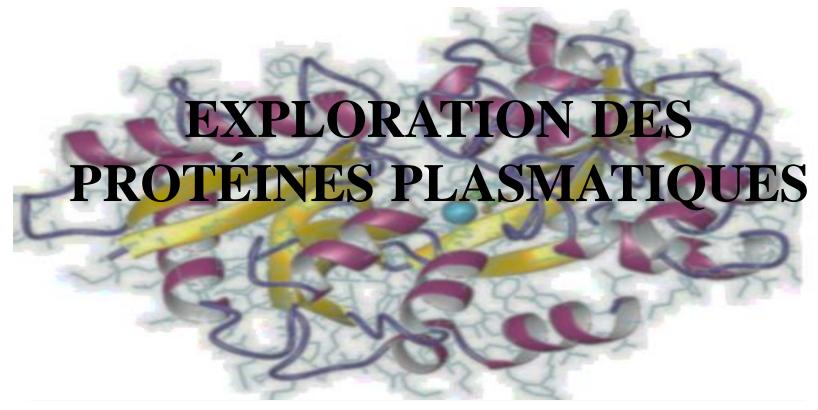
Université De Sétif Faculté De Médecine De Sétif Laboratoire De Biochimie Année Universitaire 2021/2022



Dr Teniou

Maitre Assistant En Biochimie Médicale Cours Destinés Aux Étudiants En 3ème Année Médecine

Plan: 1.Définition 2. Métabolisme des protéines plasmatiques 3. Principales protéines plasmatiques. 3.1.Sérum-albumine 3.2. Glycoprotéines 3.2.1. Protéines de transport 3.2.2. Antiprotéases 3.2.3. Immunoglobulines 3.2.4. Microglobulines 3.3. Marqueurs d'une pathologie cellulaire 3.3.1. Protéines de l'inflammation 3.3.2. Marqueurs tumoraux 3.3.3. Marqueurs non enzymatiques de la souffrance myocardique 4. Exploration 4.1. Dosages protéiques 4.1.1. Protidémie totale 4.1.2. Dosage de protéines particulières 4.2. Électrophorèse des protéines plasmatiques 4.2.1. Protéinogramme 4.2.2. Immunoélectrophorèse et immunofixation 4.3. Étude de la protéinurie 5. Variations pathologiques

5.1. Hypoprotéinémies

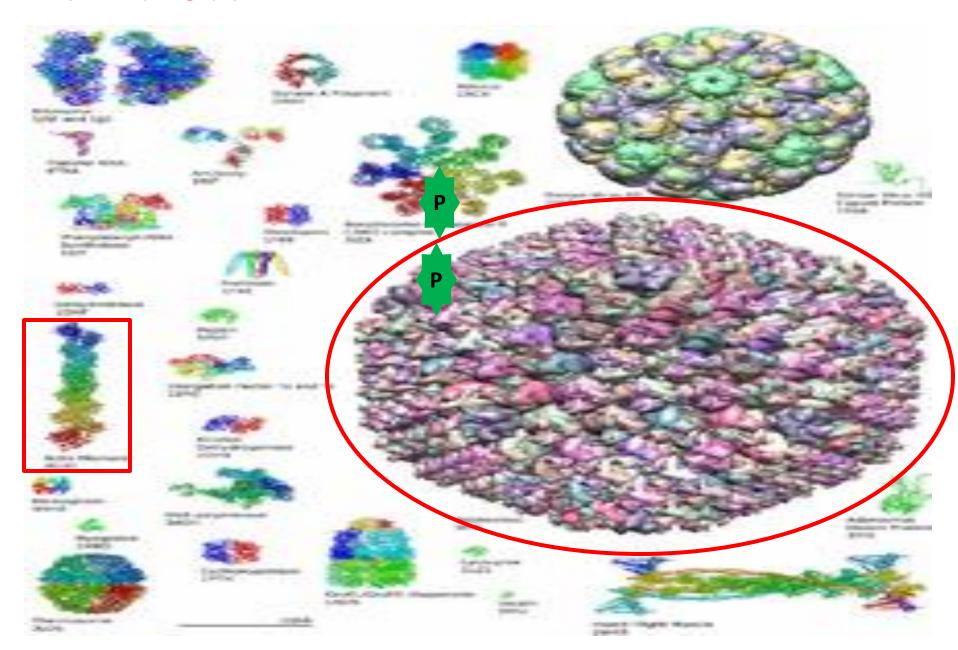
5.1.1. Hypoalbuminémies

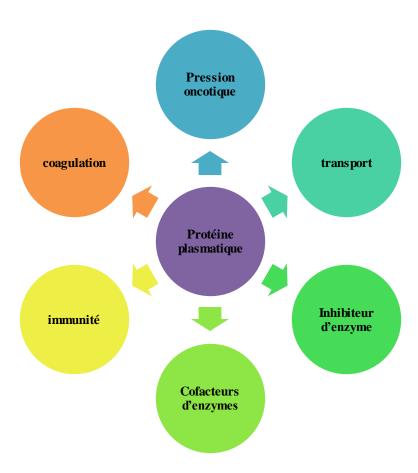
5.1.2. Hypogammaglobulinémies 5.2. Hyperprotéinémies — hyperglobulinémies

5.2.2. Dysglobulinémies monoclonales

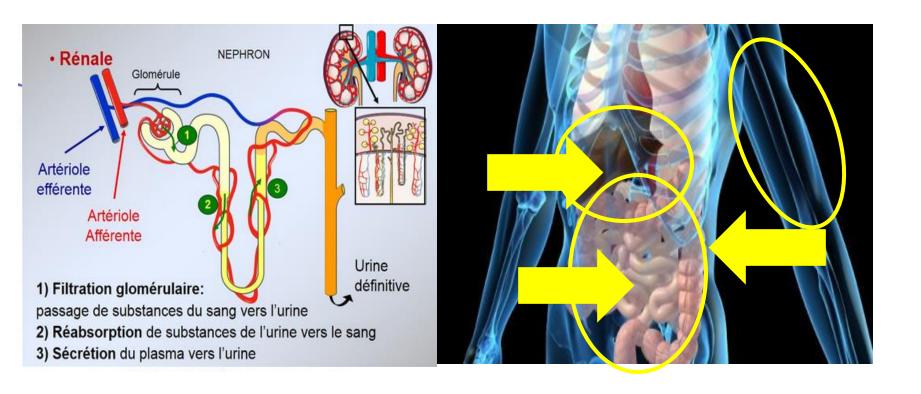
5.2.1. Hyperglobulinémies diffuses et polyclonales

1.DÉFINITION:





2. MÉTABOLISME DES PROTÉINES PLASMATIQUES :

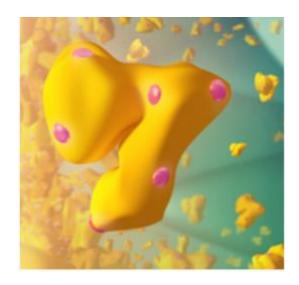


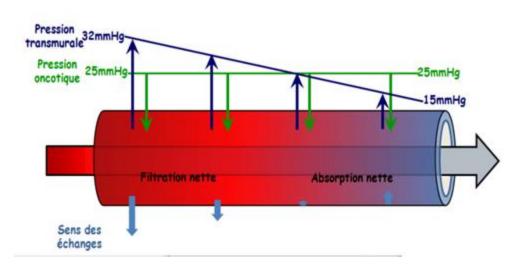
3.PRINCIPALES PROTÉINES PLASMATIQUES:

- > Sérum-albumine
- > Glycoprotéines
- Marqueurs de pathologie cellulaire

3.1. Sérum-albumine

- 55 à 60 % de l'ensemble des protéines du plasma,
- Son poids moléculaire est 69 000 Da
- 564 amino-acides, répartis sur une seule chaîne peptidique.
- Les taux normaux sont de 40 à 50 g/l

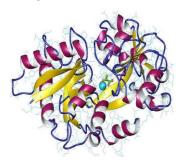




3.2.Glycoprotéines

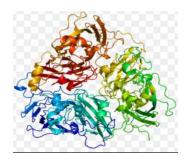
3.2.1. Protéines de transport

3.2.1.1. *Transferrine*



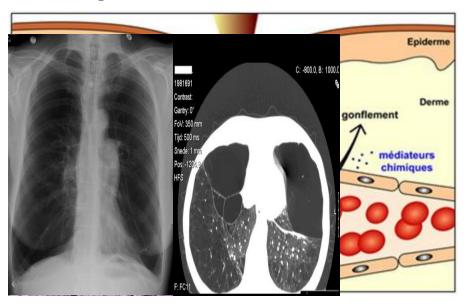
- Les taux usuels sont de 1,5 à 3 g/l.
- Petite taille
- Inflammation, Syndrome néphrotique (-)
- *Carence martiale* (+)

3.2.1.2. Céruléoplasmine



- Les taux usuels sont de 0,2 à 0,6 g/l.
- Oxydase
- *Inflammation* (+)
- Mdie de Wilson (-)

3.2.2. Antiprotéases:



3.2.2.2. $\alpha 2 macroglobuline$:



- Les valeurs de référence sont: 2 à3,5 g/l.
- volumineuse
- les syndromes néphrotiques ,l'inflammation (+).

