert, Benjamin Goetz, and Joyce C Solheim, “Beta 2-microglobulin promotes human pancreatic cancer cell migration,” *AACR*, 2018.
- [19] Touzeau C and Moreau P, “Imagerie du myélome multiple,” *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, pp. 196–198, 2013.
- [20] Rahhal Fadi E, Schade Robert R, Nayak Asha, and Coleman Teresa A, “Hepatic failure caused by plasma cell infiltration in multiple myeloma,” *World Journal of Gastroenterology*, pp. 2038–2040, 2009.
- [21] Rima Guilal, Bendahmane, Ahmed Fouad, Nesma set-touti, Mohammed Amine Chikh, and Naima Mesli, “Multiple myeloma dataset (mm-dataset),” Mendeley Data, v1. <http://dx.doi.org/10.17632/7wpcv7kp6f.1>, December 2019.
- [22] Giacomo Filonzi, Katia Mancuso, Elena Zamagni, Cristina Nanni, Paolo Spinnato, Michele Cavo, Stefano Fanti, Eugenio Salizzoni, and Alberto Bazzocchi, “A comparison of different staging systems for multiple myeloma : can the mri pattern play a prognostic role?,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 209, no. 1, pp. 152–158, 2017.
- [23] Philip R Greipp, Jesus San Miguel, Brian GM Durie, John J Crowley, Bart Barlogie, Joan Bladé, Mario Boccadoro, J Anthony Child, Hervé Avet-Loiseau, Robert A Kyle, et al., “International staging system

- for multiple myeloma,” *Journal of clinical oncology*, vol. 23, no. 15, pp. 3412–3420, 2005.
- [24] Konstantina Kourou, Themis P Exarchos, Konstantinos P Exarchos, Michalis V Karamouzis, and Dimitrios I Fotiadis, “Machine learning applications in cancer prognosis and prediction,” *Computational and structural biotechnology journal*, vol. 13, pp. 8–17, 2015.
- [25] Aurore Palmaro, Martin Gauthier, Cécile Conte, Pascale Grosclaude, Fabien Despas, and Maryse Lapeyre-Mestre, “Identifying multiple myeloma patients using data from the french health insurance databases : Validation using a cancer registry,” *Medicine*, vol. 96, no. 12, pp. 8, 2017.
- [26] Joske Ubels, Pieter Sonneveld, Erik H van Beers, Annemiek Broijl, Martin H van Vliet, and Jeroen de Ridder, “Predicting treatment benefit in multiple myeloma through simulation of alternative treatment effects,” *Nature communications*, vol. 9, pp. 10, 2018.
- [27] M. Rossi, MTD. Martino, PH. Guzzi, P. Tagliaferri, and P. Tassone, “New approaches to predict outcome and personalize therapy in multiple myeloma : from micrnas to integrated genomics,” *Ann Hematol Oncol*, vol. 2, pp. 5, 2015.