

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est une hormone glycoprotéique (masse relative : 36 kDa) synthétisée par les cellules syncytio-trophoblastiques au cours de la grossesse. Elle était autrefois appelée prolan B.

L'hCG est formée de deux sous-unités liées entre elles par des liaisons non covalentes : une chaîne α (92 acides aminés) identique à celle des autres hormones hypophysaires humaines (LH, FSH et TSH) pour laquelle il n'existe qu'une spécificité d'espèce et une chaîne β (145 acides aminés) spécifique de l'hCG : cette sous-unité β est responsable de l'activité hormonale. Sa structure diffère de celles des autres hormones glycoprotéiques, mais ressemble beaucoup à celle de la LH (la β hCG est plus longue que la β LH de 24 acides aminés et ses 32 derniers acides aminés lui sont propres). Les sécrétions des deux chaînes α et β par les cellules trophoblastiques ne sont pas strictement couplées, expliquées en partie par l'origine génétique distincte et indépendante. On peut observer à l'état normal comme à l'état pathologique des dissociations de ces sécrétions, une sécrétion dans le sérum de sous-unités à l'état libre α et β en plus de la molécule d'hCG dimérique, qui est seule biologiquement active. L'existence de nombreuses formes moléculaires est bien établie (fragment C terminal de la sous-unité β , β core...) ; mais aucune corrélation avec des situations physiopathologiques n'a été établie. Cette structure hétérogène peut influencer les dosages avec des anticorps monoclonaux.

La demi-vie de la molécule entière peut atteindre 36 heures. Mais après injection d'hCG au cours des techniques de procréation médicalement assistée, la molécule exogène pourra interférer avec le dosage de l'hCG native pendant environ 10 jours.

Le rôle biologique de l'hCG n'est bien connu que pour le premier trimestre de la grossesse, durant lequel elle assure le maintien du corps jaune gravidique et la sécrétion par celui-ci des estrogènes et de la progestérone.

Les méthodes de dosage actuelles de l'hCG ne sont plus biologiques, mais uniquement immunologiques. On dispose de tests qualitatifs pour la recherche de l'hCG dans le sang ou dans l'urine. Les techniques quantitatives sont désormais essentiellement réalisées dans le sang. De très nombreuses méthodes de dosage de l'hormone chorionique gonadotrope existent : outre les différences techniques (RIA, IRMA, EIA, FIA...), elles varient en fonction des anticorps utilisés.

Différents types de dosage d'hCG

Il est très important que le clinicien et le biologiste s'entendent sur la technique appropriée, à choisir en fonction des contextes cliniques :

- certaines techniques reconnaissent la molécule entière par sa chaîne α et doivent être évitées du fait des réactions croisées avec les autres hormones hypophysaires (LH) ;
- les techniques abusivement appelées β hCG sont en fait spécifiques de la chaîne β de l'hCG par l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti- β et reconnaissent la molécule d'hCG (avec une sensibilité de l'ordre de 5 UI/l) :
 - soit la chaîne β associée à la chaîne α , dosant la molécule d'hCG native dimérique, technique utilisable pour les dosages au cours du premier trimestre de la grossesse mais méconnaissant l'existence de chaînes β libres (terminologie : dosage hCG dimère) ;
 - soit la chaîne β associée ou non à la chaîne α , dosant la molécule d'hCG native dimérique ainsi que la chaîne β libre, technique utilisable pour les dosages au cours du premier trimestre de la grossesse et lors des pathologies telles que grossesses molaires, tumeurs malignes... mais peu sensible lors de tumeurs à sécrétion exclusive de chaînes β libres (terminologie : dosage hCG totale) ;
- les techniques reconnaissant exclusivement la chaîne β libre de l'hCG à l'aide de deux anticorps monoclonaux spécifiques de sites de la chaîne β , découverts seulement si cette chaîne n'est pas associée à la chaîne α . La sensibilité est alors de 0,1 UI/l, permettant le diagnostic et le suivi des grossesses molaires ainsi que de certaines tumeurs malignes (cancers testiculaires, tumeurs endocrines...). Les taux usuels de la sous-unité β libre de l'hCG sont inférieures à 0,1 UI/l, chez l'homme comme chez la femme (terminologie : dosage de la sous-unité β libre de l'hCG).