3.2.3,Immunoglobulines

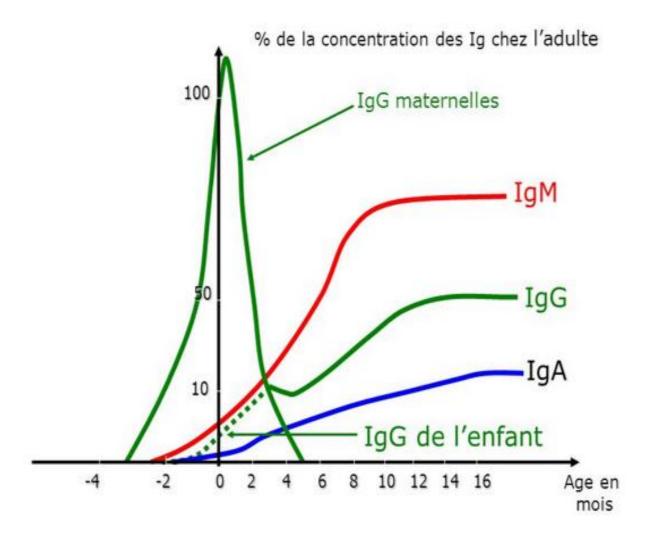
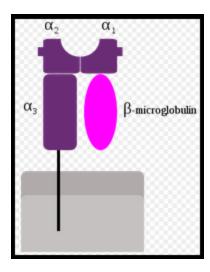


Tableau 9.1 • Concentrations moyennes des immunoglobulines sériques

b	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Taux (g/1)	8 à 12	2à4	0,6 a i ,2	0,1 à 0,3	0,1 à 0,5

3.2.4. Microglobulines

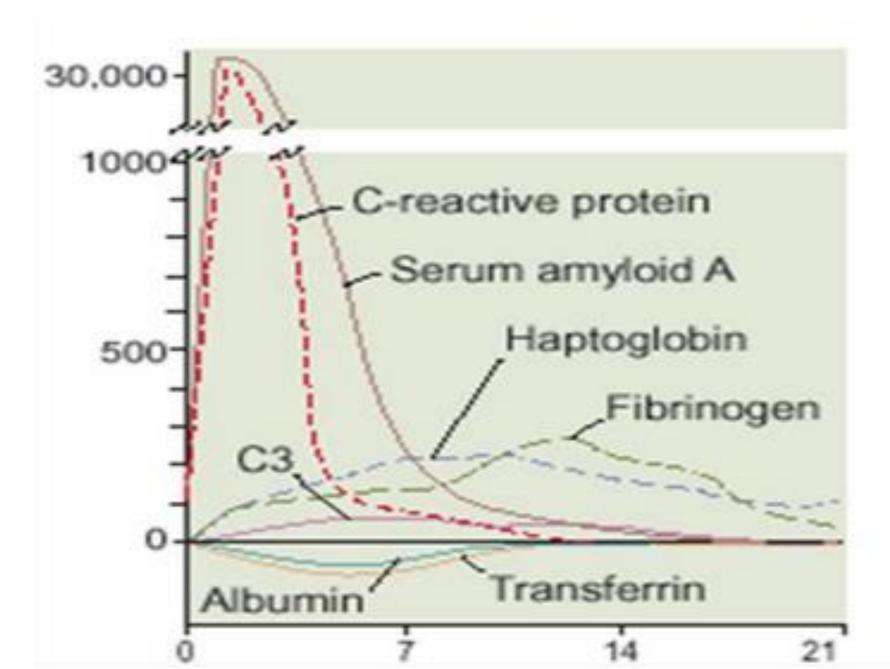
- Protéines de faible poids (α1 etβ2)
- β2 microglobuline ++



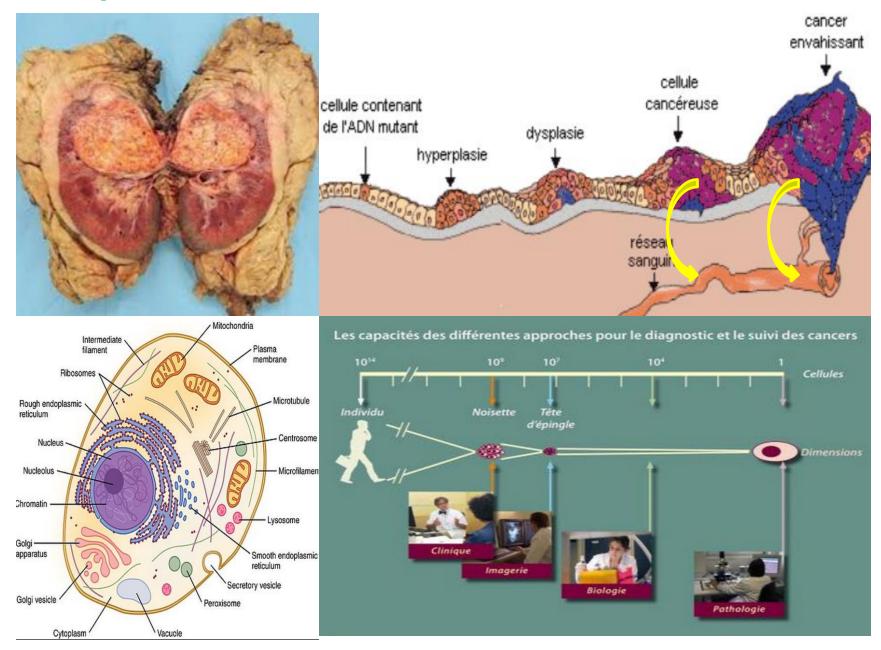
- les cellules nucléées de l'organisme.
- fait partie du complexe d'histocompatibilité majeur de la classe I,
- après son relargage des membranes, la protéine est facilement filtrée au niveau du glomérule elle est ensuite totalement réabsorbée par le tubule rénal.
- Le taux plasmatique normal est de 1,2 à 2 mg/l.
- Le taux urinaire, normalement faible, augmente dans les tubulopathies et son dosage urinaire est aussi utile pour la surveillance des greffes rénales.
- Dans le plasma l'élévation de son taux est observée dans l'insuffisance rénale et dans divers cancers.

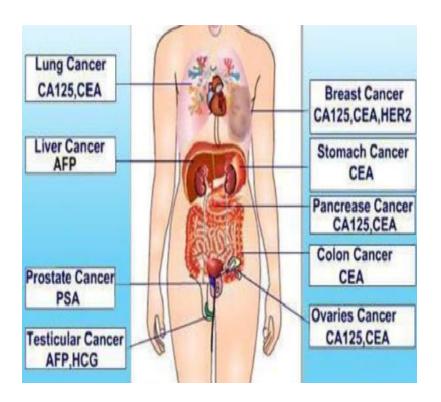
3.3. Marqueurs d'une pathologie cellulaire

- Protéines de l'inflammation
- Marqueurs tum oraux
- Marqueurs cardiaques



3.3.2. Marqueurs tumoraux





Intérêt clinique de quelques marqueurs tumoraux.

Marqueur	Normalité	Cancer	Diagnostic	Pronostic	Suivi
AGE	< 7 μg/l	Côlon	0	+	++
AFP	$< 10 \mu g/l$	Foie	+	++	+++
PSA	< 4 µg/l	Prostate	+/-	+	+++
ÇA 15-3	25 U/ml	Sein	0	+	++
ÇA 125	< 35 U/ml	Ovaire	0	+	++
CA19-9	< 35 U/ml	Pancréas	0	+++	
hCG	$< 0.4 \mu g/l$	Testicule	++	++	+++

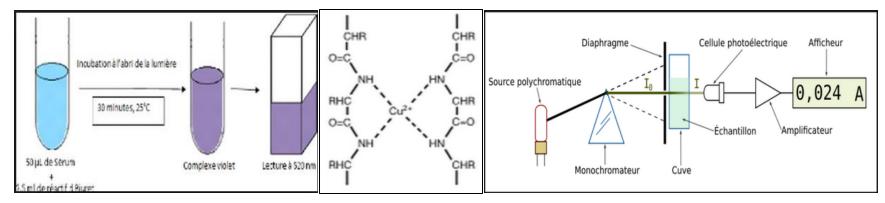
4.EXPLORATION

4.1. Dosages protéiques

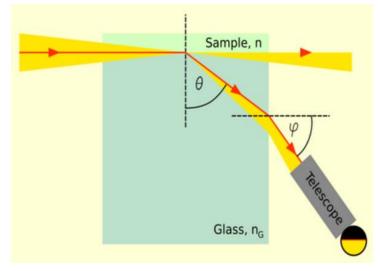
4.1.1. Protidémie totale :

Le taux normal est de 65 à 75 g/l.

• Méthode de Biuret :

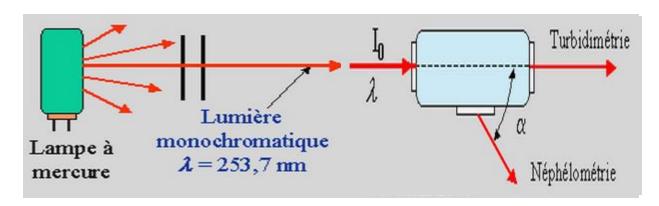


• Réfractométrie:





- 4.1.2. Dosage de protéines particulières
- 4..1.2.1. Dosages isolés
- dosages turbidimétrique ou néphélémétrique laser après immunoprécipitation:



• dosage radio-immunologique:

Ag 10 ng/ml lavage

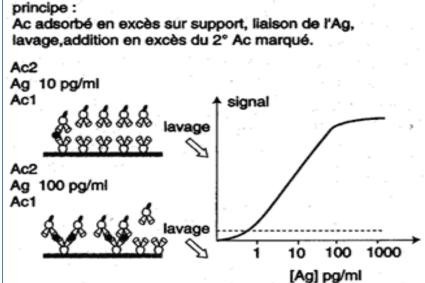
Ag 100 ng/ml lavage

Ag 100 ng/ml lavage

Ag 100 ng/ml lavage

[Ag] ng/ml lavage

dosage avec marqueur « froid » :



4.1.2.2. Profil protéique :

C'est la représentation graphique des dosages de plusieurs protéines, exprimés en g/l ou mieux en pourcentage de la normale en fonction de l'âge et du sexe du sujet.

