

## **Hyperbêtoglobulinémies et sous-classes d'IgG chez le chien Étude sur 50 cas**

par Thérèse FOULON<sup>1</sup>, Paul GROULADE<sup>2</sup>,  
Martine GROSLAMBERT<sup>3</sup>, Paule GROSLAMBERT<sup>1</sup>  
et Jean-Luc CADORÉ<sup>4</sup>

---

### **RÉSUMÉ**

Sur 50 cas d'élévation isolée et en bloc des globulines bêta du sérum de chien en électrophorèse sur acétate de cellulose, l'immunoélectrophorèse fait la preuve d'une augmentation de la sous-classe IgG 1. Pour la majorité, 32 sujets, cette réaction évoque un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire : affections cutanées de mauvais pronostic, maladies systémiques. Dans d'autres cas (6 parasitoses), il pourrait s'agir d'une réponse plus spécifique à certains antigènes.

*Mots-clés* : Chien - Hyperbêtoglobulinémie - Sous-classe d'IgG - Immunoélectrophorèse.

### **SUMMARY**

HYPERBETAGLOBULINEMIA AND IgG SUBCLASSES IN DOGS.  
STUDY OF 50 CASES

We present 50 cases of elevation of serum beta globulins in the dog, detected by cellulose acetate electrophoresis. Immuno-electrophoresis shows that this reaction depends upon a IgG1 subclass elevation. In most of the cases (32), this suggests a cellular immunity disease: cutaneous affections of bad prognosis, systemic diseases. In other cases (6 parasitosis), this could be a more specific response to some antigens.

*Key-words*: Dog - Hyperbetaglobulinemia - IgG subclasses - Immuno-electrophoresis.

### **INTRODUCTION**

Les protéines sériques du chien varient beaucoup en pathologie. L'électrophorèse permet une interprétation de ces variations souvent suffisante en pratique clinique. Elle apporte des éléments diagnostiques et pronostiques.

L'élévation des globulines bêta est rencontrée dans des affections d'expressions symptomatiques diverses difficiles à traiter. L'objectif de ce travail est d'identifier la ou les globulines en cause et de rechercher s'il existe un lien entre les affections rencontrées chez ces sujets.

---

1. Biochimie Médicale A., C.H.U. BP 217 X 38043 Grenoble Cedex 9.

2. In Memoriam.

3. Rue du Haut-Seyssins, 38180 Seyssins.

4. Professeur de Pathologie Médicale, École Nationale Vétérinaire, 69260 Marcy l'Étoile.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1. Techniques

Les protéines totales du sérum sont dosées sur analyseur centrifuge Cobas Bio (Biuret).

L'électrophorèse sur acétate de cellulose gélifié, selon une macrométhode décrite précédemment (6) individualise 7 fractions (3), dont 3 fractions bêta, bêta 1 et 2 souvent comptées ensemble, et bêta 3 (Fig. 1, n° 6). Les valeurs normales ont été déterminées avec la même technique (4).

