

HCG (hormone chorionique gonadotrope) ET SOUS UNITE β hCG LIBRE

DEFINITION

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est une glycoprotéine présentant un polymorphisme important, ce qui explique les variations de masse moléculaire (40-46 kDa) (le «h» désigne l'espèce «humaine» et non l'«hormone»). Sa structure est dimérique, composée d'une sous-unité β spécifique et d'une sous-unité alpha commune à la FSH, la LH et la TSH. La chaîne bêta de l'hCG a 80 % d'homologie avec celle de la LH et est responsable de l'activité hormonale. Chacune des sous-unités est porteuse d'une partie glucidique qui garantit leur stabilité dans le plasma et permet leur action hormonale. La sous-unité alpha est codée par un gène unique localisé sur le chromosome 6 ; la sous-unité bêta, par 6 gènes localisés sur le chromosome 19. L'expression de ces gènes donne naissance à différentes formes, combinée (hCG hormone dimérique) ou libres (chaîne bêta libre ou chaîne alpha libre), selon les situations physiopathologiques. La demi-vie de la molécule entière est comprise entre 24 et 36 heures et celle de la chaîne bêta est d'environ 3 heures (la demi-vie de la chaîne alpha est proche de 2 heures). Le catabolisme aboutit principalement au fragment β core.

L'hCG agit en se liant à un récepteur nommé CG/LH (liant également la LH), présent à la surface des cellules de la granulosa et de la thèque interne dans l'ovaire, et à la surface des cellules de Leydig dans les testicules.

Synonymes : hCG, gonadotrop(h)ine chorionique, *human chorionic gonadotrophin*.

BIOPATHOLOGIE

Le rôle physiologique de l'hCG est d'assurer le maintien de la gestation ; de fait, elle est le marqueur biologique de la grossesse. L'hCG est sécrétée par le trophoblaste dès le 6-7^e jour suivant la fécondation, lors de l'implantation de l'œuf dans la muqueuse utérine. Elle a une action lutéotrophique et stimule la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif, permettant la synthèse des estrogènes et de la progestérone en début de grossesse. Après la 10^e semaine, le placenta prend le relais, en sécrétant notamment l'hormone placentaire lactogène.

En pathologie cancéreuse, l'hCG est sécrétée par les cellules des tumeurs germinales malignes (issues des ovules et des spermatozoïdes), de type placentaire (môles hydatiformes et chorio-carcinomes) et testiculaire. Ces tumeurs sécrètent de l'hCG sous forme intacte et sous forme de chaîne bêta libre.

Remarque : à noter l'influence de la concentration élevée de l'hCG pendant le premier trimestre qui entraîne une baisse de la concentration de TSH simulant une situation d'hyperthyroïdie (effet TSH-like).

INDICATIONS DU DOSAGE

- Diagnostic d'une grossesse évolutive.
- Diagnostic des avortements précoces : permet de différencier les femmes stériles par absence de fécondation des femmes fécondées mais dont la nidation n'a pas lieu (fausses couches spontanées).
- Diagnostic des grossesses extra-utérines : dosage à effectuer en urgence devant des douleurs pelviennes et des métrorragies, pour distinguer grossesse extra-utérine et salpingite.
- Dépistage d'anomalies chromosomiques (test HT21).
- Marqueur tumoral : dépistage, diagnostic, suivi et établissement du pronostic, principalement des tumeurs germinales malignes d'origine placentaire, ovarienne ou testiculaire.

Tumeurs trophoblastiques (môle, choriocarcinomes) : dosage en cas de grossesse molaire, notamment chez les femmes chez qui la prise de poids est trop rapide, qui ont des vomissements particulièrement abondants, une anémie, une HTA gravidique précoce, un HELPP syndrome (hémolyse, syndrome hépatique et thrombopénie). Il peut également s'agir de femmes ayant des saignements au premier trimestre ou ayant une fausse couche incomplète au premier trimestre. A l'échographie, l'absence de fœtus «œuf clair» et la présence d'une masse «en grappe de raisins» sont évocatrices.

Tumeurs testiculaires (séminomes et tumeurs non séminomateuses) : le dépistage concerne les hommes ayant présenté une cryptorchidie (même après un abaissement réussi) ou en cas d'atrophie testiculaire (post-traumatique ou infection ourlienne). En cas de tumeur du testicule, un dosage pré-opératoire est systématique, associant hCG, chaîne bêta de l'hCG et alpha-foetoprotéine.

Tumeurs non trophoblastiques : l'hCG et la sous-unité bêta libre sont sécrétées dans certains cas de cancers de la vessie, du pancréas, du sein...