- Un profil élargi, à 8 ou 10 protéines, dit d'orientation
- Un profil minimum ou ciblé, de 2 à 3 protéines, destiné essentiellement au suivi évolutif des pathologies

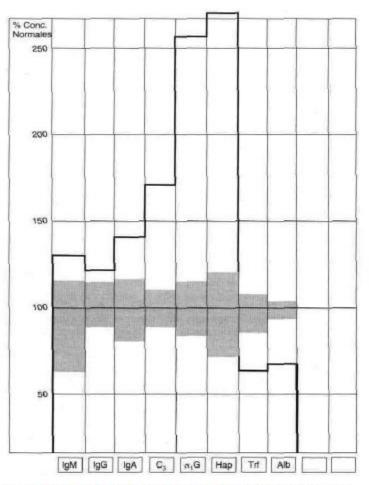
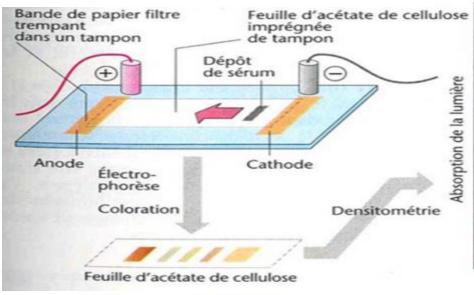
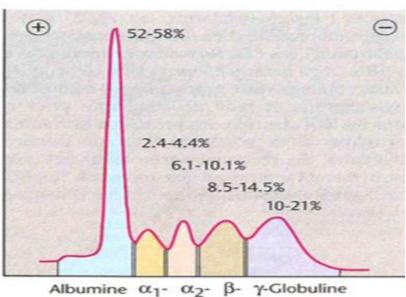


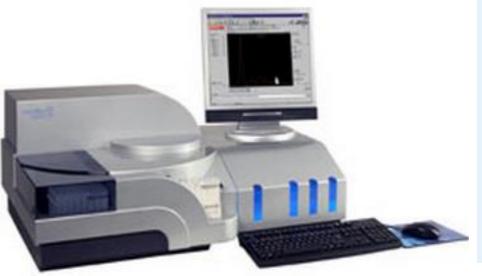
Figure 9.5 • Exemple d'un profil protéique dans un état inflammatoire intense. (D'après P. Giraudet.) (C_3 = fraction C, du complément, $\alpha_1G=\alpha_0$ glycoprotéine acide ou orosonnacide, Hap = haptoglobine, Trf = transferrine, Alb = albumine.

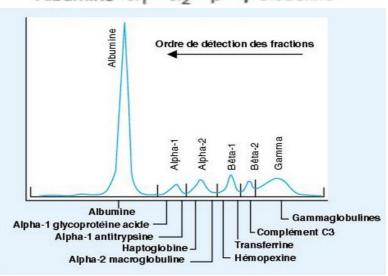
• 4.2. Electrophorèse des protéines plasmatiques

• 4.2.1. Protéinogramme

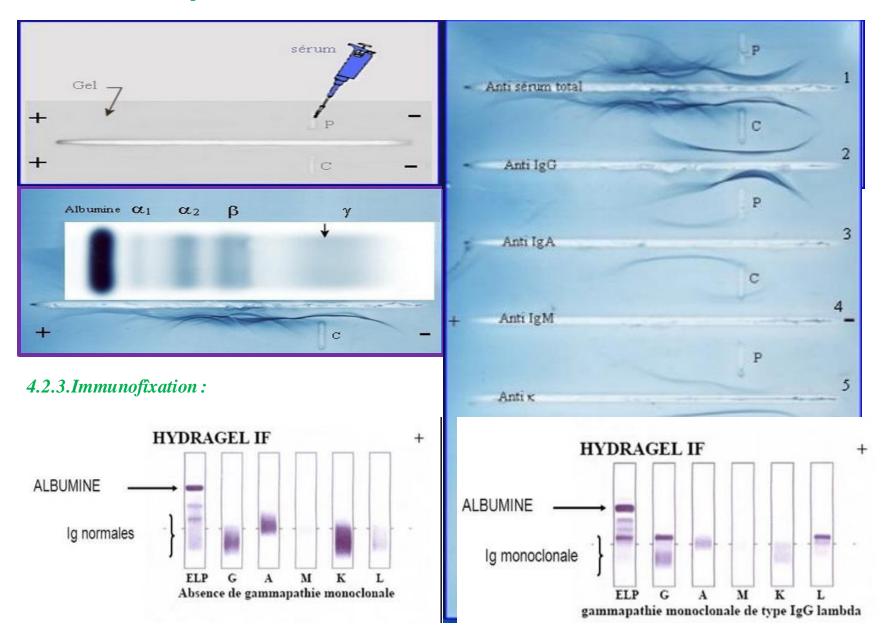




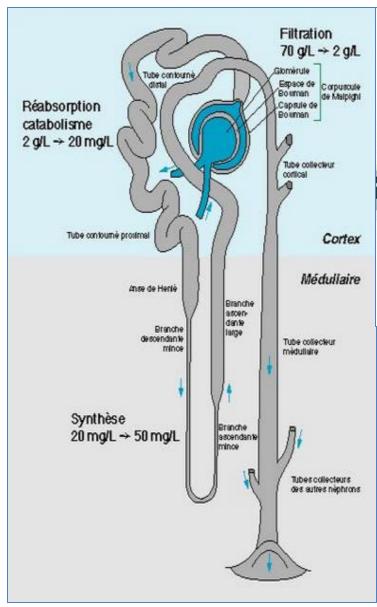


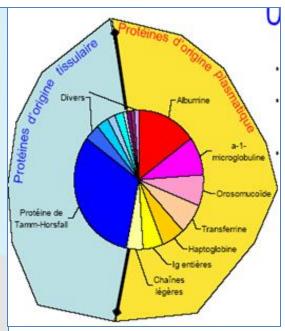


4.2.2. Immunoélectrophorèse:



4.3. Etude de la protéinurie :





inférieure à < 120mg/24h, comportant:

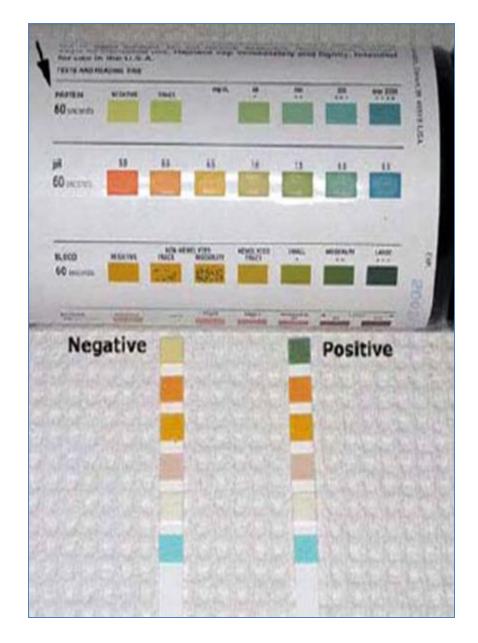
- 50-60% d'albumine (moins de 20 mg/l)
- mucoprotéine deTamm-Horsfall (moins de 30 mg/l)
- des globulines de faible MM:
- \cdot \dot{a}_{1} -microglobuline
- · orosomucoïde
- · chaînes légères
- \cdot $\beta 2$ -microglobuline

4.3.1.Recherche de la protéinurie à la bandelette

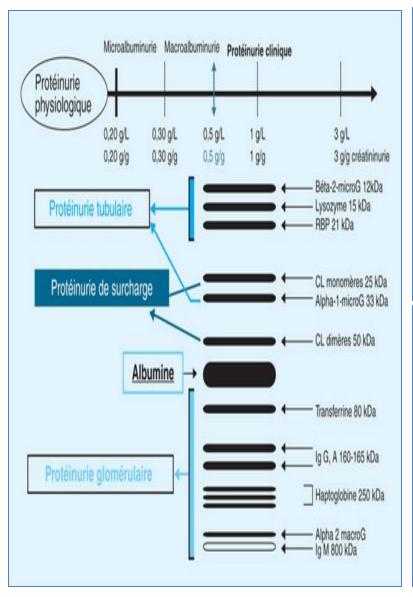


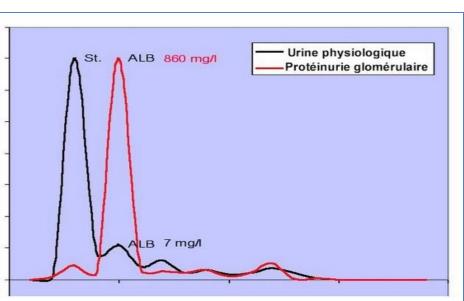
4.3.2. Quantification de la protéinurie

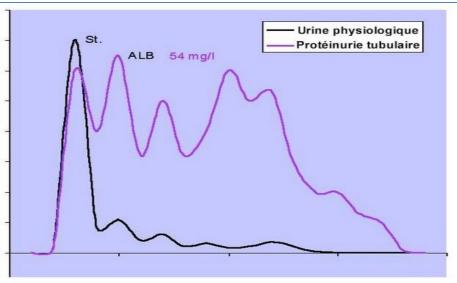
- Au rouge de pyrogallol
- Les protéinuries est :
 - faible abondance : < 1 g/24 heures;
 - moyenne abondance : < à 3 g/24 heures;
 - forte abondance : > à 3 g/24 heures.