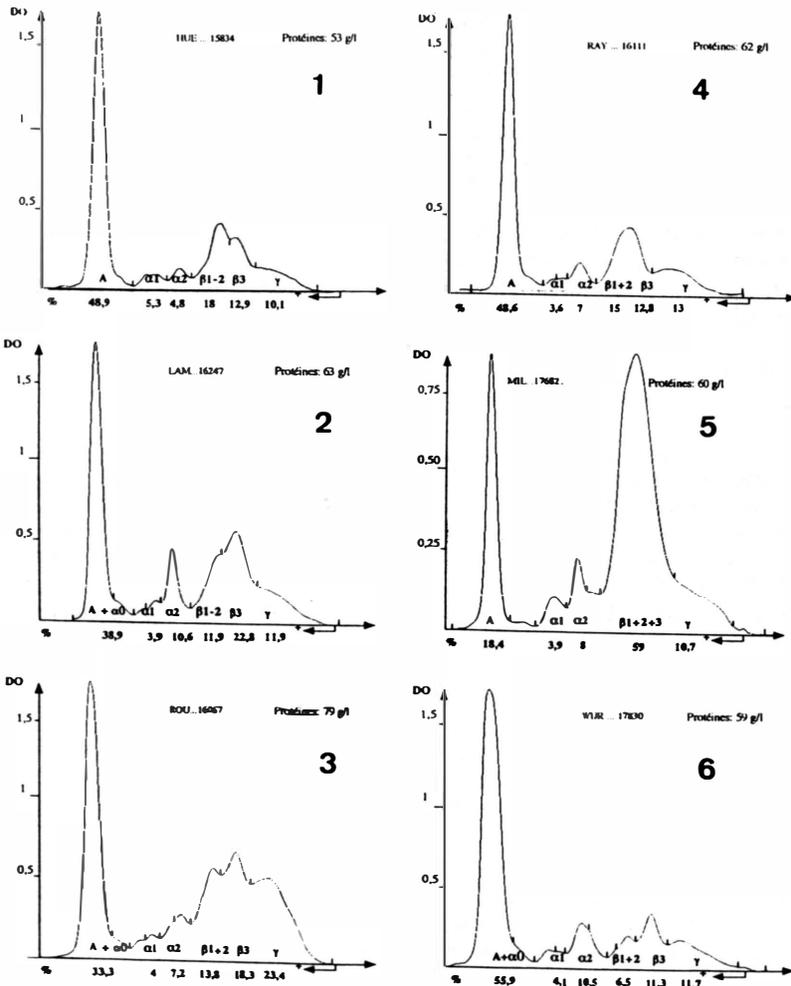


Fig. 1

Aspects morphologiques de l'élévation des bêtaglobulines avec courbe normale en 6: ①: Élévation prédominante des bêta 1 et 2 globulines, ②: Élévation prédominante des bêta 3 globulines, ④ et ⑤: Élévation en bloc des globulines bêta 1 + 2 + 3, modérée en 4, massive en 5, noter la base large de la fraction bêta, ③: Élévation bêta 3 prédominante, avec élévation diffuse de la fraction gamma.

L'immunoélectrophorèse (IEP) a été pratiquée selon la microméthode de SCHEIDEGGER (12) jusqu'en 1993, puis sur supports "Hydrigel IEP" Sebia. Les identifications sont faites, par rapport à un sérum témoin normal, à l'aide des antisérums suivants :

- Antisérums total Cappel (Organon Teknica, réf. 0105-1381), Anti-IgG H + L Cappel (Organon Teknica, réf. 0105-0081), Anti IgG Fc Nordic (Tebu, réf. GAD/IgG/Fc), Anti IgA Fc Nordic (Tebu, réf. GAD/IgA/Fc), Anti IgM Fc Nordic (Tebu, réf. GAD/IgM/Fc), \* Anti IgG Fc Bethyl (Interchim, réf. A40-111), \* Anti IgG<sub>1</sub> Bethyl (Interchim, réf. A40-120), \* Anti IgG<sub>2</sub> Bethyl (Interchim, réf. A40-121), \* Anti IgG Fab Bethyl (Interchim, réf. A40-122).

## 2. Échantillon

La sélection a été faite parmi les sérums sur lesquels a été réalisée une électrophorèse au laboratoire ces 10 dernières années à la demande du Dr Vét.Groulade. Seuls ont été retenus les sérums pour lesquels nous avons pu obtenir des renseignements suffisants : âge, sexe, race, commémoratifs\*\* et présentant :

- d'une part une élévation de la fraction bêta (Fig. 1), avec : soit élévation bêta 1 + 2 prédominante (n° 1) soit plus fréquemment bêta 3 prédominante (n° 2), soit en bloc bêta 1 + 2 + 3 (n° 4). Ce bloc bêta est parfois très important, mais toujours à base large (n° 5).

- d'autre part une zone gamma de morphologie normale, diffuse d'une valeur relative dans les limites normales de l'âge ou modérément augmentée, ne dépassant pas 26% (Fig. 1, n° 3).

L'échantillon, ainsi défini, comprend 50 sujets.

## RÉSULTATS

1. Immunoélectrophorèse (Fig. 2, A et B) : elle permet l'identification des globulines de la fraction bêta : l'hémopexine, la fraction C3 du complément (bêta 1A ou bêta 1C), la transferrine, les immunoglobulines G, A et M.

