

**Biologie au quotidien**

**Élévation faible d'hCG en dehors d'un contexte gravidique : à propos de deux cas et revue de la littérature**

**Persistent low hCG levels beyond pregnancy: report of two cases and review of the literature**

**De Backer Benjamin<sup>1</sup>, Goffin Frédéric<sup>2</sup>, Nisolle Michelle<sup>2</sup>, Minon Jean-Marc<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> Service de Biologie Clinique, CHR de la Citadelle, Boulevard du 12<sup>e</sup> de Ligne, 4000 Liège, Belgique.

<sup>2</sup> Service Universitaire d'Obstétrique et de Gynécologie, Unité d'Oncologie Gynécologique, CHR de la Citadelle, Boulevard du 12<sup>e</sup> de Ligne, 4000 Liège, Belgique.

**Auteur correspondant :** Benjamin De Backer

Tél : +32(0) 4223 8640

Fax : +32(0) 4225 6945

b.debacker@student.ulg.ac.be

**Mots-clés :**

Gynécologie, persistance faible hCG, maladie trophoblastique quiescente, insuffisance rénale, hCG hypophysaire.

Gynecology, low level hCG persistence, quiescent gestational trophoblastic disease, renal failure, pituitary hCG.

**Titres abrégés :**

Persistance d'hCG faiblement positive

Persistent low hCG levels

## **Résumé**

La découverte fortuite ou la persistance d'une positivité faible de l'hCG est une situation qui n'est pas inhabituelle et qui nécessite une démarche clinico-biologique pour éviter de mauvaises interprétations susceptibles de conduire à des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques inappropriées. Lorsque toute forme de grossesse est écartée, une persistance d'hCG évoque chez beaucoup la présence d'un contexte tumoral. Cependant, la positivité des tests peut également être due à diverses causes bénignes.

Deux cas sont décrits. Une première patiente a présenté des concentrations d'hCG faibles pendant plusieurs années, consécutivement à une fausse-couche. Après investigation, l'hypothèse retenue est celle d'une maladie trophoblastique gestationnelle quiescente. Chez une seconde patiente atteinte d'insuffisance rénale terminale, la positivité de l'hCG a été révélée préalablement à la réalisation d'un examen radiologique. Dans ce cas, l'origine serait l'accumulation d'hCG hypophysaire secondaire à la pathologie rénale.

Ces cas illustrent l'importance d'une bonne compréhension des différentes causes d'élévation de l'hCG, qui sont revues dans cet article.

## **Abstract**

Unexpected finding or persistence of low human chorionic gonadotropin (hCG) levels is not a rare situation. It requires a clinico-biological approach in order to avoid misunderstandings that could lead to inappropriate diagnostic or therapeutic attitudes.

Beyond pregnancy, persistent low levels of hCG may be associated with various benign and malignant conditions, i.e. quiescent gestational trophoblastic disease (QTD), raised pituitary hCG or false positive elevation caused by circulating heterophile antibodies.

We report the cases of two non-pregnant patients with low serum hCG. In the first case, hCG levels raised during several years following a spontaneous abortion. The likelihood of heterophilic antibodies interference was ruled out and extensive clinical investigation excluded the presence of a tumour. The diagnosis was QTD. In the second case, elevated hCG came to light as an incidental finding in a woman with chronic renal failure and led the clinicians to question the laboratory. The cause was probably an increase in pituitary hCG consecutive to terminal renal failure.

These cases illustrate the importance of understanding the biology of the hCG and the causes of its persistent low elevation, which are reviewed in this article. It is essential to demonstrate clinically the presence of a tumour in order to avoid unnecessary and ineffective chemotherapy and/or hysterectomy.

## **1. Introduction**

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG), ou gonadotrophine chorionique humaine, est un hétérodimère d'un poids moléculaire de 37 kDa, composé des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , liées de manière non covalente. L'hCG fait partie de la famille des glycoprotéines hormonales hypophysaires/placentaires qui inclut l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH) et la thyrotropine (TSH). Ces hormones partagent une sous-unité  $\alpha$  identique, tandis que les chaînes  $\beta$  ont des structures différentes et sont responsables des fonctions hormonales spécifiques de chacune d'entre elles [1, 2].

L'hCG regroupe différents variants de poids moléculaires variables, possédant des fonctions biologiques distinctes [3]. Ces variants diffèrent par la combinaison des sous-unités et par leur structure glucidique. L'hCG régulière est le principal variant produit durant la grossesse et est synthétisée par les cellules trophoblastiques du placenta [4]. Elle est produite tant lors de grossesses normales que pathologiques [5]. Bien qu'il n'existe pas de valeur physiologique « normale », des concentrations supérieures aux valeurs attendues, en fonction de l'âge de la grossesse, sont suggestives de grossesse multiple, de môle hydatiforme ou de néoplasie trophoblastique gestationnelle (NTG). En début de grossesse évolutive, les taux doublent habituellement toutes les quarante-huit heures.