4.3.3. Eléctrophorèse des protéines urinaires







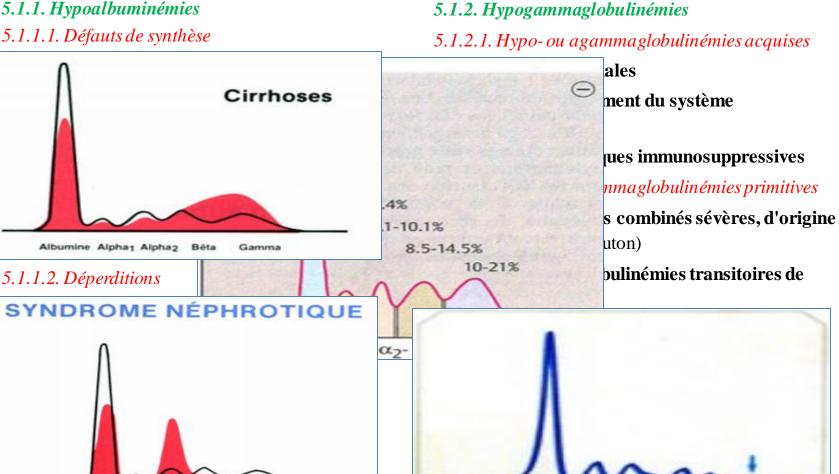
5. VARIATIONS PATHOLOGIQUES

5.1 Hypoprotéinémies

5.1.1. Hypoalbuminémies

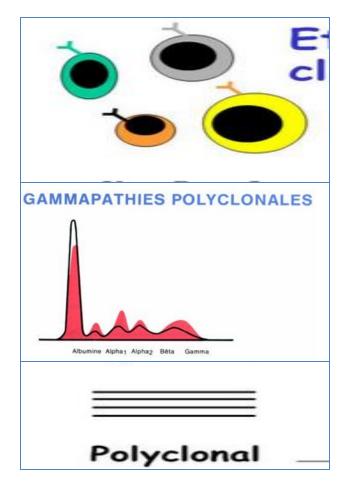
5.1.1.1. Défauts de synthèse

Albumine Alpha₁ Alpha₂



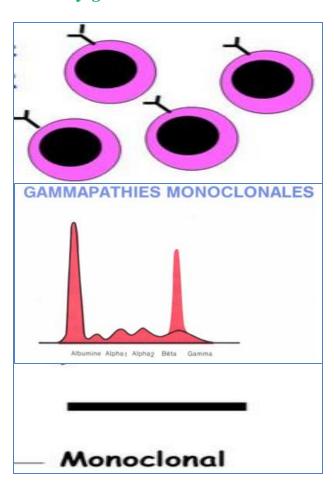
5.2. Hyperprotéinémies — hyperglobulinémies

5.2.1. Hyperglobulinémies diffuses et polyclonales



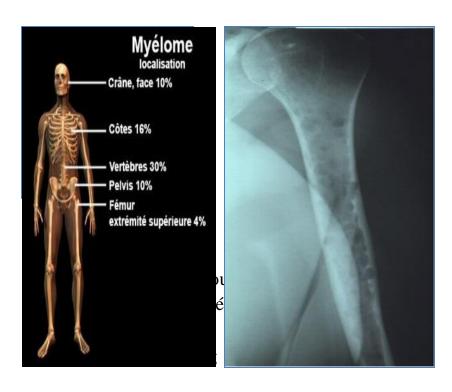
- -Infections aiguës ou chroniques
- -Cirrhoses
- -Maladies auto-immunes et l'asthme

5.2.2. *Dysglobulinémies monoclonales*



- -Myélome plasmocytaire ou maladie de Kahler
- Macroglobulinémie de Waldenstrôm

5.2.2.1. Myélome plasmocytaire ou maladie de Kahler



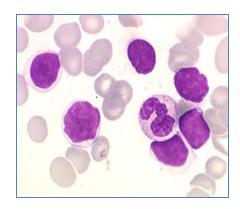
-les urines

• protéine de Bence-Jones faite de dimères de chaînes légères K ou λ dont la synthèse est excédentairepar rapport aux chaînes lourdes.

-la moelle osseuse

• nappe plasmocytaire +plasmocytoblastes

5.2.2.2. Macroglobulinémie de Waldenstrôm



-le sang

 la protidémie élevée est due à la macroglobuline monoclonale, identifiée par le dosage de cette fraction, par le pic en zone β de l'électrophorèse,par l'immunofixation.

-les urines

• la PBJ est beaucoup moins fréquente.

-la moelle osseuse,

• une infiltration lymphoplasmocytaire.

2022

Exploration des protéines plasmatiques



DR TENIOU

Plan:

- 1. Définition
- 2. Métabolisme des protéines plasmatiques
 - 2.1. Biosynthèse des protéines plasmatiques
 - 2.2. Diffusion dans l'organisme
 - 2.3. Dégradation et élimination
- 3. Principales protéines plasmatiques.
 - 3.1. Sérum-albumine
 - 3.2. Glycoprotéines
 - 3.2.1. Protéines de transport
 - 3.2.2. Antiprotéases
 - 3.2.3. Immunoglobulines
 - 3.2.4. Microglobulines
 - 3.3. Marqueurs d'une pathologie cellulaire
 - 3.3.1. Protéines de l'inflammation
 - 3.3.2. Marqueurs tumoraux
 - 3.3.3. Marqueurs non enzymatiques de la souffrance myocardique

4. Exploration

- 4.1. Dosages protéiques
 - 4.1.1. Protidémie totale
 - 4.1.2. Dosage de protéines particulières
- 4.2. Électrophorèse des protéines plasmatiques
 - 4.2.1. Protéinogramme
 - 4.2.2. Immunoélectrophorèse et immunofixation
 - 4.3. Étude de la protéinurie
- 5. Variations pathologiques
 - 5.1. Hypoprotéinémies
 - 5.1.1. Hypoalbuminémies
 - 5.1.2. Hypogammaglobulinémies
 - 5.2. Hyperprotéinémies hyperglobulinémies
 - 5.2.1. Hyperglobulinémies diffuses et polyclonales
 - 5.2.2. Dysglobulinémies monoclonales

Exploration des protéines plasmatiques

1. Définition:

Les protéines représentent la plus grande partie des matières solides du plasma. En dehors du fibrinogène, protéine fibreuse, ce sont toutes des protéines globulaires. Seule la sérum-albumine est une holoprotéine, toutes les autres étant des hétéroprotéines pouvant contenir des lipides (lipoprotéines), des métaux (métalloprotéines) et surtout des glucides, la plupart des protéines plasmatiques sont en effet des glycoprotéines.

Leurs propriétés sont très variables : transporteurs, anticorps, enzymes, agents de pression oncotique, marqueurs de l'inflammation, marqueurs tumoraux, agents de la coagulation, facteurs de croissance, **etc...** mais il faudra différencier les protéines toujours présentes dans le plasma, éléments constitutifs de celui-ci et celles, d'origine cellulaire, n'y apparaissant que transitoirement.

2. Métabolisme des protéines plasmatiques :

2.1. Biosynthèse des protéines plasmatiques :

Toutes les cellules sont capables de synthétiser les protéines au cours de la traduction, mais cela surtout dans un but d'auto-utilisation ; seul trois organes peuvent exporter les protéines dans la circulation générale : ce sont le foie, le tube digestif, et la moelle.

- <u>Au niveau du tube digestif</u>: ce sont surtout les enzymes digestives (pepsine, chymotrypsine, ...etc.) qui sont excrétées dans la lumière intestinale.
- <u>Au niveau du foie</u>: pour la plupart des protéines plasmatiques, la synthèse à lieu dans les cellules du parenchyme hépatique. Le foie fabrique: l'albumine, les glycoprotéines, les lipoprotéines, les facteurs de la coagulation.
- <u>Au niveau de la moelle</u>: les lymphocytes B sont les cellules spécialisées dans la synthèse des immunoglobulines appelées également anticorps

Cette biosynthèse nécessite l'intégrité des cellules formatrices : en cas d'insuffisance hépatique, les protéines synthétisées par le foie ont tendance à diminuer ; tandis que les globulines disparaissent en cas d'absence des cellules lymphocytaires.

Chez l'adulte, la quantité des protéines synthétisées et pénétrant dans le plasma est égale à la quantité qui sort du plasma.

2.2. Diffusion dans l'organisme :

Les protéines diffusent dans le plasma à partir de leur point de synthèse. Parvenues dans le plasma, elles diffusent ensuite +/- dans les liquides extracellulaires.

Les protéines les plus légères (PM = 40.000 à 160.000 Dalton) diffusent dans tous les liquides de l'organisme : on dit que leur espace de diffusion est grand.

Exemple : Albumine : PM = 69.000 DIgG : PM = 150.000 D

A l'opposé, les protéines les plus lourdes ($PM \ge 200.000 \, D$) ne diffusent pas beaucoup dans les espaces extracellulaires, on dit que leur espace de diffusion est petit.

Exemple : Fibrinogène : PM = 200.000 DIgM : PM = 900.000 D

2.3. Dégradation et élimination :

Les protéines du plasma ont une longue durée de vie qui se compte en semaines (Albumine, Ig), d'autres protéines ont une durée de vie courte, qui se compte en jours (Glycoprotéines), ou en heures (prothrombine).

Les sites de disparition des protéines du plasma sont :

- Le TD : point d'élimination de l'Albumine.
- Le rein : les protéines légères franchissent facilement le glomérule rénal.
- Le foie et le système réticulo-endothélial : spécialisés dans la picnocytose (lyse des protéines), sous l'action d'enzyme lysosomiales.

3. Principales protéines plasmatiques :

3.1. Sérum-albumine

Représentant 55 à 60 % de l'ensemble des protéines du plasma, c'est **le** constituant majeur des protéines circulantes. Son poids moléculaire est 69 000 Da contenant 564 amino-acides, répartis sur une seule chaîne peptidique.

Elle est le principal agent de la pression oncotique et joue un rôle très important de transporteur : transport de bilirubine, d'acide gras, de médicaments, d'hormones thyroïdiennes.

Les taux normaux sont de 40 à 50 g/l soit 0,5 à 0,7 mmolll.

Ses variations pathologiques seront uniquement des hypoalbuminémies car les hyperalbuminémies ne sont rencontrées que dans les syndromes, transitoires d'hémoconcentration.

3.2. Glycoprotéines

3.2.1. Protéines de transport

3.2.1.1. *Transferrine*

Le fer sérique est transporté par cette βglobuline, normalement saturée seulement au tiers de ses possibilités d'accueil.

Les taux usuels sont de 1,5 à 3 g/l.

En raison de sa taille (poids moléculaire 90 000 d), la sidérophiline apparaît rapidement dans l'urine, après l'albumine, dans **les syndromes néphrotiques** expliquant l'anémie hypochrome observée souvent dans ces cas.