L'antisérums total (AST) (A) révèle un arc IgG toujours plus long qu'avec le sérum témoin. Il se prolonge jusque dans la zone alpha 2, se rapproche de la gouttière dans la zone bêta, preuve de l'élévation d'une population d'immunoglobulines de mobilité bêta. La fraction C3 du complément s'élève dans 26 cas, les autres globulines varient dans les 2 sens.

---

\* Ces antisérums ont été acquis grâce à l'aide financière du Docteur-Vétérinaire J.M. Blanchard, directeur technique des Laboratoires SOLVAY SANTE ANIMALE, que nous remercions vivement.

\*\* Nous remercions les correspondants du Docteur Groulade P., qui ont transmis les sérums et les renseignements cliniques, en particulier le Docteur Pagès J.P. 31650 St Orens de Gameville.

L'anti IgG H + L (A et B) révèle un arc identique à celui révélé en présence de l'AST. En outre, dans la zone bêta, il se dissocie de la portion gamma de l'IgG, donnant une image d'identité partielle.

L'anti IgG Fc Nordric (A) ne révèle que la population de mobilité gamma de l'IgG.

L'anti IgG Fc Bethyl (B) révèle les 2 populations d'IgG. L'image est comparable à celle obtenue avec l'anti IgG H + L.

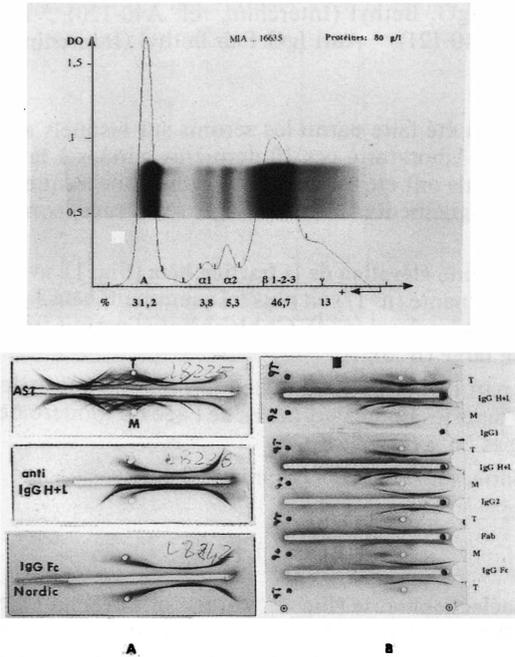


Fig. 2

Identification par immunoelectrophorèse de la population d'IgG augmentée à l'origine de l'élévation des globulines bêta dépistée par l'électrophorèse des protéines sériques (en haut):

- A : 3 lames, selon la méthode de Scheidegger : pour chaque lame, le sérum témoin est en haut, le sérum du malade en bas. - anti-sérum total (AST) : noter la longueur de l'arc de l'IgG du malade, qui va de l'extrémité des globulines gamma jusque dans la zone alpha 2. - anti IgG H + L : même longueur qu'avec l'AST, avec image d'identité partielle de la population IgG bêta et de la population IgG gamma. - anti IgG Fc Nordric : seule l'IgG gamma est révélée.

- B : une plaque sur support Sebia avec alternativement le sérum témoin (T) et le sérum du malade (M) : L'anti IgG H + L confirme la présence de 2 populations d'IgG, image d'identité partielle. L'arc obtenu avec l'anti IgG 1 est symétrique de la population d'IgG bêta, beaucoup plus important que celui du sérum témoin. L'anti IgG 2 révèle la population de mobilité gamma. L'intensité de l'arc est comparable à celle du sérum témoin. L'arc avec l'anti Fab est continu, comme avec l'AST. L'anti IgG Fc Bethyl (dernière gouttière) révèle les 2 populations.

L'anti IgG<sub>1</sub> (B) révèle un arc centré sur la zone bêta, plus fort que dans le sérum témoin.

L'anti IgG<sub>2</sub> (B) révèle un arc centré sur la zone gamma moyenne, d'intensité proche du sérum témoin.

L'anti IgG Fab (B) révèle un arc continu englobant les 2 populations d'IgG.

