

Groupe de travail du Collège National de Biochimie des Hôpitaux

C. Poupon¹, M.L. Burtin-Curutchet², Y. Cano³, J. Guibourdenche⁴, D. Khalfon⁵, M. Merlin⁶, C. Morin⁷, D. Proton⁸, F. Roux⁹, V. Scialom¹⁰

Les techniques de dosage immunologique de l'hCG sérique

RÉSUMÉ

Devant la multitude de techniques de dosage de l'hCG sérique, le choix de la bonne technique pour la bonne indication n'est pas toujours aisé pour le biologiste. C'est pourquoi nous avons choisi d'établir en partenariat avec les industriels concernés le panel des différentes techniques de dosage de l'hCG "sous toutes ses formes" en exploitant la dernière version des notices d'utilisation de chaque réactif. Les 31 techniques disponibles au 1^{er} septembre en France sont présentées par fournisseurs en précisant pour chacune d'elles les préconisations de leur utilisation.

MOTS-CLÉS

Hormone chorionique gonadotrope, β hCG, immunoanalyse, grossesse, marqueurs tumoraux, trisomie 21.

Serum hCG immunoassays

SUMMARY

The choice of an hCG immunoassay in serum has to be adapted to the clinical indication, i.e. pregnancy diagnosis and follow up, trisomy 21 affected pregnancy screening and cancer. Our aim was to establish in agreement with manufacturers, a complete panel of 31 commercially available assays for serum hCG in France.

KEYWORDS

Human chorionic gonadotropin, β hCG, immunoassay, pregnancy, tumor markers, trisomy 21

I – Structure de l'hCG

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) est une glycoprotéine constituée par l'association non covalente de 2 sous-unités glycosylées, une sous-unité α composée de 92 acides aminés commune aux autres stimulines hypophysaires (FSH, LH, TSH), et une sous-unité β spécifique composée de 145 acides aminés. Chaque sous-unité porte deux chaînes N-glycanniques et la sous-unité β possède en plus quatre chaînes O-glycanniques à l'extrémité C terminale. Au cours de la grossesse, l'hCG est sécrétée par le placenta et circule sous forme hétérogène, dans la circulation maternelle, tant au niveau de sa structure peptidique que glycanique : on trouve à côté de la forme dimérique intacte majoritaire des formes dégradées dites tronquées (hCGn) sous l'action de protéases placentaires, des monomères de sous-unité α et β libre. L'hCG est métabolisée par le foie et le rein par clivages successifs et excrétée majoritairement sous la

forme d'un petit peptide, le fragment β -core (hCG- β cf). La plupart des dosages de hCG « totale » reconnaissent l'hormone dimérique intacte et sa sous-unité β libre ainsi que certaines formes tronquées. Les autres sont spécifiques de la sous-unité β ou de la sous-unité α . Les différents épitopes reconnus par les anticorps (Ac) sont représentés dans la figure 1.

II – Indications du dosage de l'hCG circulante

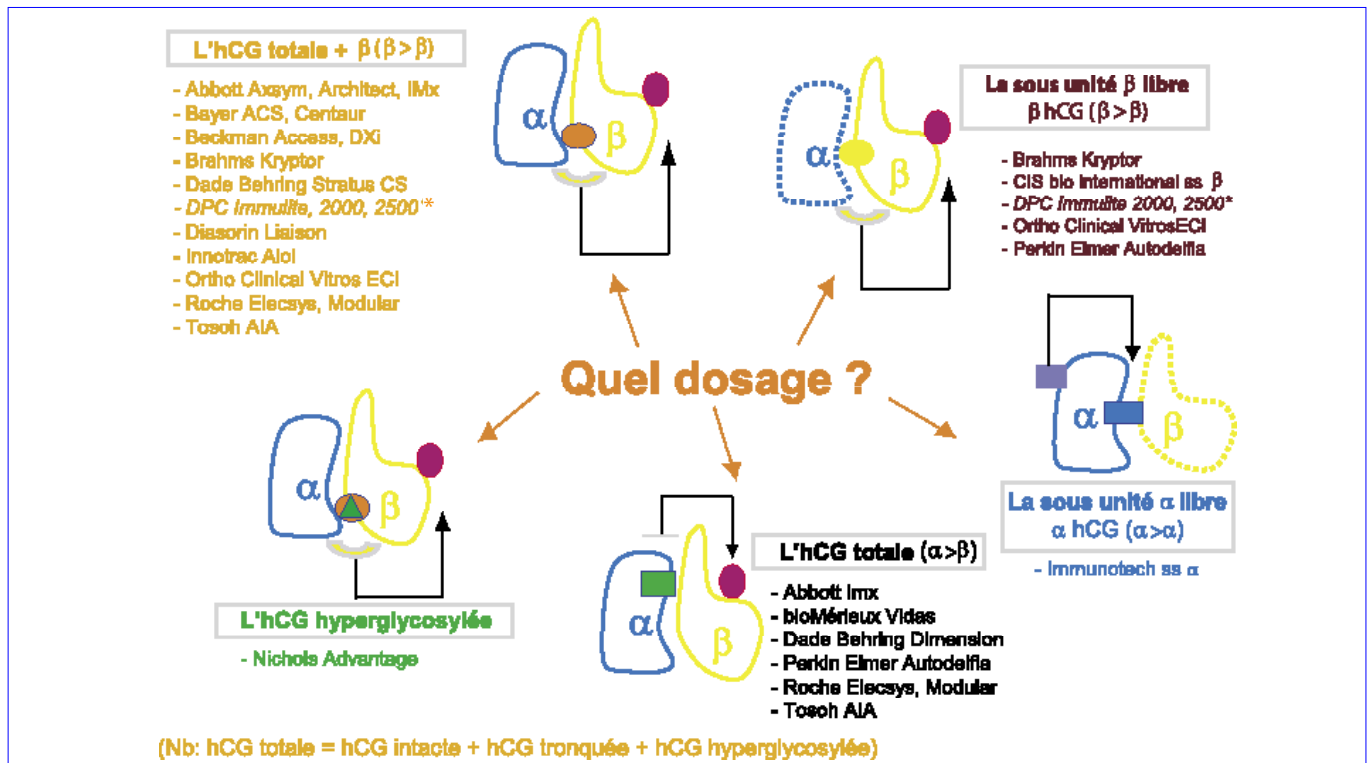
Le dosage de l'hCG circulante est utilisé dans 3 indications dont certaines nécessitent le choix d'une méthode de dosage adéquate en terme de gamme de dosage, sensibilité et spécificité :