3.2.1.2. Céruléoplasmine

Riche en cuivre, ce qui lui donne et sa couleur bleue et son nom, cette $\alpha 2$ glycoprotéine est en fait une **oxydase** dans laquelle le cuivre est un cofacteur.

Elle augmente au cours des états inflammatoires, de la grossesse, des traitements oestrogéniques.

Son taux est très diminué au cours de la maladie de Wilson.

3.2.2. Antiprotéases:

On range dans ce groupe une famille de protéines ayant des propriétés inhibitrices vis-à-vis des protéases (enzymes hydrolytiques libérées par les polynucléaires) diverses circulant dans le plasma.

$3.2.2.1.\alpha l$ antitrypsine:

C'est une glycoprotéine de petite taille qui augmente au cours des états inflammatoires où de nombreuses enzymes, en particulier lysosomiales, sont relâchées.

le taux normal est de 2 à 4 g/l.

Des variations pathologiques sont notées :

- au cours de l'inflammation où le taux est banalement augmenté ;
- *les diminutions*, par contre, sont plus intéressantes car génétiques **ou** acquises. Elles intéressent la pathologie pulmonaire et hépatique.

Au cours de bronchopneumopathies et d'emphysèmes, des déficits très Importants ont été observés. La structure des parois alvéolaires est dégradée par les enzymes protéolytiques des leucocytes, des macrophages et des plaquettes et remplacée par un tissu fibreux non fonctionnel pour les échanges gazeux et dont l'élasticité est quasi nulle.

Au cours de cirrhoses infantiles, le déficit d'activité antiprotéasique est responsable de la destruction des cellules et de leur remplacement par du tissu fibreux, expliquant la cirrhose et l'ictère néonatal.

3.2.2.2. α2macroglobuline:

c'est une volumineuse glycoprotéine qui en se combinant aux diverses enzymes protéolytiques circulantes ,elle pourrait ainsi limiter les effets néfastes de la réaction inflammatoire en inhibant les enzymes lysosomiales déversées.

Les valeurs de référence sont: 2 à3,5 g/l.

Les variations pathologiques sont surtout en « hyper » :

- augmentation dans les syndromes néphrotiques liée à une synthèse hépatique accrue et à une rétention contre-balançant la baisse importante de l'albumine du fait qu'elle ne franchit pas facilement la membrane glomérulaire pathologique.
- augmentation dans l'inflammation aiguë.

3.2.3. Immunoglobulines

Autrefois appelées « γ globulines » du fait de leur migration électrophorétiques majoritaire en zone γ , les immunoglobulines sont le support de l'immunité humorale, sous forme **d'anticorps.**

Les cellules qui fabriquent les anticorps sont les plasmocytes et les lympho plasmocytes, tous issus des lymphocytes B et pouvant se développer à partir d'une seule cellule souche pour former un clone lorsque un antigène a été détecté et phagocyté par les macrophages.

Les immunoglobulines sont très hétérogènes, pouvant être classées en 5 classes différentes, objectivées à l'immunoélectrophorèse et définies par la structure de l'une de leurs chaînes, la chaîne lourde .

On distingue ainsi:

les Ig G avec chaîne lourde γ,

les $IgA : \alpha$

 $les\;IgM:\!\mu$

les IgD :δ

les IgE : ε

Les trois premières sont quantitativement les plus importantes.

3.2.3.1.Structure générale :

Toutes les immunoglobulines ont un motif commun constitué de 4 chaînes polypeptidiques, identiques deux à deux .

Les chaînes dites légères ont un poids moléculaire de 22 000 Da, alors que les plus lourdes ont 50 000 Da. Ces chaînes sont réunies entre elles par des ponts disulfure et la coupure qu'elle subissent lors de l'hydrolyse par la papaïne entraîne l'apparition des fragments Fab (fixant l'antigéne) et Fc (fixant le complément) bien classiques maintenant.

Chaque chaîne lourde est constituée de deux parties :

- *une partie constante* (c), définissant *l'isotypie*, dont la séquence en aminoacidesest identique, pour la même espèce, dans toute molécule d'immunoglobuline de la même classe

- *une partie variable* (v), responsable de *Vidiotypie*, dont la séquence est adaptée à chaque antigène, permettant sa reconnaissance spécifique.

Les chaînes légères ont seulement deux types de séquence appelés kappa(K) et lambda(X) qui s'associent avec toutes les variétés de chaînes lourdes. Le type K prédomine.

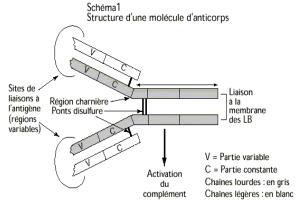


Fig -1- structure de base d'une immunoglobuline

3.2.3.2. Structures particulières :

Les *immunoglobulines G* sont sous forme monomérique (poids moléculaire 150 000 Da). Les *immunoglobulines A* sont présentes dans le plasma et dans les liquides de sécrétion des cellules épithéliales. Dans le plasma, elles sont sous forme monomérique traditionnelle alors que dans les sécrétions elles sont généralement unies en diméres.

Les $Ig\ M$ ou macroglobulines sont polymérisées, associant généralement 5 subunités monomériques unies entre elles par une chaîne J. Leur poids moléculaire atteint ainsi 800 000 ou 1 000 000 Da.

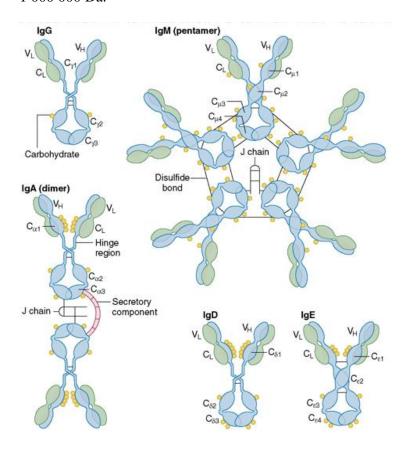


Fig-2-stuctures des différentes classes des immunoglobulines

3.2.3.3. Taux normal des immunoglobulines :

Ils varient selon l'âge, les Ig G chutant rapidement après la naissance pour remonter progressivement, comme Ig M et Ig A, à partir de la 4e semaine. Des taux constants sont obtenus à environ 4 ans.

Chez l'adulte les valeurs de référence sont les suivantes :

Tableau 1 • Concentrations moyennes des immunoglobulines sériques

b	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Taux (g/l)	8 à 12	2à4	0,6 a i ,2	0,1 à 0,3	0,1 à 0,5

3.2.4. Microglobulines

On trouve en zone $\alpha 1$ et $\beta 2$ de l'électrophorèse des protéines de faible poids moléculaire dont la $\beta 2$ microglobuline ;Glycoprotéine produite par les cellules nucléées de l'organisme.

Elle fait partie du complexe d'histocompatibilité majeur de la classe I, après son relargage des membranes, la protéine est facilement filtrée au niveau du glomérule du fait de sa petite taille et elle estensuite totalement réabsorbée par le tubule rénal.

Le taux plasmatique normal est de 1,2 à 2 mg/l.

Le taux urinaire, normalement faible, augmente dans les tubulopathies et son dosage urinaire est aussi utile pour la surveillance des greffes rénales.

Dans le plasma l'élévation de son taux est observée dans l'insuffisance rénale et dans divers cancers.

3.3. Marqueurs d'une pathologie cellulaire

3.3.1. Protéines de l'inflammation

Un certain nombre de protéines plasmatiques voit leur taux augmenter fortement et de manière non spécifique au cours des états inflammatoires. On les appelle « protéines de la phase aiguë ». Leur élévation est due à une augmentation de synthèse hépatique, médiée par l'interleukine 1. Ainsi le dosage de ces protéines peut suivre l'etat de l'flammation à coté de la vitesse de sédimentation globulaire, (VS)

La VS est mesurée grâce à un tube d'environ 25 cm de hauteur, rempli de sang citrate et donc incoagulable, maintenu verticalement. Au bout d'une heure, la hauteur de la colonne plasmatique est mesurée avec un décimètre. Elle représente la sédimentation des globules rouges sous l'influence de la gravité et *elle est normalement* < 5 mm.

Toute augmentation, en dehors d'une anémie, est habituellement le fait d'une *inflammation ou d'un cancer* (VS souvent > 100 mm), ce qui lui donne une valeur de dépistage grossier intéressante. Les facteurs diminuant la VS sont la polyglobulie, la macrocytose, l'hypoprotéinémie.

3.3.1.1. Orosomucoïde

C'est une protéine $\alpha 1$, de faible poids moléculaire cofacteur de la lipoprotéine lipase, très riche en sucres et en acide sialique, ce qui lui a conféré aussi le nom de glycoprotéine acide $\alpha 1$.

Sa concentration normale varie entre 0,6 et 1,2 g/L

Elle s'élève fortement dans les états inflammatoires, en particulier au cours du rhumatisme articulaire aigu de l'enfant ou **maladie de Bouillaud,** dans lequel l'évolution favorable était suivie par la baisse progressive du taux d'orosomucoïde.

3.3.1.2. Haptoglobine

Capable de fixer l'hémoglobine, d'où son nom .La fixation d'hémoglobine entraîne la formation d'un complexe Hb-Hp qui sera éliminé dans les urines

le taux varie entre 0,5 et 1,5 g/l.

Les variations pathologiques observées sont :

- abaissement, voire effondrement dans les hémolyses, particulièrement utile lors des hémolyses discrètes ;
- élévation dans les états inflammatoires très sensible de l'inflammation mais non spécifique. Le taux d'haptoglobine peut s'élever jusqu'à 10 g/l .

3.3.1.3. Protéine C réactive (CRP) :

Glycoprotéine qui porte son nom en raison de sa propriété de précipiter au contact du polysaccharide C du pneumocoque. C'est un marqueur très précoce de l'inflammation , s'élevant dans les 2 à 4 heures après le début du processus inflammatoire.

Du fait de sa demi-vie très courte (24 heures), la CRP est aussi un témoin précoce de l'efficacité thérapeutique, lors d'une antibiothérapie par exemple.