**En conclusion, la portion bêta de l'IgG correspond à la sous-classe gamma 1, son élévation est la principale cause de l'élévation en bloc de la fraction bêta en électrophorèse. La transferrine, le C3, l'IgA et l'IgM jouent certainement un rôle dans les différences morphologiques des bêta globulines décrites ci-dessus (Fig. 1).**

La **portion gamma de l'IgG** correspond à la sous classe **gamma 2**. Ses variations sont parallèles à celles de la fraction gamma en électrophorèse.

## 2. Cas cliniques (5)

- Sexe, âge et races :

Notre échantillon comprend 13 femelles et 28 mâles, pour les 41 sexes communiqués. L'âge s'étend de 2 mois à 11 ans, avec une moyenne de 5 ans  $\pm$  3,07.

Les races sont assez variées. Deux remarques, il s'agit en majorité de chiens de grande taille et les Bergers allemands sont les plus nombreux, 7 sur 41 races connues.

- Clinique

L'élément commun est le mode de recrutement par un Consultant, pour des affections difficiles à traiter. Elles se répartissent de la façon suivante :

- Les affections cutanées, dermites et pyodermites (23 sujets), leurs étiologies nous sont inconnues. Elles peuvent être secondaires d'origines infectieuse, endocrinienne, allergique, ou bien primitives, suggérant des troubles par hypersensibilité, une maladie auto-immune, un syndrome d'immunodéficience (2).

- Les maladies de système (9 sujets) : une polyarthrite, un lupus, une chorio-rétinite, une myosite à éosinophiles, une bronchite éosinophilique, des manifestations de type stomatite, conjonctivite, état fébrile prolongé.

- Les parasitoses (5 sujets) : une trichinose, une angiospongylose pulmonaire, une ankylostomiase, 2 gastroentérites hémorragiques. Ces affections sont souvent curables, si le diagnostic est suffisamment précoce. Un cas de gastroentérite hémorragique (Fig. 1, n° 5) a été revu 6 mois plus tard en voie de guérison. La diminution de la fraction bêta était spectaculaire, de 59 à 30%.

- Une éosinophilie isolée supérieure à 20% chez 4 sujets.

- Des affections peu évocatrices, inflammatoires ou tumorales avec des signes cliniques ne permettant pas une orientation (9 cas).

## DISCUSSION

- Nous avons éliminé :

a) L'élévation trop importante et/ou irrégulière de la zone gamma (Fig. 3, n° 1). Elle entraîne d'une part une difficulté d'interprétation des bêtaglobulines, d'autre part elle correspond à des pathologies assez évocatrices, type Leschmaniose ou Ehrlichiose (7).

b) Les courbes très particulières d'amylose, qui présentent une hypoalbuminémie marquée associée à une élévation massive des alpha 2 et bêta globulines (Fig. 3, n° 4).

c) L'élévation limitée aux globulines bêta 3, en pic étroit, due à l'augmentation de la **tranferrine**, souvent rencontrée dans les anémies (Fig. 3, n° 5).

d) Les fractions **en bande étroite** de mobilité bêta, en rapport avec une dysglobulinémie monoclonale (Fig. 3, n° 6). Si la fraction est discrète, seule l'IEP permet de faire le diagnostic.

- Les résultats de l'identification immuno-chimique des sous classes d'IgG à l'aide des antisérums utilisés semblent être en accord avec les données de la littérature (9, 11, 14, 15). L'IgG 2 correspond aux 7S  $\gamma$  2a et 7S  $\gamma$  2b de Johnson ou IgG 2 (IgG 2ab) de Vaerman. Elle constitue la fraction gamma en électrophorèse sur acétate de cellulose. L'IgG 1 correspond à la 7S  $\gamma$  1 (IgG d) de Johnson ou IgG 1 de Vaerman. Elle se situe au niveau des bêta 2 globulines en électrophorèse sur acétate de cellulose.

Chacune des 2 sous-classes correspond respectivement aux 2 arcs obtenus avec l'antisérum IgG H + L Cappel et l'anti IgG Fc Bethyl, montrant une image d'identité partielle (Fig. 2). Ces 2 sous-classes sont révélées par l'anti Fab Bethyl. L'absence de révélation par l'anti Fc Nordic est due au fait que cet antisérum est pauvre en anticorps de la sous-classe IgG 1.