L'hCG est également produite en faibles quantités par les cellules gonadotropes de l'hypophyse durant le cycle menstruel, en particulier au moment du pic de LH [3, 6-8]. Cette hCG hypophysaire se différencie de l'hCG régulière par la présence d'oligosaccharides sulfatés [7]. Les formes placentaire et hypophysaire se lient toutes deux au récepteur hCG/LH [3]. L'hCG est par ailleurs exprimée à bas bruit dans d'autres organes comme le testicule, la prostate ou le poumon [9].

Les autres variants de l'hCG régulière couramment dosés dans le sérum comprennent l'hCG hyperglycosylée (HCG-H), l'hCG clivée (*nicked* hCG), l'HCG-H clivée (*nicked* HCG-H), les

sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  libres, l'hCG dépourvue de l'extension C-terminale de la sous-unité  $\beta$ , la sous-unité  $\beta$  dépourvue de l'extension C-terminale, la sous-unité  $\beta$  libre hyperglycosylée et la sous-unité  $\beta$  libre clivée [1, 3, 5]. Ces différentes formes sont excrétées dans l'urine, ainsi que le fragment  $\beta$  core, un petit fragment de la chaîne  $\beta$  qui constitue le principal produit d'excrétion urinaire de l'hormone [9].

En dehors de la grossesse, les concentrations d'hCG circulantes sont très faibles et se situent aux alentours de la limite de détection des méthodes de dosage disponibles dans le commerce. Lorsque toute forme de grossesse – normale ou anormale – est écartée, le dosage d'hCG circulante est généralement considéré comme pathologique, et est assimilé à la présence d'une tumeur, gestationnelle ou non. En effet, la sécrétion d'hCG peut être le fait de tumeurs germinales testiculaires ou d'autres types de cancers non-gestationnels tels que le choriocarcinome gonadique, le carcinome embryonnaire et le tératome [10]. Occasionnellement, l'hCG peut être augmentée lors de tumeurs bronchiques ou digestives.

Cependant, la sécrétion physiologique de l'hormone varie avec l'âge et le sexe. Elle est plus élevée chez la femme et augmente après la ménopause [11]. Il a été plusieurs fois rapporté qu'une persistance de concentrations faibles d'hCG pouvait se produire chez des patientes ne présentant pas de néoplasie [8, 12-20]. La première cause potentielle d'une telle élévation est l'obtention de résultats faussement positifs dus à la présence d'anticorps hétérophiles dans l'échantillon [6, 19, 21, 22]. La positivité du test peut également être expliquée par une sécrétion d'hCG hypophysaire augmentée – à la ménopause, par exemple – [7, 17, 18], ou par la présence d'une maladie trophoblastique gestationnelle quiescente (MTQ) [6, 17, 23, 24]. Il est primordial d'identifier ces causes car tout traitement par chimiothérapie ou chirurgie serait inadéquat.

Dans cet article sont décrits deux cas cliniques de patientes présentant une hCG faiblement positive et persistante, en dehors de toute grossesse. Une revue de la littérature sur le sujet est également proposée.

## **2. L'observation**

### **Cas 1**

La patiente, âgée de 25 ans, est adressée en février 2011 pour avis concernant une persistance d'hCG positive à des concentrations faibles. Ses antécédents comprennent une fausse couche spontanée et complète six ans auparavant, pour laquelle un curetage utérin n'a pas été jugé nécessaire. Depuis cet épisode, les taux d'hCG ont été mesurés dans plusieurs laboratoires et fluctuent entre 7 et 18 UI/L (tableau 1). Chez les femmes en âge de procréer en l'absence de grossesse, la valeur seuil de normalité communément utilisée est 5 UI/L [11]. La patiente ne décrit aucune plainte, en dehors de cycles irréguliers. L'examen clinique général et gynécologique est normal. En octobre 2010, une hystérocopie décrit une muqueuse endométriale épaisse. La biopsie ne montre pas de signe histologique de grossesse ou de persistance trophoblastique. En février 2011, une échographie gynécologique endo-vaginale met en évidence un utérus de volume et structure réguliers. L'endomètre apparaît prolifératif sans épaissement pathologique. Une nouvelle biopsie endométriale ne met toujours pas en évidence la présence d'un remaniement décidual de l'endomètre ou de résidu trophoblastique.