- **diagnostic et suivi de la grossesse ;**
- **dépistage de la trisomie 21 foetale (1) :** dans ce cadre, les techniques enregistrées par l'AFSSAPS

¹Laboratoire de Biochimie – C.H. Eaubonne Montmorency – 28, rue du Docteur Roux – 95602 Eaubonne – Tél. : 01 34 06 65 02 – Fax : 01 34 06 65 08
E-Mail : carole.poupon@ch-simoneveil.fr, ²Service de Biologie – CH de la Côte Basque – 64100 Bayonne, ³Service de Biochimie – CH Bretagne-Atlantique – 56017 Vannes, ⁴Laboratoire de Biochimie-Hormonologie – CHU Robert Debré – 75019 Paris, ⁵Service de Biochimie – CH Victor Dupouy – 95107 Argenteuil, ⁶Laboratoire de Biochimie-Hémostase – Institut Paoli-Calmettes – 13009 Marseille, ⁷Laboratoire – Centre Hospitalier – 62107 Calais Cedex, ⁸Biochimie A – CH Saint-Louis – 17019 La Rochelle, ⁹Laboratoire d'immunoanalyses – Service de Médecine nucléaire – Hôpital de la Timone – Marseille, ¹⁰Laboratoire – Centre Hospitalier – 77000 Melun

synthèse

Les techniques de dosage immunologique de l'hCG sérique

**Figure 1**

Les différentes techniques de dosage de l'hCG en fonction de la cible des anticorps utilisés. Les techniques pour lesquelles la spécificité épitopique n'est ni publiée ni renseignée par le fournisseur sont indiquées en italique et suivies d'un astérisque.

peuvent être mises à la disposition des utilisateurs jusqu'au 7 décembre 2005, après cette date ne pourront être utilisés que les réactifs marqués CE portant l'indication « dépistage de la trisomie 21 » (arrêt du 1^{er} juillet 2005 paru au JO du 13 juillet) ;

• **diagnostic et suivi de certaines tumeurs** (tumeurs trophoblastiques comme la môle placentaire et le choriocarcinome, tumeurs testiculaires, tumeurs vésicales, tumeurs hypothalamo-hypophysaires) (2). Selon une note d'information de l'AFSSAPS du 30 juillet 2002, seuls deux réactifs de dosage de la sous-unité β libre peuvent être utilisés pour détecter la reprise évolutive de certaines tumeurs trophoblastiques et testiculaires. Le dosage de la chaîne α libre est réservé au diagnostic des adénomes gonadotropes et thyroïdiques.

III – Quelle trousse pour quelle indication ?

La reconnaissance des différentes formes de l'hCG circulante est donc variable selon l'anticorps de capture de l'immunodosage (3). Les résultats du contrôle ProBioQual du 2 décembre 2004 utilisant un échantillon destiné à tester la spécificité des trousse vis-à-vis des chaînes β libres montrent bien la grande dispersion des résultats en fonction de l'immunoréactivité de la technique utilisée (résultats < 10 UI/L pour les techniques ne détectant pas les chaînes β libres et > 100 UI/L pour les autres). La quantification de l'hCG est également tributaire du standard international utilisé (WHO 1st IRP, WHO 3rd IS (75/537), 4th IS (75/589)). L'apparition d'un nouveau standard international (WHO 1st Research Reagent) issu des travaux d'un groupe

de travail de l'IFCC (4) permettra peut-être dans les années à venir une standardisation des méthodes et une conversion de l'ensemble des résultats en concentration pondérale de la molécule d'hCG. Nous présentons de façon exhaustive 31 trousse de dosage de l'hCG sérique disponibles en France (tableau I page 62 à 73), certaines sociétés proposant des coffrets de spécificités différentes sur une même plateforme analytique. Le tableau a été réalisé à partir des fiches techniques complétées et validées par les différents fournisseurs. Nous avons également classé les différentes techniques selon la cible des Ac (figure 1).

IV - Conclusion

Ce travail a permis de compléter et de préciser avec l'aide des industriels l'information disponible, mais encore incomplète, sur les trousse de dosage de l'hCG et souligne l'intérêt d'une présentation standardisée des notices accompagnant les coffrets.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) GUIBOURDENCHE J, BURC L, FRENDO JL, FLAMENT G, KACPRZAK A, BAZOT I, JEANNE P, PORQUET D, MULLER F, Physiopathologie de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) dans la trisomie 21 foetale, *IBS*, 2002, 1, 2 - 10.
- (2) COLE LA, Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits and metabolites, *Clin. Chem.*, 1997, **43**, 2233 - 2243.
- (3) COLE LA, SUTTON JM, TREFOR NH, CEMBROWSKI GS, Between-method variation in human chorionic gonadotropin test results, 2004, *Clin. Chem.*, **50**, 874 - 882.
- (4) STENMAN UH, Standardization of assays for human chorionic gonadotropin, *Clin. Chem.*, 2004, **50**, 798 - 800.