Les IgG 2 représentent environ 70% des IgG totales, ceci est en accord avec PERSON (11).

- La synthèse des IgG 1 est précoce. Un chien âgé de 2 mois, atteint d'ankylostomiase, a une élévation très marquée des IgG 1, alors que les IgG 2 sont basses, correspondant à la période d'hypogammaglobulinémie physiologique.

- Quelle est la signification de l'élévation sélective d'une sous-classe IgG ?

La réponse à une stimulation antigénique ne porte pas toujours sur la même population d'IgG, chez le chien comme chez l'homme. Les 2 sous-classes principales, malgré une grande homologie structurale (10), migrent dans des zones électrophorétiques différentes (Fig. 3, n°s 2 et 3).

Chez l'homme, de nombreux travaux ont montré l'intérêt des sous-classes d'IgG. Elles diffèrent par leurs propriétés biologiques. Leur distribution parmi les anticorps est influencée par de nombreux facteurs, qui incluent l'âge, la race, le sexe, les conditions de vie, la composition des antigènes, le mode d'immunisation (1, 13).

Les affections de notre échantillon évoquent pour la majorité une maladie à composante immunologique avec une grande fréquence d'affections cutanées primitives. Il peut s'agir d'une réponse par une seule sous-classe à certains antigènes, et/ou d'une immunodéficience cellulaire à l'origine de l'activation d'une population de lymphocytes B. La concentration des IgG peut être normale ou augmentée, alors que leur activité anticorps

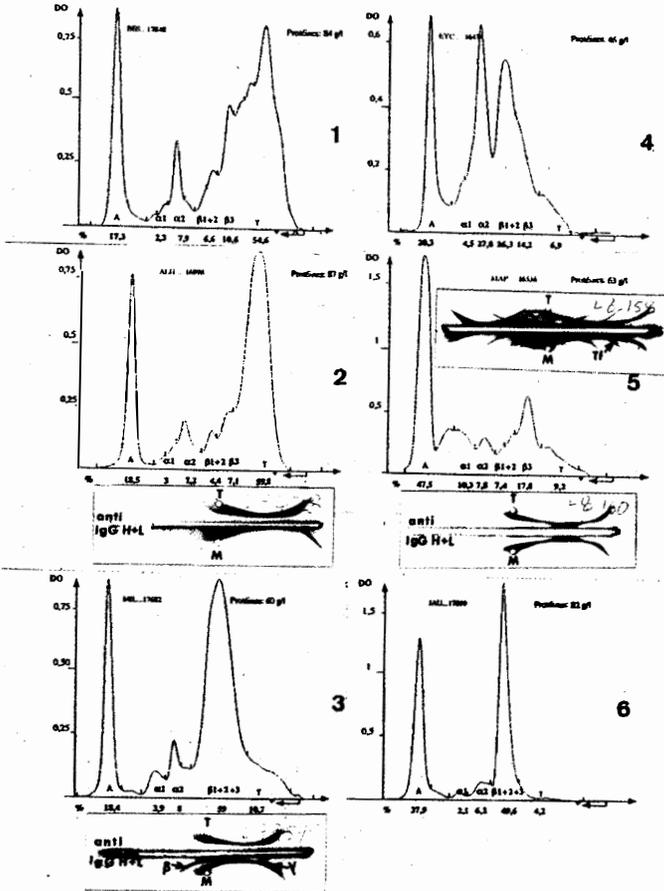


Fig. 3

Aspects morphologiques non retenus dans le choix de l'échantillon : 1 : Élévation importante et irrégulière de la zone gamma. 2 : Élévation massive de la zone gamma (Leshmaniose) : l'anti IgG H + L révèle un seul arc en gamma (IgG 2) très augmenté, à opposer à 3 : Élévation massive en bêta (gastroentérite hémorragique) : l'anti IgG H + L révèle les 2 populations IgG, IgG 1 augmentée et IgG 2 comparable au témoin. 4 : Syndrome néphrotique. 5 : Pic bêta 3 étroit, dû à l'augmentation de la transferrine (Tf), arc de précipitation contre la gouttière de l'antisérum total (AST) en haut et absence d'élévation de la population IgG bêta en bas en présence de l'anti IgG H + L. 6 : Importante fraction en bêta à base étroite : dysglobulinémie monoclonale IgM.

peut être nulle. L'efficacité de la défense contre l'antigène dépend de la sous-classe de l'anticorps (1).