Au niveau du laboratoire, l'éventualité d'un test faussement positif est écartée. Sur un échantillon prélevé le 22 février 2011, la détection d'hCG est confirmée par plusieurs kits commerciaux utilisant des couples d'anticorps de différentes origines animales. Les tests utilisés détectent plusieurs variants de l'hCG, notamment l'hCG intacte, l'hCG-H, des formes clivées (*nicked* hCG et hCG-H) et la sous-unité  $\beta$  libre, dans des proportions variables (tableau 1) [25]. De plus, l'analyse de dilutions en série de cet échantillon donne des résultats

linéaires concordants : 6,9 UI/L, 3 UI/L et 1,5 UI/L, respectivement après analyse de l'échantillon pur, dilué de moitié et au quart, dans le diluant du fabricant (Roche Diagnostics).

La bonne linéarité dans les valeurs basses confirme la spécificité du dosage et l'absence d'interférence par des anticorps hétérophiles.

L'évaluation de la fonction rénale est normale. Les dosages des autres gonadotrophines hypophysaires (FSH, LH), de la prolactine, des hormones thyroïdiennes et de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) sont également sans particularité. Le bilan radiologique complet – pelvien, abdominal, thoracique – réalisé dans le courant des mois de mars et avril 2011 ne décrit aucune lésion suspecte, et notamment aucun signe évocateur de maladie trophoblastique. En juin 2011, un examen par résonance magnétique cérébrale ne démontre aucune pathologie de l'encéphale ni du tronc cérébral, et en particulier, pas de micro-adenome hypophysaire.

Nous retenons, comme diagnostique d'exclusion, l'hypothèse d'une maladie trophoblastique quiescente, ou MTQ, redevable d'un suivi clinique et biologique régulier. Le taux d'hCG observé lors du dernier dosage réalisé dans notre institution, en septembre 2012, est stable. Le tableau 1 reprend l'évolution des résultats d'hCG obtenus au cours du suivi de la patiente.

**Tableau 1. Evolution des concentrations d'hCG et méthodes utilisées – cas 1.**

Date	hCG (UI/L)	Technique
08/2005	8	NC <sup>1</sup> (laboratoire extérieur A)
01/01/2010	7	NC (laboratoire extérieur B)
08/01/2010	7	NC (laboratoire extérieur B)
21/01/2010	15	NC (laboratoire extérieur C)
03/09/2010	8	NC (laboratoire extérieur B)
25/10/2010	7	Roche Elecsys HCG+ $\beta$ <sup>2</sup>
22/02/2011	6,9 8 10,5	Roche Elecsys HCG+ $\beta$ Siemens Centaur HCG totale <sup>3</sup> Beckman Access $\beta$ HCG totale <sup>4</sup>
27/06/2011	10	Roche Elecsys HCG+ $\beta$
24/01/2012	8	Roche Elecsys HCG+ $\beta$
01/06/2012	9,4 18	Roche Elecsys HCG+ $\beta$ Siemens Immulite 2000 HCG <sup>5</sup>
11/09/2012	11	Roche Elecsys HCG+ $\beta$

<sup>1</sup>Non connu.

<sup>2</sup>Roche Elecsys HCG+ $\beta$  (Roche Diagnostics, Vilvoorde, Belgique). Test immunologique de type sandwich utilisant deux anticorps monoclonaux de souris dirigés contre différents épitopes de la molécule d'hCG.

<sup>3</sup>Siemens Centaur HCG totale (Siemens Healthcare Diagnostics, Bruxelles, Belgique). Test immunologique utilisant un anticorps de capture polyclonal de chèvre anti-hCG et un anticorps de révélation monoclonal de souris anti- $\beta$ HCG. Les anticorps sont spécifiques à différents épitopes présents sur la sous-unité  $\beta$  libre et la sous-unité  $\beta$  de l'hCG intacte.

<sup>4</sup>Beckman Access  $\beta$ HCG totale (Beckman Coulter, Woerden, Pays-Bas). Test immunologique utilisant un anticorps de capture monoclonal de souris et un anticorps de révélation de lapin dirigés contre différents épitopes de la sous-unité  $\beta$  de l'hCG.

<sup>5</sup>Siemens Immulite HCG (Siemens Healthcare Diagnostics, Bruxelles, Belgique). Test immunologique utilisant un anticorps de capture monoclonal murin anti-hCG et un anticorps de révélation polyclonal ovin. Le test Immulite HCG détecte correctement tous les principaux variants et molécules liées à l'hCG rencontrés dans le sérum [25].