Les taux usuels d'hCG dans le sérum varient en fonction de l'âge et du sexe (hors grossesse) et sont indiqués dans le tableau 2 à titre indicatif :

- femmes : < 8 UI/l ;
- hommes : < 7 UI/l.

hCG et grossesse

Au cours de la grossesse, les taux sériques d'hCG sont significatifs dès le 6^e jour suivant la fécondation (12^e jour après une fécondation *in vitro* dont l'ovulation a été déclenchée par de l'hCG exogène). Ils doublent ensuite tous les 2 à 3 jours et atteignent un

Tableau 2

Semaines d'aménorrhée gravidique	UI/l		Semaines d'aménorrhée gravidique	UI/l	
4-5	200	à 8 000	17-19	8 000	à 70 000
5-6	4 000	à 90 000	19-21	8 000	à 44 000
6-7	8 000	à 170 000	21-23	8 000	à 36 000
7-8	12 000	à 230 000	23-25	8 000	à 34 000
8-9	16 000	à 256 000	25-27	6 000	à 38 000
9-10	44 000	à 260 000	27-29	10 000	à 46 000
10-11	34 000	à 240 000	29-31	16 000	à 48 000
11-12	30 000	à 220 000	31-33	22 000	à 44 000
12-13	24 000	à 168 000	33-35	18 000	à 42 000
13-15	16 000	à 144 000	35-40	12 000	à 34 000
15-17	8 000	à 120 000			

maximum à la fin du premier trimestre pour redescendre et rester en plateau jusqu'au terme (tableau 2).

Au cours du premier trimestre de la grossesse, deux prélèvements à quelques jours d'intervalle présentant des taux d'hCG croissants témoignent d'une évolution correcte. Lors d'une grossesse extra-utérine, le taux d'hCG est le plus souvent faible par rapport à l'âge gestationnel : des dosages répétés mettent en évidence soit une évolution stationnaire, soit une diminution des taux. Le traitement évacuateur (aspiration par cœlioscopie, méthotrexate...) sera vérifié par la diminution des taux d'hCG jusqu'à annulation : des taux stationnaires nécessiteront un autre traitement. En cas de suspicion d'arrêt de développement de la grossesse, la diminution de l'hCG est le signe le plus précoce : les dosages d'hCG répétés permettent de témoigner de la bonne évacuation, que ce soit après une fausse couche ou une interruption de grossesse, et seront pratiqués pour en contrôler la négativité.

L'hCG est un des paramètres dosés au cours de la grossesse pour l'évaluation du risque de trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels. Les dosages d'hCG ou de sous-unité β libre de l'hCG peuvent être pratiqués au 2^e trimestre de la grossesse (en France, de 14 à 17, 6 semaines d'aménorrhée) en association avec le dosage de l'AFP, de l'estriol non conjugué... combiné dans un logiciel adapté à l'âge maternel, à l'âge gestationnel, au poids de la patiente, au nombre de fœtus... pour évaluer le risque de la patiente pour la grossesse en cours. Plus récemment, le dosage de la sous-unité β libre de l'hCG est utilisé au 1^{er} trimestre de la grossesse (11 à 13,6 semaines d'aménorrhée) en association avec le dosage de la PAPP-A, en combinaison dans un logiciel adapté, avec les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur craniocaudale, l'âge de la patiente, l'âge gestationnel, son poids...

hCG et maladies gestationnelles trophoblastiques

En dehors de la grossesse, toute détection d'hCG est considérée comme pathologique. L'hCG sécrétée par les tissus tumoraux présente la même structure que l'hCG placentaire. Les maladies gestationnelles trophoblastiques comportent :

- les môles hydatiformes, qui sont des malformations placentaires secondaires à des aberrations chromosomiques survenues lors de la gamétogenèse et de la fécondation. Les môles peuvent être partielles (30 % des môles, 1 % des grossesses, 20 % des fausses couches spontanées) ou complètes (70 % des môles). Les grossesses molaires présentent des métorragies du premier trimestre. L'utérus est plus volumineux qu'attendu pour l'âge gestationnel. Le diagnostic est le plus souvent fait lors d'un contrôle échographique au premier trimestre, plus rarement lors de l'expulsion spontanée de fragments dits en grappes de raisin. L'évolution est favorable après évacuation/aspiration sous contrôle échographique et surveillance biologique ;
- les tumeurs trophoblastiques, qui sont de trois types : la môle invasive (15 % des évolutions de môles) avec pénétration du myomètre par les villosités molaires et souvent des métastases ; le choriocarcinome qui est une tumeur maligne nécrotique et hémorragique survenant dans 50 % des cas après une môle hydatiforme et présentant des métastases fréquentes ; la tumeur du site d'implantation. Ces tumeurs sont le plus souvent chimio-sensibles et de bon pronostic. Un score pronostic a été établi (FIGO 2000), comportant 8 critères, présentant une valeur de 1 à 4 : âge de la patiente, nature de la grossesse précédente, intervalle de temps, nombre de métastases, nature des sites

métastatiques, diamètre tumoral de la plus grande tumeur, échec d'une chimiothérapie préalable.

La surveillance postévacuation des môles se fait essentiellement par des dosages sériques d'hCG, avec évaluation stricte de la courbe de décroissance des résultats des dosages : dosages une fois par semaine. L'évolution défavorable sera objectivée par la cinétique anormale de la courbe semi-logarithmique des taux d'hCG, en particulier s'il y a une augmentation du taux d'hCG sur trois dosages hebdomadaires consécutifs sur au moins 2 semaines, si les taux d'hCG restent en plateau sur 4 dosages hebdomadaires consécutifs sur au moins 3 semaines, si les taux d'hCG restent positifs plus de 6 mois.