Le taux normal varie de 0 à 6 mg/l.

Les élévations de la protéine C réactive sont observées :

- dans tous les **états inflammatoires** où l'augmentation précède celles de l'orosomucoïde et de l'haptoglobine (2 à 3 jours) et du fibrinogène (après 13 jours);
- dans les **infections bactériennes néonatales**, renseignant sur l'efficacité de l'antibiothérapie ;
- dans **la surveillance post-opératoire** où la CRP s'élève systématiquement après l'intervention chirurgicale et atteint son pic en 2 à 3 jours. Si sa concentration sérique continue à s'élever au 4e jour, il faut craindre une complication infectieuse.

3.3.1.4. Fibrinogène

Destiné essentiellement à se transformer en fibrine et à former le caillot au cours de la coagulation, le fibrinogène est aussi une protéine de la phase aiguë dont le taux augmente au cours des syndromes inflammatoires.

Les valeurs de référence chez l'adulte sont 2,5 à 3,5 g/l.

L'intérêt du dosage du fibrinogène sera donc mixte, dans tout **processus inflammatoire**, où son élévation accompagnera celle de la VS et des autres marqueurs protéiques et en **hémostase**, où le temps de thrombine explore plus particulièrement la fibrinoformation.

3.3.1.5. Sérum amyloïde A protéine

La sérum amyloïde A protéine ou SAA est la plus petite des protéines de la phase aiguë .Elle apparaît précocement dans toute inflammation aiguë.

3.3.2. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs biologiques des cancers sont des molécules fabriquées par les cellules tumorales et présentes dans la circulation sanguine.

La transformation maligne de nombreuses cellules s'accompagne de l'activation **d'oncogènes ou de proto-oncogènes** déclenchant la biosynthèse de protéines dites « transformantes », enzymes de type protéine-kinases, facteurs de croissance pouvant alors expliquer à leur tour le développement anarchique du cancer.

Tous ces marqueurs permettent au laboratoire qui les dose de participer au diagnostic ou surtout à la surveillance de l'évolution des cancers en cause.

Bien sûr le marqueur tumoral idéal n'existe pas car cette substance devraitavoir les propriétés suivantes : fabriquée par la tumeur elle-même, elle devrait permettre le diagnostic, l'appréciation de la masse tumorale, son extension métastatique éventuelle, et aussi l'apport de substances thérapeutiques localement(immunothérapie par anticorps monoclonaux dirigés contre cette substance).

Tableau	2	•	Intérêt (clinique	de que	elques	marqueurs	tumoraux.
---------	---	---	-----------	----------	--------	--------	-----------	-----------

Marqueur	Normalité	Cancer	Diagnostic	Pronostic	Suivi
AGE	< 7 μg/l	Côlon	0	+	++
AFP	$< 10 \mu g/l$	Foie	+	++	+++
PSA	< 4 µg/1	Prostate	+/-	+	+++
ÇA 15-3	25 U/ml	Sein	0	+	++
ÇA 125	< 35 U/ml	Ovaire	0	+	++
CA19-9	< 35 U/ml	Pancréas	0	+++	
hCG	$<$ 0,4 μ g/l	Testicule	++	++	+++

3.3.2.1. Antigène carcinoembryonnaire

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est une glycoprotéine présente dans le foie, l'intestin et le pancréas foetal au cours des premiers mois de la grossesse.

Cet antigène oncofoetal a été mis en évidence d'abord dans les cancers du côlon, grâce à des anticorps monoclonaux, puis dans d'autres tissus normaux où son taux reste cependant très faible.

L'intérêt clinique n'est pas le diagnostic des **cancers du côlon ou du sein** mais la **surveillance thérapeutique et pronostique** chez un patient déterminé.

3.3.2.2. α-foetoprotéine :

L'alpha-foetoprotéine (AFP) est une glycoprotéine du sérum foetal disparaissant dans les semaines qui suivent la naissance.

L'intérêt de l'AFP vient de son élévation dans un grand nombre de **carcinomes hépatocellulaires** pour lesquels, associée à l'échographie, elle sera un bon élément de diagnostic, confirmé bien sûr par l'histologie après ponction biopsie.

L'AFP est aussi un marqueur intéressant des tumeurs testiculaires où il est augmenté, avec hCG et p hCG, dans 70 % des tumeurs germinales en dehors des séminomes. Dans ces cas, les marqueurs ont un grand rôle diagnostique car dépistées précocement, ces tumeurs ont un pronostic favorable. Enfin en **pathologie obstétricale**, l'AFP est utilisée comme marqueur d'anomalies du développement du tube neural du foetus (*spina bifida*, anencéphalie par exemple).

3.3.2.3. Antigène spécifique de la prostate (PSA)

Produite dans les cellules épithéliales de la prostate, cette protéase ou « prostate spécific antigen » ou PSA, est abondante dans le liquide séminal.

Le PSA circule dans le sang sous plusieurs formes : libre, complexé à α1antichymotrypsine,

Le dosage classique concerne PSA total < 4 mg/1

La fraction libre est accessible au dosage, permettant d'étudier le rapport PSA libre/ PSA total. Son intérêt clinique est lié à la pathologie prostatique et en particulier au cancer de la prostate, le plus fréquent des cancers masculins.

Il est alors souvent considéré comme un marqueur ayant une petite valeur diagnostique permettant, pour des taux entre 4 et 10 mg/1 de différencier adénome

ou hypertrophie bénigne de la prostate et cancer. Plus le rapport baisse, plus le risque de cancer est élevé, car la fraction de PSA libre est significativement plus faible chez les sujets porteurs d'un cancer, et en dessous de 15 pour ce rapport, la biopsie est indiquée.

Le dosage de PSA total est aussi utile pour la surveillance post-thérapeutique,

3.3.2.4. Hormone chorionique gonadotrophique

'L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est une hormone glycoprotéique,

.

synthétisée par le placenta .Deux sous-unités sont présentes. La chaîne α est identique à celle de LH, FSHet TSH. La chaîne (β en revanche est spécifique et est d'ailleurs souvent dosée isolément sous le nom de β hCG.

hCG ou β hCG est utilisée pour **le diagnostic précoce de la grossesse,** car elle est détectable dans les urines à partir du 8e jour après la fécondation.

En pathologie ce sont des marqueurs des tumeurs d'origine trophoblastique :

- tumeurs testiculaires en dehors des séminomes, bien que certains de ceux-ci aient des taux élevés d'hCG ;
- grossesse molaire ou choriocarcinome en pathologie obstétricale.

Dans ces divers cas hCG a une valeur majeure pour le diagnostic et **pour la** surveillance de ces tumeurs.

3.3.2.5. CA 15-3

II s'agit du « cancer antigen» 15-3, glycoprotéine identifiée dans le plasma au cours des tumeurs mammaires humaines.

Ce marqueur peut être utilisé pour le **bilan d'extension et la surveillance des cancers du sein** car il s'élève très précocement lors de la survenue de métastases, souvent même avant la traduction clinique de celles-ci.

3.3.2.6. CA-125

Le CA-125 est un **marqueur du cancer de l'ovaire,** quel qu'en soit le type histologique, utilisé encore pour le suivi des malades et non pour le diagnostic.

3.3.2.7. ÇA 19-9

Des taux élevés de cet antigène sont observés dans les cancers pancréatiques et les cancers du côlon. Sa spécificité pour les cancers du tractus digestif est bonne, en particulier pour **les adénocarcinomes du pancréas,** ce qui lui permet de participer en partie au diagnostic, difficile, de ce cancer profond. Il permet en effet de faire la différence entre une pancréatite chronique et un cancer.

3.3.3. Marqueurs non enzymatiques de la souffrance myocardique (voir cours des marqueurs cardiaques)

4. Méthodes d'exploration des dysprotéinémies :

L'exploration des protéines plasmatiques est réalisée par le dosage individuel de telle ou telle protéine, par le regroupement de quelques dosages, sous le terme de profil protéique, par l'électrophorèse qui peut être faite sur des supports différents et enfin par l'étude éventuelle d'une protéinurie.

4.1. Dosages protéiques

Ils concernent, soit la protéinémie totale, soit des dosages individuels de protéines plasmatiques.

4.1.1. Protidémie totale :

Le dosage des protéines ou protides totaux est effectué par la traditionnelle réaction de biuret, plus ou moins modifiée ou par simple réfractométrie permet de dépister une éventuelle hyper ou hypo protidémie.

• *Méthode de Biuret*: sur un tube hépariné, une solution fortement alcaline de sulfate de Cu++ (CuSO4) ajoutée à une solution de protéine aboutit la formation d'un complexe entre l'ion cuivrique et les liaisons peptidiques avec apparition d'une coloration violet pourpre (méthode spécifique mais peu sensible lecture à 540 nm).

• Le taux normal est de 65 à 75 g/l.

4.1.2. Dosage de protéines particulières

4..1.2.1. Dosages isolés

1 Toutes les protéines dont nous avons parlé ci-dessus peuvent être dosées individuellement, par des méthodes immunométriques maintenant automatisées. Leur dosage est habituellement demandé à l'occasion d'un syndrome ou d'une maladie particulière. Ainsi, par exemple, la concentration de la *sérumalbumine*, associée aux *facteurs de l'hémostase*, est-elle très utile dans uneinsuffisance cellulaire hépatique.

Sur le plan technique, diverses méthodes sont utilisables :

dosages turbidimétrique ou néphélémétrique laser après immunoprécipitation :

- Principe:
 - Permet de détecter la formation de Complexes Immuns insolubles des protéines à fortes concentrations (haptoglobine, transférine)
 - ➤ Ces CI dispersés en solution provoquent une augmentation de la turbidité du milieu réactionnel ce qui provoque une réflexion, diffusion et absorption d'un fuseau lumineux incident.

