

**Découverte d'un variant placentaire de l'hormone de croissance humaine :  
biochimie, physiologie  
et implication dans la sécrétion des formes hypophysaires**

F. FRANKENNE, G. PIRENS, F. GOMEZ, G. HENNEN

*Endocrinologie expérimentale et clinique,  
Université de Liège, B 23, B-4000 Liège, Belgique.*

---

**Summary.** Using two monoclonal antibodies (Mabs), each specific of two distinct hGH epitopes, we evidenced a decrease in serum 22K hGH in pregnant women and increasing levels of a GH-related factor, different from hPL. This factor was extracted from the placenta and partially characterized. Because of its binding to GH hepatic receptors with at least the potency of 22K hGH, it was named human placental growth hormone (hPGH). This hormone alone or together with hPL could therefore take over the role of the lacking pituitary GH in the mother during the last half of pregnancy.

---

Parmi les modifications induites par la grossesse chez la femme enceinte, l'augmentation de l'anabolisme, la résistance accrue à l'insuline et la croissance des taux sériques d'IGF-I (1) fait supposer une augmentation de l'activité sérique de type hormone de croissance liée à la grossesse. L'hormone lactogène placentaire, douée d'une activité somatotrope très faible, mais sécrétée massivement, pourrait être responsable de ces phénomènes, ainsi que l'hormone de croissance hypophysaire. Cependant, le profil sécrétoire de cette dernière pendant la grossesse n'avait pas encore été réellement établi en raison de l'interférence d'hPL dans les dosages radioimmunologiques utilisant des anticorps polyclonaux. Le but originel de ce travail était de produire des ACM (anticorps monoclonaux) anti-GH parfaitement spécifiques vis-à-vis de l'hPL et doués d'une affinité suffisamment élevée pour en dériver des systèmes de dosage aptes à fournir des valeurs précises des concentrations de GH dans le sérum de femme enceinte.

Après fusion et sélection des clones d'hybridome, deux anticorps répondant à nos spécifications ont été retenus. L'étude de leur liaison avec différentes formes et variants de la GH a démontré que l'un, dénommé 5B4, reconnaissait un épitope N-terminal tandis que l'autre, dénommé K24, reconnaissait un épitope interne de la 22K hGH. Le coefficient de corrélation entre les valeurs fournies par les deux RIA dérivés, appliqués à des échantillons prélevés en dehors de toute grossesse, s'élevait à 0,98 (2). Il en était de même pour les sérums de femmes enceintes depuis moins de vingt semaines. Cependant, de la vingtième semaine jusqu'au terme, les valeurs fournies par le RIA 5B4 s'élevaient progressivement, pour atteindre une moyenne deux fois plus élevée que la valeur normale supérieure, tandis qu'au contraire, le RIA K24 donnait des taux décroissants, s'annulant pratiquement à l'approche de la délivrance. Considérant la spécificité des anticorps utilisés, ces résultats apparemment contradictoires nous ont menés à une double conclusion. La première était que la concentration en 22K hGH hypophysaire décroît progressivement dans le sérum maternel puisque l'un de ses épitopes disparaît. Dès lors, les taux croissants fournis par le RIA 5B4 ne

pouvaient être dus qu'à l'apparition, en concentrations croissantes, d'un facteur partageant l'épitope N-terminal mais dépourvu de l'épitope interne de 22K hGH (3). Des dosages effectués sur des extraits de placenta, il s'est avéré que ce tissu est dix fois plus concentré en ce facteur que le sérum.

Ceci donne un argument de poids en faveur de son origine placentaire et nous a conduit à tenter son isolement à partir de ce tissu. Le fractionnement d'un extrait au sulfate d'ammonium, suivi d'une chromatographie sur DEAE cellulose, a fourni une fraction enrichie en hPGH et pratiquement dépourvue d'hPL. L'activité de liaison aux récepteurs à la GH (foie de lapine gestante) du matériel contenu dans cette fraction s'est révélée être plus grande que celle de la forme hypophysaire. Ce facteur structuralement relié à la GH, et vraisemblablement doué d'activité somatotrope, a dès lors été dénommé hormone de croissance placentaire (human placental growths hormone, hPGH). L'hPGH contenue dans la fraction DEAE a été adsorbée sur l'ACM 5B4 couplé à une phase solide (Sephrose CL4B, Pharmacia), puis désorbée à pH acide. Cette fraction désorbée était fortement enrichie en hPGH, mais sous forme de complexe immun en raison d'un faible relarguage de l'ACM. Ce matériel a néanmoins permis, par électrophorèse sur gel de polyacrylamide en SDS, puis transfert sur nitrocellulose et immunorévélation, de mettre en évidence le caractère dimorphique d'hPGH. Celui-ci se répartit en deux formes de poids moléculaires 22K et 25K, respectivement.

Nous poursuivons actuellement la mise au point d'une méthode apte à nous donner des quantités suffisantes de matériel pur pour permettre sa caractérisation complète.

Ces résultats éclairent d'un jour nouveau les phénomènes anaboliques liés à la grossesse chez la femme. Tout d'abord, ceux-ci ne peuvent être dus à la 22K hGH hypophysaire puisque cette dernière disparaît du sérum. Par contre, le variant placentaire, probablement aussi actif, sinon plus, que la forme hypophysaire, pourrait en être responsable. En effet, en admettant une certaine proportionnalité entre les activités de liaison aux récepteurs et l'activité biologique, l'activité somatotrope sérique de l'hPGH chez la femme enceinte serait quatre fois plus élevée que celle de l'hPL et correspondrait en fait à une situation franchement acromégalique en dehors de la grossesse.

Enfin, il faut également envisager une relation de cause à effet entre la croissance des taux d'hPGH et la décroissance de la GH hypophysaire. Dans cette hypothèse, l'apparition du facteur placentaire pourrait être à l'origine de l'inhibition progressive de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone hypophysaire, par un mécanisme qu'il reste encore à mettre en évidence.

- (1) Wilson D. M., Bennett A., Adamson G. D., Nagashima R. J., Liu F., De Natale M. L., Hintz R. L., Rosenfeld R. G., 1982. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, **55**, 858-861.
- (2) Hennen G., Frankenke F., Closset J., Gomez F., Pirens G., El Khayat N., 1985. *Int. J. Fertil*, **30**, 27-33.
- (3) Hennen G., Frankenke F., Pirens G., Gomez F., Closset J., Schaus Ch., El Khayat N., 1985. *The Lancet*, February 16.