

Le dosage de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) sérique/plasmatique

B. De Backer, assistant ; JM Minon

L'hCG et ses différentes formes

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG), ou gonadotrophine chorionique humaine, est une protéine dimérique composée de sous-unités α et β . L'hCG fait partie de la famille des glycoprotéines pituitaires/placentaires qui inclut également l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH) et la thyrotropine (TSH). Ces hormones possèdent des sous-unités α identiques, tandis que les chaînes β ont des structures différentes et sont responsables des fonctions hormonales spécifiques de chacune d'entre elles.

Par rapport aux autres gonadotrophines, la sous-unité β de l'hCG est la plus grande et la plus glycosylée, ce qui explique sa plus longue demi-vie (36-48 h).

L'hCG, hétérogène en termes de combinaisons de sous-unités et de structure glucidique, regroupe en fait plusieurs variants de poids moléculaires différents, issus de divers tissus producteurs. Ces différentes formes d'hCG, ainsi que leurs métabolites, sont retrouvés dans le sérum aussi bien à l'état physiologique que pathologique. Il s'agit notamment des sous-unités α et β libres, de formes tronquées et/ou hyperglycosylées de l'hCG dimérique ou de la sous-unité β libre.

Il convient dès lors de parler des hCG circulantes, plutôt que de l'hCG régulière/intacte seule. Les différentes formes d'hCG circulantes sont métabolisées au niveau hépatique et rénal et peuvent être retrouvées dans les urines. Environ 20% de la forme régulière sont excrétés dans l'urine, tandis qu'un petit fragment de la chaîne β , appelé fragment β core, constitue le principal produit d'excrétion urinaire de l'hormone.

Production physiologique des hCG circulantes

L'hCG régulière est le principal variant produit **durant la grossesse** et est synthétisée par les cellules syncytiotrophoblastiques du **placenta** dès la nidation de l'œuf dans la muqueuse utérine. Elle est détectable dès le 6^{ème} jour qui suit la fécondation (12^{ème} jour après fécondation in vitro) et pendant toute la durée de la grossesse.

Le taux double toutes les 48 à 72 heures pour atteindre un maximum à la fin du premier trimestre, avant de chuter vers le 4^{ème} mois de grossesse et généralement devenir infra-détectable une semaine après l'accouchement. Des valeurs normales en cours de grossesse sont reprises dans le tableau 1, à titre indicatif.

Etant donné les variations interindividuelles observées, il n'est pas possible de dater avec précision l'âge d'une grossesse à partir des taux mesurés.

Tableau 1. Valeurs normales au cours de la grossesse¹.

Semaines aménorrhée	hCG mUI/mL	
	Médiane	5 ^{ème} -95 ^{ème} percentile
4	141	9,5-750
5	1398	217-7138
6	3339	158-31795
7	39759	3697-163563
8	90084	32065-148571
9	106257	63803-151410
10	85172	46509-186977
12	66675	27832-210612
14	34440	13950-62530

¹ Données de la firme Roche Diagnostics. Résultats d'une étude multicentrique réalisée avec le test Elecsys[®] HCG+ β dans des centres hospitaliers de Belgique, de France et d'Allemagne (2003).

L'hCG est également produite en faibles quantités **par les cellules gonadotropes de l'hypophyse** durant tout le **cycle menstruel**, et en particulier au moment du pic de LH. Cette hCG hypophysaire possède une structure glucidique différente de l'hCG placentaire et son élimination est plus rapide.

L'hCG est par ailleurs exprimée **à bas bruit dans d'autres organes** comme le testicule, la prostate ou le poumon.

En dehors de la grossesse, les concentrations d'hCG circulantes sont très basses et se situent en général aux alentours de la limite de détection des tests commerciaux. Cependant, la sécrétion de l'hormone varie avec l'âge et le sexe. Elle est plus élevée chez la femme et augmente à la ménopause. Des valeurs de référence sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2. Valeurs de référence¹.