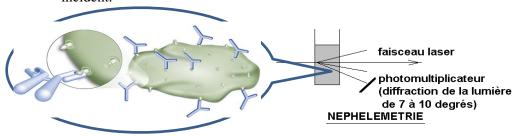


Fig-3- dosage néphélémétrique

dosage radio-immunologique avec marqueur isotopique :

Réservées pour les protéines à très faibles concentrations (hormones, marqueurs tumoraux). On mélange une quantité d'Ag marquée (Ag*) en excès avec l'Ag à doser (Ag) ; on les met en présence d'une quantité constante d'Ac. Il se produit une compétition entre les molécules Ag (Ag* et Ag) pour se fixer à l'Ac. Plus il y'a des molécules non marquées (Ag) et moins il y'a de complexe Ag*-Ac.

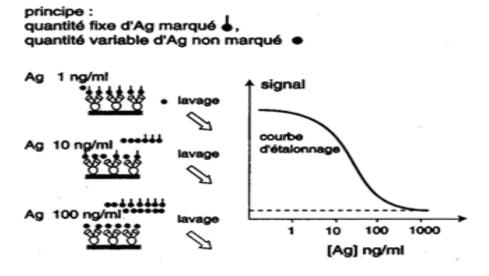


Fig-4- dosage radioimmunologique

- dosage avec marqueur « froid » : enzyme, composé fluorescent, composé chimiluminescent :
 - les complexe Ac-Ag sont détectés par une antiglobuline marquée par un traceur qui permet la quantification de la protéine du départ .
 - Les marqueurs les plus utilisés sont :
- -les **fluorochromes** (fluorescéine ou rhodamine) composé fluorescent détéctes par desfluorimetres.
- -les **radio-isotopes** (ex : l'iode-125 et le tritium détéctés des compteurs à scintillation)
- -les **enzymes** (la phosphatase alcaline ou la peroxydase du raifort) détéctés par colorimétrie, fluorimétrie ou luminéscence

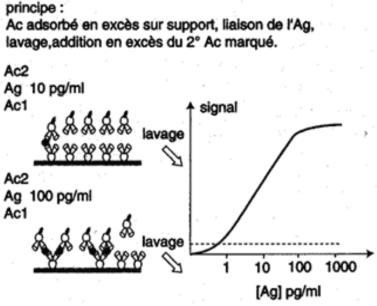


Fig-5- dosage avec marqueurs froids

4.1.2.2. Profil protéique :

C'est la représentation graphique des dosages de plusieurs protéines, exprimés en g/l ou mieux en pourcentage de la normale en fonction de l'âge et du sexe du sujet. Deux types de profils peuvent être envisagés :

- *Un profil élargi*, à 8 ou 10 protéines, dit d'orientation, comportant une série de protéines très différentes en ce qui concerne leur origine, leur demivie, leurs fonctions ou leur régulation. Ce type de bilan est destiné à mettre en évidence un maximum d'information biologique utile au diagnostic ou au dépistage de complications. Il sera toujours accompagné d'une électrophorèse. Les indications les plus fréquentes sont reliées aux situations suivantes :
- débrouiller des hypothèses diagnostiques suggérées par une VS accélérée, une fièvre prolongée, une altération inexpliquée de l'état général, des algies diffuses avec ou sans syndrome inflammatoire clinique;
- caractériser la nature et l'étiologie d'une anémie ;
- préciser la fuite protéique en cas d'entéropathie exsudative ;
- mettre en évidence un déficit immunitaire au cours d'infections chroniques ou récidivantes ;

- *Un profil minimum ou ciblé, de 2 à 3 protéines,* destiné essentiellement au suivi évolutif d'un syndrome inflammatoire, d'une intervention chirurgicale, d'un état de dénutrition profonde ou d'une hémolyse chronique.

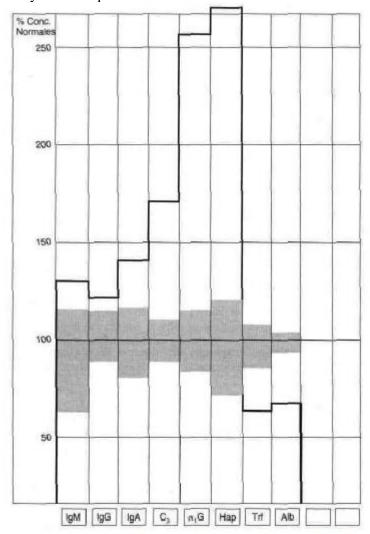


Figure 6 · Exemple d'un profil protéique dans un état inflammatoire intense. (D'après P. Giraudet.) (C_3 = fraction C, du complément, $\alpha_1G = \alpha_0$ glycoprotéine acide ou orosonnacoïde, Hap = haptoglobine, Trf = transferrine, Alb = albumine.

4.2 Electrophorèse des protéines plasmatiques

4.2.2. Protéinogramme

L'électrophorèse consiste à faire migrer et à fractionner grâce à un champ électrique, au sein d'un milieu variable et dans un tampon de pH déterminé, les protéines séparées par leur **charge électrique et leur taille.**

La technique consiste à *déposer quelques microlitres de sérum* sur le support dand un tampon de pH à 8,6 auquel les protéines s'ionisent comme des anions, migrant donc vers l'anode, à *laisser migrer durant un temps fonction du support* : 15 à 25 minutes pour l'acétate, 30 à 60 minutes pour le gel de polyacrylamide.

Fixation et coloration sont, dans le temps suivant, habituellement faites avec le même réactif le rouge Ponceau).

Après transparisation du support, la lecture photodensitométrique de la coloration de chaque bande donne le tracé classique où apparaissent les

5 pics : Albumine, α , β et γ -globulines.

L'intégration de la surface de chaque pic conduit enfin à un pourcentage de chaque fraction, traduit aussi en gramme/litre si le taux des protéines totales a été donné à l'appareil.

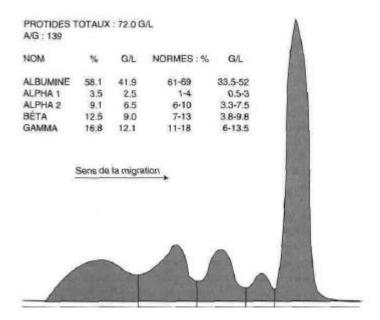


Figure 7 Courbe électrophorétique normale avec les pourcentages des fractions et leur taux en g/l.

L'electrophorése capillaire est une variante qui permet une meilleure séparation des différentes fractions protéiques en un temps plus réduit et donne un profil plus élargi.

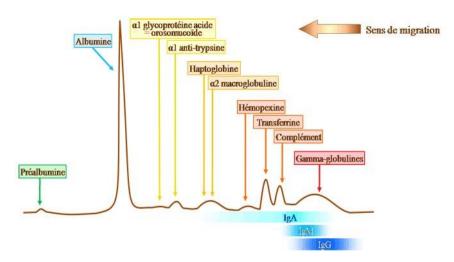


Fig-8-courbe normale d'une éléctrophorèse capillaire

4.2.2. Immunoélectrophorèse et immunofixation :

L'analyse immunoélectrophorétique combine les principes de l'électrophorèse en gélose des protéines et de l'immunodiffusion.

Après séparation des protéines par le champ électrique, on dépose les anticorps (immunsérum anti-protéines plasmatiques humaines, ou immunsérums spécifiques de telle ou telle protéine) dans une gouttière parallèle à l'axe de migration. La rencontre Ag-Ac se traduit, après la diffusion, par un arc de précipitation.

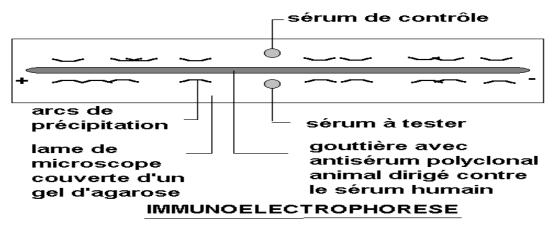
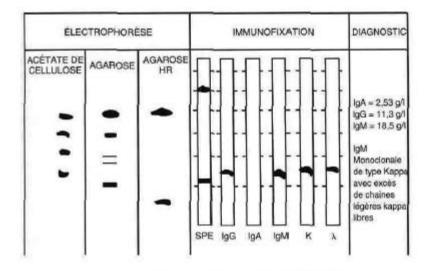


Fig-9- immunoelectrophorèse

L'immunofixation, plus rapide, plus performante et d'interprétation plus aisée tend de plus en plus à remplacer l'immunoélectrophorèse.

L'électrophorèse des protéines en gel d'agarose est suivie par une immunoprécipitation in situ des immunoglobulines avec des antisérums spécifiques de chaque isotype incubés à la surface du gel. Cette technique est particulièrementutile pour le typage des protéines monoclonales : sur un même gel six pistes du même échantillon subissent l'électrophorèse puis cinq pistes sont recouvertes chacune d'un immusérum monospécifique (anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-E,anti-D), la dernière piste étant mise en contact avec un réactif fixateur des protéines pour servir de référence.



Figur 10 Exemple de tracé en électrophorèse et en immunofixation.

4.3. Etude de la protéinurie :

Du fait de leur grande taille les protéines ne franchissent pas la barrière glomérulaire sauf l'albumine et les petites protéines qui sont filtrées et réabsorbées en totalité par le tube contourné proximal aboutissant à une protéinurie physiologique, inférieure à 150 mg/24 h .valeur à partir de laquelle la protéinurie est dite pathologique et elle constitue un marqueur sensible et précoce de toute affection rénale.

En effet, d'une part la quantité de protéines éliminées dépend de l'étiologie et de la gravité des lésions et d'autre part *la nature de ces protéines urinaires ainsi que leurs proportions renseigne sur la localisation de l'atteinte rénale, glomérulaire, tubulaire ou mixte*. De plus, la recherche d'une protéine de Bence Jones(PBJ) est importante pour le diagnostic ou la confirmation du diagnostic d'une dysglobulinémie monoclonale.