La surveillance d'une patiente traitée pour une tumeur trophoblastique sera biologique par des dosages d'hCG répétés toutes les semaines pendant la chimiothérapie et pendant les 2 mois suivants, puis tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les mois pendant 6 mois ; puis radiologique sur les sites métastatiques après normalisation des marqueurs biologiques.

À noter que le diagnostic et le suivi biologique de ces tumeurs peuvent être facilités en établissant des rapports des dosages de la chaîne β libre à l'hCG dimérique : ce rapport est de l'ordre de 0,5 à 1 % au cours de la grossesse normale, de 2 à 5 % au cours de la môle et supérieur à 5 % au cours des choriocarcinomes.

La patiente doit être avertie que, pour son suivi optimal, les dosages d'hCG doivent être pratiqués par la même technique.

En France, il existe un centre de références pour les maladies trophoblastiques, www.mole_chorio.com, qui a établi des recommandations pour la pratique.

hCG et tumeurs testiculaires

Chez l'homme, l'hCG constitue l'un des marqueurs des tumeurs testiculaires, avec l'AFP. Le cancer du testicule est une tumeur germinale rare (90 % des cas), qui se développe à partir des cellules germinales précurseurs des spermatozoïdes. Deux formes distinctes sont décrites :

- les séminomes (40 % des cas), qui surviennent après l'âge de 35 ans (jusqu'à 50–55 ans), le plus souvent limités au testicule ;
- les tumeurs germinales non séminomateuses (60 %), qui surviennent entre 16 et 35 ans. Elles comprennent le carcinome embryonnaire, les tumeurs du sac vitellin, le choriocarcinome et les tératomes. Elles s'accompagnent souvent de métastases ganglionnaires et viscérales (poumon, cerveau). Les métastases osseuses sont rares.

Les tumeurs non germinales sont des tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels ou des tumeurs secondaires. Elles apparaissent plutôt après 50 ans.

Devant une suspicion de cancer de testicule, on réalise le dosage d'hCG, de sous-unité β libre d'hCG et d'AFP ; l'un des trois marqueurs est élevé dans plus de 90 % des cas de tumeurs non séminomateuses.

Dans les séminomes, le taux d'AFP est normal. La présence d'hCG est moins fréquente (5 à 67 % selon les études et les stades) et les valeurs observées sont moins élevées (en général inférieures à 200 UI/l). La production de chaînes β seules est observée dans environ 30 % des cas, de dimères seuls dans 20 % et des deux formes dans 50 % des cas. Cela traduit l'intérêt diagnostique d'associer les deux types de dosage (hCG + sous-unité β libre). Le pronostic défavorable associé à l'expression d'hCG dans le sang veineux spermatique est intéressant, les valeurs observées étant 3 à 40 fois plus élevées que dans le sérum. La détermination de l'hCG doit être effectuée en préopératoire (ou au cours de l'intervention pour les prélèvements locaux) et permet d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique (orchidectomie et chimiothérapie). Sa présence est presque constante dans les choriocarcinomes (73 à 100 % des cas selon les études), avec des taux qui peuvent être très élevés (jusqu'à 3 millions UI/l).

hCG et tumeurs endocrines

Si l'hCG constitue un marqueur fondamental des tumeurs trophoblastiques, tant en diagnostic qu'en suivi, sa présence ou celle de chaînes β libres est observée également dans certains carcinomes de l'ovaire, du pancréas, du côlon, du sein, de l'estomac ou de la vessie. Dans ce dernier cas, la fréquence de positivité en hCG varie, selon les études et la spécificité des trousses utilisées, de 10 à 30 %. Les formes excrétées sont majoritairement des formes β libres sans activité biologique, ceci expliquant que les gynécomasties soient rares dans ce contexte. Le catabolisme rénal des chaînes β conduit à l'élimination urinaire de formes β -core, dont l'intérêt est en cours d'évaluation. La présence d'hCG dans les cancers de la vessie est associée surtout à des stades avancés avec métastases et à des tumeurs peu différenciées de mauvais pronostic.

 *AFP, Sous-unité α libre, Trisomie 21 fœtale (marqueurs sériques maternels de la)*

 Flechon A, Biron P, Droz JP.
Cancer du testicule.
Concours Méd 1999 ; 121/17 : 1302-1310.

Lacroix I.
Maladies gestationnelles trophoblastiques.
In : Monge M.
Cancérologie et biologie. Marqueurs tumoraux organe par organe.
Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2006 ; pp. 109-118.

Mottet N, Berger N, Droz JP.
Diagnostic et bilan d'extension du cancer du testicule.
Rev Prat 2007 ; 57 : 365-378.

Poupon C, Burtin-Curutchet ML, Cano Y, Guibourdenche J, Khalfon D, Merlin M, Morin C, Proton D, Roux F, Scialom V.
Les techniques de dosage immunologique de l'hCG sérique.
Spectra Biol 2005 ; N° 148 : 60-73.