

HORMONE GONADOTROPE ET ANTIHORMONE HOMOLOGUE

par A. DODIN

L'immunologie vécut très longtemps sur le concept de *l'horror autotoxicus* (EURLICH). C'est-à-dire l'impossibilité pour un composant normal d'un être vivant de devenir toxique pour son porteur. N. FRIESSINGER fut un des premiers à mettre en doute cette théorie et Collip en 1931 posa le problème des antihormones. Actuellement, à la suite des travaux de ZONDECK (1), de THOMPSON (2), de BUSSARD et GRABAR (3), des travaux plus récents de LEATHEN (4) et de MADDOCK (5) l'existence des antihormones est prouvée. Elles appartiennent au groupe des anticorps. LEATHEN et MADDOCK ont étudié les différents facteurs qui peuvent influencer la formation des antihormones sur l'individu recevant des gonadotrophines.

Nous avons essayé d'obtenir d'une manière simple des anticorps antigonadotrophines chorioniques.

TECHNIQUE ET MATERIEL

L'antigène : Nous avons utilisé une hormone gonadotrope chorionique purifiée : celle des laboratoires Roussel 10.000 unités avec laquelle ont été fait presque tous nos travaux et celle des laboratoires de l'Endopancrine 5.000 unités (procédé Prényl Organon) qui nous a servi à confirmer les résultats obtenus. Il s'agit dans l'un et l'autre cas d'extraits purifiés d'urines de femmes enceintes, l'hormone véritable n'ayant pas été isolée. L'extrait par lui-même n'étant que très peu antigénique, nous l'avons associé à un support, les hématies.

Dans des expériences liminaires, nous avons utilisé des hématies de mouton à 10 p. 100 du culot 10.000 unités d'hormone sous 1 ml de volume. L'ensemble avait un potentiel antigénique faible. La méthode suivante nous a donné des résultats plus satisfaisants :

1° 1 ml de culot d'hématies de mouton lavées, dans 9 ml d'eau hypersalée à 12 1.000 en contact pendant trente minutes à la température du laboratoire, agitation manuelle pour éviter la sédimentation;

2° Centrifugation cinq minutes à 1.500 t. m.

3° Le culot d'hématies est mis au contact de la solution d'hormone gonadotrope (10.000 unités/2 ml d'eau physiologique), durant trente minutes à 4°. L'ensemble est amené à 10 ml avec de l'eau physiologique.

Dans un premier temps, il y a rétraction des hématies, puis celles-ci se gonflent dans la solution physiologique d'hormone. Ces différents temps peuvent être suivis au microscope. L'ensemble a un bon pouvoir antigénique.

Pendant une série d'expériences, nous avons utilisé des hématies de mouton puis sur les conseils de J. DEMARCHE des hématies humaines comme support de sensibilisation sans observer de différence aucune dans le mode d'apparition et le taux des anticorps.

L'IMMUNISATION

Immédiatement après les trente minutes de contact, l'antigène est injecté dans la veine marginale de l'oreille de lapins mâles, tous les quatre jours, total de cinq injections. Le sang est recueilli, par ponction cardiaque (quinze jours après la dernière injection). Nous avons travaillé en général en sensibilisant trois lapins mâles de façon à opérer ensuite sur un pool de trois sérums.

Le sérum obtenu est à la fois un sérum hémolytique pour les hématies de mouton ou d'homme et neutralisant pour la gonadotrophine chorionique.

Activité physiologique du sérum antiprolan

1° Avec l'extrait purifié d'hormone : un millilitre du sérum obtenu est mis en contact avec des quantités croissantes de gonadotrophines chorioniques 5, 25, 50, 100, 500 unités sous un volume de 1 ml pendant 15 minutes à 37° sur l'agitateur de Kline.

Les mêmes quantités de gonadotrophines sont mises en présence dans les mêmes conditions avec 1 ml de sérum de lapins ayant reçu dans les mêmes conditions de sensibilisation des hématies humaines seules.