Utilisation des dosages de hCG et de ses formes moléculaires selon la situation clinique

(d'après Bidart J.M. : hCG, fiche analytique. www.corata.org)

Situation clinique	Dosage			
	Sérum			Urines
	hCG	HCG bêta libre	HCG alpha libre	hCG
Grossesse				
- normale	+			++
- ectopique	++			(+)
Anomalie chromosomique				
- Trisomie 21	+	++		
- Trisomie 18		+	(+)	
Tumeurs trophoblastiques : môle, choriocarcinome	++	++		
Cancers du testicule				
- séminomes	+	++		
- non séminomateux (choriocarcinomes...)	++	+		
Tumeurs non trophoblastiques : vessie...		+	+	
Tumeur hypophysaire		(+)		

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES
PRELEVEMENT

Sérum ou plasma EDTA (1 ml).

Urines : échantillon ou urines des 24 heures.

QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Notion de grossesse? De fausse-couche?

Traitements en cours? Injections de hCG dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation? L'hCG est détectable jusqu'à environ une semaine après l'injection.

CONSERVATION ET TRANSPORT
Sérum : centrifuger dans les 6 heures qui suivent le prélèvement pour le dosage des chaînes libres.

Conservation à température ambiante environ 24 heures et 1 semaine à + 4 °C. Garder 1 an congelé entre - 20/30 °C (marqueur tumoral).

Urines : échantillon ou urines des 24 heures.

METHODES DE DOSAGE

Méthodes immunologiques avec marqueurs radioactifs ou non.

Dosage de la chaîne bêta libre : méthode sandwich utilisant deux anticorps dirigés contre des épitopes différents de la chaîne bêta ; un anticorps est immobilisé en phase solide, l'autre est lié à un marqueur (courbe d'étalonnage entre 0,1 et 50 ng/ml).

Dosage de l'hCG totale : le plus souvent sur automate, utilisation d'un anti-hCG chaîne bêta en phase solide et d'un anti-hCG chaîne alpha lié à un marqueur.

VALEURS DE REFERENCE

	hCG	hCG chaîne bêta libre
Homme, femmes (non enceintes)	< 2 mUI/ml	< 0,1 ng/ml
Femmes ménopausées	< 7 mUI/ml	< 0,2 ng/ml

 hCG chaîne alpha libre (sérum) \leq 3 ng/ml.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES
VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

 Au cours de la grossesse, la concentration de l'hCG dans le sang (et les urines) augmente progressivement: elle est détectable environ 8 jours après la fécondation et atteint son maximum entre la 6^e et la 10^e semaines de grossesse.

 Pendant les 10 premières semaines, sa concentration double tous les 2 jours environ. Entre la 14^e et la 18^e semaines de grossesse, elle diminue puis se maintient jusqu'au terme. Après l'accouchement, elle disparaît rapidement.

Concentrations sériques d'hCG au cours d'une grossesse normale

(d'après Beaudonnet A, Patricot MC. hCG. Cahier de formation hématologie-immunologie, Bioforma 1995).

NB: valeurs données à titre indicatif; des variations importantes peuvent être observées

Age de la grossesse	Concentrations sériques d'hCG (mUI/ml)
10 ^e jour	10
1,5 à 2 semaines	40 à 200
2 à 3 semaines	100 à 1 000
3 à 4 semaines	500 à 10 000
4 à 6 semaines	6 000 à 200 000
6 à 9 semaines	100 000 à 300 000
2 ^e trimestre	3 000 à 50 000
3 ^e trimestre	1 000 à 50 000

 L'hCG évolue de la même manière dans le sang et l'urine. La chaîne bêta libre évolue dans le sang comme l'hCG ; l'alpha hCG continue d'augmenter jusqu'au terme de la grossesse. Au cours d'une grossesse normale, le rapport du taux de la sous-unité β de l'hCG sur l'hCG totale est < 1 %.

Des élévations discrètes d'hCG sont observées chez les femmes ménopausées, en cas d'hypogonadisme et d'insuffisance rénale.

INTERPRETATION
AU COURS DE LA GROSSESSE

- **Diagnostic précoce de grossesse** : une élévation de l'hCG dans le sérum est détectable dès 6 à 8 jours après la fécondation (quelques jours plus tard dans les urines). Une valeur faible isolée (5 à 25 mUI/ml) ne permet pas d'affirmer une grossesse ; c'est le doublement de la valeur de l'hCG objectivée sur un deuxième dosage réalisé environ 48 h plus tard qui permettra de conclure à une grossesse évolutive.