- Le dosage des protéines urinaires, détectées par la positivité de la bandelette spécifique (seuil de détection de 300 mg/l)se fait au rouge de pyrogallol ou au bleu de Coomassie.
- L'électrophorèse des urines après concentration est donc une méthode de choix car elle permet de visualiser toutes les protéines présentes dans l'urine pure.
- L'étude qualitative de la protéinurie permet de la définir, de la classer en fonction de son origine
- *Protéinurie tubulaire*, comportant peu d'albumine mais toutes les globulines du sérum ; $\alpha 1$, $\alpha 2$, β et γ .
- *Protéinurie glomérulaire sélective* faite de protéines de bas poids moléculaire, albumine surtout, dépassant 80 % mais aussi transferrine dans un net pic surtout chez le diabétique dont la si fréquente microangiopathie rénale s'exprimera rapidement par une micro albuminurie de l'ordre de 300 mg/24 h.
- -Protéinurie glomérulaire non sélective, dans laquelle toutes les protéines du plasma sanguin peuvent être représentées du fait des lésions très avancées du glomérule.

5. Variations pathologiques

Des hypo- et des hyper protéinémies peuvent être rencontrées. Les premières portent surtout sur la sérumalbumine et les immunoglobulines. Les secondes atteignent exclusivement les globulines car l'hyper albuminémie n'est que relative dans les états d'hémoconcentration (mesure de l'hématocrite).

5.1 Hypoprotéinémies

5.1.1. Hypoalbuminémies

Elles sont provoquées par des défauts de synthèse ou par des déperditions d'origine diverse.

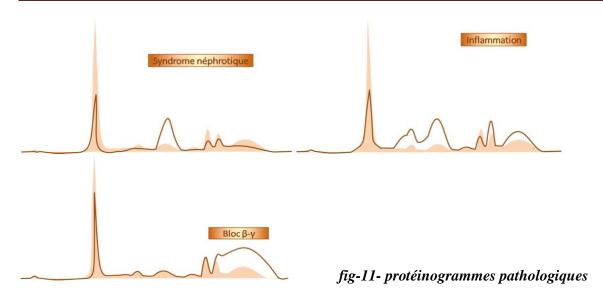
5.1.1.1. Défauts de synthèse

Ils sont notés au cours :

- Des carences nutritionnelles par défaut d'apport protéique :
- kwashiorkor et marasme;
- malabsorptions et mal digestions ;
- cachexie cancéreuse.
- Des atteintes hépatocellulaires graves : cirrhoses (bloc β - γ), ictères graves.
- Des syndromes inflammatoires.
- Des synthèses anormalement élevées d'autres protéines, par mécanisme de compétition, au cours par exemple des dysglobulinémies monoclonales.

5.1.1.2. Déperditions

- Perte rénale. Elle est très importante lors des syndromes néphrotiques. Dans ce syndrome, les molécules protéiques, les plus petites s'échappent par le rein lésé (dépôt de complexes immuns). Le foie fabrique d'avantage de protéines de grandes masses moléculaires telle que les $\alpha 2$ macroglobulines, les β lipoprotéines aussi augmentées du fait de la fuite de l'orosomucoide qui est le cofacteur de la LPL, alors que les autres fractions sont basses à savoir l'Albumine, $\alpha 1$ et les γ globulines. (= VS très accélérée, \uparrow VLDL, \uparrow LDL), IgG \downarrow par perte urinaire.
- Perte digestive au cours des entéropathies exsudatives.
- Perte cutanée dans les brûlures étendues.



5.1.2. Hypogammaglobulinémies

Elles peuvent être acquises ou congénitales.

5.1.2.1. Hypo- ou agammaglobulinémies acquises

Les causes de diminution sont, comme ci-dessus pour l'albumine, les déperditions rénales ou digestives. Quant aux défauts de synthèse on peut les voir lors des syndromes d'épuisement du système immunoformateur ou lors des thérapeutiques immunosuppressives (corticoïdes, ciclosporine).

5.1.2.2. Hypo- ou agammaglobulinémies primitives

Il s'agit de déficits immunitaires spécifiques, touchant soit l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T, soit l'immunité humorale et les lymphocytes B.

On décrit ainsi des **déficits immunitaires combinés sévères**, **d'origine génétique** souvent liés au sexe, et à ne pas confondre avec les **hypogammaglobulinémies transitoires de l'enfance**. Dans ce dernier cas, très fréquent, caractérisé par des infections ORL et trachéobronchiques à répétition, il s'agit d'un simple retard de la synthèse des immunoglobulines qui se corrigera après quelques injections de gammaglobulines ou spontanément, vers l'âge de 4 ou 5 ans. Le diagnostic sera fait, par le dosage spécifique des Ig G, Ig A et Ig M dont on appréciera le taux en fonction de l'âge.

5.2. Hyperprotéinémies — hyperglobulinémies

Les hyperprotéinémies sont toujours des hyperglobulinémies. Celles-ci atteignent souvent plusieurs familles de globulines simultanément, et sont donc plus « diffuses » que les dysglobulinémies monoclonales très localisées aux immunoglobulines et à un clone particulier de celles-ci.

5.2.1. Hyperglobulinémies diffuses et polyclonales

Elles s'observent très fréquemment dans des affections diverses et l'augmentation des globulines à l'électrophorèse affecte soit plusieurs zones, soit la zone gamma exclusivement :

- dans les **infections aiguës ou chroniques :** $\uparrow \alpha 2$ et γ
- dans les **cirrhoses**, l'élévation des (β et γ globulines « en dos de chameau » est très caractéristique. Elle est due à l'augmentation des Ig A et IgM, qui dépasse celle des Ig G et qui se positionne à l'électrophorèse entre les β et γ globulines.
- b l'augmentation isolée des γ globulines se présente à l'électrophorèse comme une courbe arrondie et étalée. Elle s'observe fréquemment dans les **infections**, les **maladies auto-immunes et l'asthme**.

5.2.2. Dysglobulinémies monoclonales

Une dysglobulinémie monoclonale ou gammapathie monoclonale correspond à la synthèse d'une seule immunoglobuline par un clone cellulaire, d'origine lymphocytaire B ou plasmocytaire, en voie de multiplication anarchique. Elle correspond sur le tracé électrophorétique à une bande mince, étroite et très homogène, se traduisant sur la courbe densitométrique par un pic aigu et étroit, dit monoclonal, facile à déceler.

5.2.2.1. Myélome plasmocytaire ou maladie de Kahler

Encore appelé myélome multiple des os, c'est une plasmocytose médullaire maligne d'une fréquence non négligeable.

- La traduction clinique est souvent pauvre au début, avec des douleurs osseuses, une altération de l'état général.
- *La radiologie* montre classiquement des géodes osseuses ou simplement parfois une déminéralisation diffuse.
- Les signes biologiques sont, par contre, très vite évocateurs avec des signes sanguins, des signes urinaires et des anomalies de la moelle osseuse.

Dans le sang, la vitesse de sédimentation est très élevée dépassant 100 ou120 mm, la protéinémie est augmentée, parfois à 100 ou 120 g/1, la calcémie également par processus d'ostéolyse. L'électrophorèse objective (figure 4) un pic monoclonal en zone gamma,

l'immunofixation identifie une Ig G le plus souvent, parfois une Ig A ou D ou E.

La protéine anormale peut être dosée et ses chaînes légères identifiées.

Dans les urines, la présence d'une protéine de Bence-Jones dite thermosoluble, car elle précipite aux alentours de 55 °C et se redissout lorsque la température continue à augmenter . Elle est faite de dimères de chaînes légères K ou λ dont la synthèse est excédentaire par rapport aux chaînes lourdes.

Dans la moelle osseuse, la découverte de foyers myélomateux avec nappe plasmocytaire et cellules jeunes, de type plasmocytoblastes, signe le diagnostic.

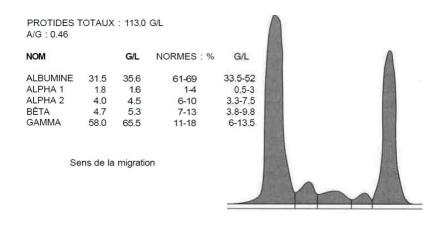


Figure 12 Tracé électrophorétique d'un sérum de myélome avec pic monoclonal.

5.2.2.2. Macroglobulinémie de Waldenstrôm

C'est une hémopathie maligne, comme le myélome, mais la protéine monoclonale est une Ig M, expliquant le nom donné à cette affection.

- Les signes cliniques sont voisins de ceux évoquant la maladie de Kahler, si ce n'est l'âge, habituellement plus avancé, la présence de ganglions, de troubles de la coagulation et d'une anémie. Les géodes osseuses, à l'emporte-pièce, typiques du myélome, sont ici rares ou absentes.
- Les signes biologiques sont moins riches :
- *Dans le sang*, la protidémie élevée est due à la macroglobuline monoclonale, identifiée par le dosage de cette fraction, par le pic en zone β de l'électrophorèse, par l'immunofixation.
- Dans les urines, la PBJ est beaucoup moins fréquente.

• *Dans la moelle osseuse*, une infiltration lymphoplasmocytaire, ou réticulolymphoïde caractérise la maladie.

5.2.2.3. Maladies des chaînes lourdes

Ce sont des dysglobulinémies rares, dans lesquelles les plasmocytes monoclonaux ont perdu la faculté d'associer normalement les chaînes lourdes et légères. Les chaînes lourdes, complètes ou incomplètes, circulent à l'état libre sous forme dimérisée ou polymérisée.

5.2.2.4. Gammapathies monoclonales bénignes

Un pic monoclonal de type myélomateux est assez souvent découvert à l'électrophorèse du sérum de sujets âgés. Le diagnostic de myélome est alors envisagé mais la symptomatologie n'est pas complète et l'évolution ne la voit se compléter que dans 10 à 20 % des cas vers le myélome ou la maladie deWaldenstrôm.

Ces cas très particuliers, qui ont reçu le nom de dysglobulinémies bénignes,nécessitent cependant une *surveillance régulière de 3 mois en 3 mois* pour apprécier la variation du taux de la protéine anormale, Ig G le plus souvent.