Chaque dilution, antigène : anticorps, est injectée dans la veine marginale d'une lapine vierge selon la technique de dosage de prolans. Après quarante-huit heures, les ovaires de lapines sont vérifiées :

Présence des follicules hémorragiques sur l'ovaire des lapines

Unités de gonadotrophines injectées	500	100	50	25	5
Avec sérum antigonadotrophine			0	0	0
Sans sérum antigonadotrophine					

Un millilitre du sérum obtenu neutralise 50 unités de gonadotrophines purifiées :

2° Avec l'hormone gonadotrope physiologique :

Un sérum de femelle présentant une mole hydatiforme titrait plus de 50.000 unités/litre de sérum, et moins de 100.000 unités. Nous avons de la même manière mis en contact des quantités de sérum renfermant des quantités décroissantes d'hormone :

2 ml soit cent unités, 1 ml soit cinquante unités, 0,5 ml soit vingt-cinq unités, 0,10 ml, cinq unités.

Présence de follicules hémorragiques sur l'ovaire des lapines

Unités de gonadotrophines injectées	100	50	25	5
Avec sérum anti-gonadotrophine		0	0	0
Sans sérum anti-gonadotrophine				

Le sérum obtenu neutralise donc un sérum renfermant physiologiquement cinquante unités lapines de prolans par millilitre.

Il est à noter que l'inhibition de l'apparition des follicules sur l'ovaire de la lapine est temporaire puisque, réinjectées dix jours après, les lapines - cinquante - et vingt-cinq unités - furent trouvées réagissantes aux mêmes doses d'hormone.

Nous avons essayé d'objectiver cette réaction antigène-anticorps en intégrant le système dans une réaction de déviation du complément. Nous avons utilisé la technique du Kolmer quantitatif.

RESULTATS

Nous avons placé une quantité fixe de sérum anti-prolan en présence de dilutions d'hormone purifiée. Nous avons obtenu une hémolyse totale dans le tube renfermant soixante unités d'hormone.

Avec le sérum de femme enceinte filtrant plus de 59.000 et moins de 100.000 unités lapines par litre de sérum, nous avons obtenu une hémolyse totale pour le tube renfermant soixante-quinze unités lapines environ.

BUSSARD et GRABAR ont montré qu'il était possible d'obtenir un sérum anti-prolan et par là même d'entrevoir un diagnostic sérologique de la grossesse. Nous avons essayé par la méthode que nous avons décrite de filtrer les prolans dans le sérum de femmes enceintes.

Des résultats trop peu nombreux ne nous permettent pas encore de conclure.

RESUME

Nous avons obtenu des sérums anti-gonadotrophines chorioniques par sensibilisation de lapins mâles avec l'hormone purifiée, fixée sur des hématies (mouton, homme). Ces sérums permettent une neutralisation physiologique de l'hormone. Ils permettent également d'envisager son titrage par déviation du complément.

Nous tenons à remercier les laboratoires de l'Endopancrine et les laboratoires Roussel qui nous ont fourni les produits nécessaires à notre expérimentation.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZONDECK et SULMAN, The antigonadotropic Factor, Williams et Wilkins, Baltimore 1942.
- 2^a THOMPSON K.-W., *Physiol. Rev.* 1941, *21*, 538-631, *in* Bussard et Grabar.
- 3^a BUSSARD A. et GRABAR P., *C.R. Acad. Sciences* 1948, *226*, 1643.
- 4^a BUSSARD A. et GRABAR P., *C.R. Bul. Soc. Chim. Bio.* 1947, *29*, 195-211.
5. LEATHEN J.-H., The antihormone Problem in Endocrine Therapy. Recent Progress in Hormon Research, Acad. Press, New York 1949 *1*, 115.
6. MADDOCK W.-O., LEACH R.B., TOKUJAMA I., PAULSEN C.A., A sensitive Antihormone Assay Method employing Chorionic Gonadotrophine as the Test Hormon. Abstract. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1954, *14*, 766.
7. MADDOCK W.-O., LEACH R.B., TOKUJAMA I., PAULSEN C.A., NELSON W.-O., JUSCK E.C., HELLER C.G., Antihormon Formation in Patients receiving Gonadotrophin Therapy. *Acta Endocrin. Supplementum XXVIII*, 1955.