■ **Diagnostic d'avortement précoce** : en cas de fausse-couche spontanée, la concentration sérique de l'hCG est faible pour l'âge de la grossesse et un ou des dosage(s) répété(s) toutes les 48 heures montrent des valeurs qui diminuent (d'environ 50 %/12 h). Après l'avortement, la concentration d'hCG doit redevenir inférieure au seuil de positivité de la technique. Dans le cas contraire, l'avortement est incomplet.

■ **Diagnostic de grossesse extra-utérine** : au cours des grossesses ectopiques, la concentration sérique de l'hCG est inférieure à celle attendue pour l'âge de la grossesse et son temps de doublement est supérieur à 3 jours. Une intervention chirurgicale rapide permet de conserver la trompe incriminée. En post-opératoire, l'hCG se négative en 4 à 15 jours (selon la concentration sérique initiale).

■ **Diagnostic et surveillance des maladies trophoblastiques (môle et choriocarcinomes)** : en cas de grossesse molaire, l'évolution des concentrations sériques de l'hCG est anarchique avec des valeurs 5 à 10 fois supérieures à celles attendues voire plus (en cas de mole complète, les valeurs peuvent être supérieures à > 1 million mUI/ml). L'hCG totale et la sous-unité bêta de l'hCG sont élevées, le rapport bêta hCG/hCG augmentant proportionnellement au caractère envahissant de la tumeur. Le pourcentage de bêta hCG est compris entre 0,05 et 1 % au cours des grossesses normales ; il varie de 1 à 5 % en cas de grossesse molaire (môle bénigne) et dépasse 5 % en cas de choriocarcinome.

Le diagnostic de môle est confirmé par échographie. Après intervention chirurgicale sur une grossesse molaire, l'hCG devient indétectable dans le sang en 3 à 12 semaines. Des dosages réguliers d'hCG et de la sous-unité bêta de l'hCG permettent le suivi jusqu'à normalisation, attestant de l'élimination totale du trophoblaste. Une surveillance au long cours permet de détecter la survenue d'un éventuel choriocarcinome. Si une chimiothérapie a été commencée, la surveillance thérapeutique est également fondée sur le dosage de l'hCG : toute ré-ascension des valeurs évoque une récurrence.

■ **Dépistage d'anomalies chromosomiques** : dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 (test HT21), une valeur augmentée d'hCG pour l'âge de la grossesse majore le risque chez le fœtus (voir fiche «Trisomie 21»).

■ CHEZ L'HOMME : TUMEURS TESTICULAIRES

Au dessus du seuil de 2 mU/ml, la présence d'hCG chez un homme est pathognomonique de tumeur. Généralement, les tumeurs testiculaires sont suivies par des dosages d'hCG totale et de sous-unité bêta, associés à des dosages d'alpha foetoprotéine.

■ **Tumeurs non séminomateuses (choriocarcinomes)** : l'élévation de hCG est fréquente et les valeurs sont

généralement > 5000 mUI/ml. hCG et les chaînes bêta libres évoluent parallèlement.

La cinétique d'élévation est fonction du temps de doublement de la tumeur, soit quelques jours en cas de tumeur à croissance rapide. Sous traitement, les concentrations sériques de hCG et de chaînes bêta diminuent avec la régression de la maladie. Toute rechute métastatique s'accompagne d'une nouvelle augmentation des valeurs.

■ **Séminomes** : l'élévation de hCG est moins fréquente (20 à 30 % des cas), moins importante (valeurs généralement < 2000 mUI/ml) et dans un tiers des cas, seule la chaîne bêta libre est sécrétée. La sensibilité de la détection peut être augmentée si l'on effectue la mesure dans le sang prélevé directement dans les veines du cordon testiculaire au moment de l'orchidectomie. Après éradication tumorale complète, le marqueur diminue avec une demi-vie de 1 à 3 jours. Sa ré-ascension signe la récurrence.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Guéchet J., Boulay-Stref N. In : Cahier de formation Biochimie Tome IV, Bioforma. Paris, 1999: 89-96.

■ Deligne E., Houlgatte A., Best O. et al., *Tumeurs du testicule*, Progrès en Urologie 2002; 12 Supp. 2:71-78.

■ Bidart J.M., *L'Hormone Chorionique Gonadotrope (hCG) et ses formes moléculaires*. Immunoanal Biol Spec 1995;10:341-346.

■ Vuong P.N., Guillet J.L., Houissa-Vuong S., Lhomme C., Proust A., Cristalli B., *Pathology of gestational trophoblastic tumors*, Gynecol Obstet Fertil, 2000; 28:913-926.

■ Szymanowicz A., *Algorithmes d'aide à la validation et à l'interprétation des résultats des examens d'hormone gonadotrophine chorionique*, Feuilles de biologie 2011 ; volLII n°301 :23-33.