DAY (2), sur des biopsies de peau de pyodermite profonde bactérienne du chien, objective une diminution nette des T lymphocytes chez le Berger allemand par rapport à d'autres races. Il évoque un dysfonctionnement des cellules T, qui pourrait avoir une origine génétique ou représenter un processus secondaire à une infection chronique, avec une prédisposition pour certaines races. Dans notre échantillon, sur les 7 Bergers allemands, 6 présentent une dermite.

**En conclusion**, l'élévation en bloc des globulines bêta du sérum de chien, en électrophorèse sur acétate de cellulose, est due vraisemblablement à l'augmentation de la sous-classe IgG 1. Cette réponse humorale, fréquente au cours d'affections à composante immunologique difficiles à traiter, est aussi rencontrée au cours de parasitoses, dont le pronostic sous traitement est souvent bon. Il peut s'agir d'une réponse à certains antigènes associée ou non à une déficience de l'immunité cellulaire.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHATRON (Ph.) et PONTET (F.). - Structure et fonctions des sous-classes d'IgG. *Ann. Biol. Clin.* 1992, 50, 565-575.
- [2] DAY (M.J.). - An immunological study of deep pyoderma in the dog. *Research in Veterinary Science*, 1994, 56, 18-23.
- [3] FOULON (T.), GROSLAMBERT (P.), GROULADE (P.). - Électrophorèse des protéines sériques chez le chien. Remarques sur les variations analytiques, proposition d'un modèle. *Bull. Acad. Vét. de France*, 1994, 67, 333-344.
- [4] GRELLIER (J.P.). - Les protéines sériques du chien normal et après intervention chirurgicale. Thèse Vétérinaire (Toulouse) 1972.
- [5] GROSLAMBERT (M.). - Thèse Vétérinaire (Lyon) sous presse.
- [6] GROULADE (J.), MILANO (J.M.). - Électrophorèse sur acétate de cellulose des protéines sériques. Thèse Médecine (Grenoble) 1974, n° 20.
- [7] GROULADE (P.). - L'intérêt de l'électrophorèse des protéines sériques dans le bilan et le suivi au cours de la leishmaniose canine. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1988, n° 5 Suppl. 93-101.
- [8] GROULADE (P.). - L'électrophorèse des protéines sériques au cours des pyodermes chez le chien. Remarques à propos de 100 cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1988, n° 6, 507-512.
- [9] JOHNSON (J.S.), VAUGHAM (H.). - Canine immunoglobulin. I. Evidence for six Immunoglobulin Classes. *J. Immunol.*, 1967, 98, 923-934.
- [10] MAZZA (G.), DUFFUS (W.P.H.), ELSON (C.J.), STOCKES (C.R.), WILSON (A.D.), WHITING (A.H.). - The separation and identification by monoclonal antibodies of dog IgG fractions. *J. Immunol. Methods*, 1993, 161, 193-203.
- [11] PERSON (J.M.). - Immunologie des carnivores in RASTERET (P.P.), GOWAERTS (A), et BAZEN (H.). - Immunologie Animale. Flammarion 1990. 527-546.
- [12] SCHEIDEGGER (J.J.). - *Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1955, 7, 103.
- [13] SHAKIB (F.). - Basic and Clinical Aspects of IgG Subclasses. Monographs in Allergy, Karger, Basel, 1986, 19, 318 p.
- [14] VAERMAN (J.P.), HEREMANS (J.F.). - The immunoglobulins of the dog. I. Identification of canine homologous to human IgA and IgM. *Immunochemistry*. 1968, 5, 425.
- [15] VAERMAN (J.P.), HEREMANS (J.F.). - The immunoglobulins of the dog. II. The immunoglobulins of canine secretions. *Immunochemistry*. 1969, 6, 779.

Nous remercions Mesdames GLAISAT Paule, RAPHAËL Raymonde et GARREL Suzanne pour la réalisation des techniques qui sont à la base de ce travail.