Sujets sains	hCG mUI/mL	
	Moyenne	IC 95% ²
Femmes préménopausées, non enceintes	≤ 1	5,3
Femmes postménopausées	≤ 7	8,3
Hommes	< 2	2,6

¹ Données de la firme Roche Diagnostics.

² Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%.

L'hCG en pathologie et utilité de son dosage

Le dosage de l'hCG est utile pour poser le diagnostic de grossesse et en suivre l'évolution. Des taux trop faibles peuvent indiquer une grossesse ectopique, un avortement spontané ou une mort in utero. Des taux supérieurs aux valeurs normales sont une indication de grossesse multiple, de mole hydatiforme ou de néoplasie trophoblastique gestationnelle.

En dehors de la grossesse, la présence d'hCG circulantes est généralement considérée comme pathologique. L'hCG totale est un marqueur de choix pour le diagnostic des choriocarcinomes placentaires et testiculaires. Elle est également très utile dans le monitoring des tumeurs germinales à composante trophoblastique (testiculaires et ovariennes) où son association avec l' α -foetoprotéine est particulièrement intéressante. L'hCG est aussi fréquemment exprimée par les tumeurs neuroendocrines et peut être utile dans le diagnostic et le suivi de certains adénomes hypophysaires. D'autres types de cancers non-gestationnels peuvent produire de l'hCG (sous-unité β généralement) : vessie, rein, appareil digestif, poumon, prostate... Dans ce cas, son expression est considérée comme marqueur de malignité.

Enfin, l'hCG totale et la sous-unité β libre sont dosées dans le cadre de l'évaluation du risque de trisomie 21 au cours des 1^{er} et 2^{ème} trimestres de la grossesse (taux anormalement élevés).

Faibles taux d'hCG persistants

Il convient de noter qu'une persistance de taux faibles d'hCG peut également se produire chez des patientes ne présentant pas de néoplasie, en dehors de toute forme de grossesse.

Face à un cas de positivité d'un test hCG inexplicée, l'éventualité d'un faux-positif doit tout d'abord être écartée. La positivité du test peut être expliquée par des taux d'hCG hypophysaire augmentés, notamment en cas d'insuffisance rénale chronique terminale, le rein jouant un rôle central dans la dégradation et l'élimination des hCG circulantes. L'insuffisance ovarienne primaire et la ménopause peuvent quant à elles engendrer un accroissement de la production d'hCG par l'antéhypophyse, suite à la diminution du mécanisme de rétrocontrôle négatif dépendant des hormones sexuelles. Enfin, une élévation faible de l'hCG peut se rencontrer dans les cas de maladie trophoblastique gestationnelle quiescente, une forme bénigne de maladie du trophoblaste caractérisée par une absence de cellules invasives mais pouvant évoluer vers une transformation néoplasique.

Technique

Le dosage de l'hCG totale dans le sérum/plasma est réalisé à l'aide d'un test immunologique automatisé (électrochimiluminescence, Roche Elecsys[®] HCG+ β) utilisant deux anticorps monoclonaux

de souris dirigés contre différents épitopes de la molécule d'hCG et reconnaissant l'hormone sous ses formes intacte, hyperglycosylée et clivée, ainsi que la sous-unité β libre.

De nombreux tests immunologiques sont disponibles pour le dosage de l'hCG dans le sérum et l'urine. Néanmoins, tous les réactifs ne reconnaissent pas les différentes formes de l'hormone de la même manière, ce qui peut engendrer des variations inter-laboratoires, et limite l'utilisation de certains tests dans le domaine de l'oncologie.

Tarification

Le dosage de l'hCG ne peut pas être porté en compte à l'INAMI pendant les vingt dernières semaines de la grossesse. Le dosage de l'hCG totale et le dosage exclusif et spécifique de la sous-unité β libre ne sont pas cumulables entre eux.

Sources

Guibourdenche J, Fallet C. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010; 39 (5, Supplement 1): H11-H12.

Cole LA. Clinica chimica acta 2012; 413 (1-2): 48-65.