## Cas 2

La patiente, âgée de 29 ans et d'origine marocaine, réside en Belgique depuis quelques mois. Elle présente, depuis 10 ans, une insuffisance rénale chronique nécessitant une épuration extra-rénale. La patiente, aménorrhéique, présente également une hyperparathyroïdie secondaire, une beta-thalassémie mineure, une surcharge en fer sévère, et est atteinte d'hépatite C avec cryoglobuline. Elle se présente au service des urgences en septembre 2010, où un hCG de contrôle est réalisé avant de l'adresser au service d'imagerie médicale. Le dosage de l'hCG totale est positif, à une concentration de 26 UI/L. Nous sommes contactés par les néphrologues pour avis avant de lancer les investigations à la recherche d'une grossesse normale ou anormale, ou d'une néoplasie. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) peut être la cause d'une élévation d'hCG d'origine hypophysaire. Dix dosages sont finalement réalisés sur une période de deux ans avec le test Roche Elecsys. La positivité est également vérifiée avec le kit Siemens Immulite. L'ensemble des résultats obtenus est faiblement positif et non évolutif (tableau 2). Les différentes investigations gynécologiques et par imagerie médicale restent négatives. La cause d'élévation de l'hCG retenue est l'IRCT de la patiente.

**Tableau 2. Evolution des concentrations d'hCG et méthodes utilisées – cas 2.**

Date	hCG (UI/L)	Technique
23/09/2010	26	Roche Elecsys HCG+ $\beta$
24/09/2010	22	
28/09/2010	24	
30/09/2010	22	
05/10/2010	35	
12/10/2010	22	
26/10/2010	21	
26/04/2012	11	
01/06/2012	6	
01/06/2012	12	
12/10/2012	7	Roche Elecsys HCG+ $\beta$

### **3. Discussion**

Dans cet article sont décrits les cas de deux patientes présentant des concentrations faibles d'hCG persistantes sur une période de plusieurs années, en dehors de toute grossesse évolutive ou de tumeur détectable. Cette observation rare est parfois déconcertante, souvent méconnue. Nous proposons une discussion concernant l'exploration et le suivi des patientes présentant ce type d'observation.

Lorsque l'éventualité d'une grossesse et d'une néoplasie non gestationnelle est écartée, les hypothèses suivantes doivent être soulevées :

- un résultat faussement positif,
- une production pituitaire augmentée,
- une anomalie du métabolisme de l'hCG,
- une maladie trophoblastique quiescente (MTQ),
- une maladie trophoblastique gestationnelle de type tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP).

#### **Le point de vue du biologiste**

Face à un cas de positivité d'un test hCG inexplicée, l'éventualité d'un faux-positif doit tout d'abord être envisagée. Des faux-positifs peuvent être observés lorsque des anticorps hétérophiles humains circulants interfèrent avec les anticorps d'origine animale des tests hCG par réaction croisée [13, 21, 22]. Cole *et al.* rapportent des résultats faussement positifs correspondant à des concentrations allant de 6,1 à 900 UI/L [6]. Théoriquement, tous les tests immunologiques de type sandwich disponibles sur le marché peuvent donner des faux-positifs. Néanmoins, il semble que les tests ayant une forte propension à souffrir de ce type d'interférences soient ceux d'ancienne génération [6]. Depuis plusieurs années, les fabricants ont, dans la plupart des cas, remédié au problème. Les réactifs récents contiennent des agents

bloquants permettant d'éviter ou de minimiser le risque de réactions croisées avec des anticorps hétérophiles, par exemple des immunoglobulines ou du sérum provenant du même animal que celui ayant servi à produire les anticorps du kit. L'efficacité de ces agents n'est toutefois pas toujours absolue, une interférence pouvant par exemple subsister avec des anticorps hétérophiles de classe IgM et/ou anti-idiotype, plus difficiles à éliminer. Afin d'éliminer cette cause « artificielle » d'élévation de l'hCG, plusieurs possibilités s'offrent au biologiste. Tout d'abord, l'échantillon est analysé à l'aide de plusieurs tests commerciaux utilisant des anticorps de différentes origines animales, dans plusieurs laboratoires si nécessaire. Si les méthodes alternatives donnent des résultats similaires, il est probable que ceux-ci soient valides. L'interférence est en effet souvent spécifique d'un anticorps ou couple d'anticorps réactifs. Ensuite, l'analyse de plusieurs dilutions en série permet généralement, mais pas toujours (!), de différencier un résultat réellement élevé d'un faux-positif. A noter que la non-linéarité du test de dilution n'est pas spécifique d'une interférence par des anticorps hétérophiles. Il est également possible d'ajouter un agent bloquant (immunoglobulines ou sérums animaux) afin de neutraliser les anticorps hétérophiles, si le réactif du test n'en contient pas ou trop peu. Enfin, la positivité du résultat peut parfois être confirmée dans l'urine car les anticorps hétérophiles ne sont pas filtrés au niveau glomérulaire. Néanmoins, cette méthode n'est pas idéale car, lorsque les concentrations sériques d'hCG sont faibles (p.ex. <50 UI/L), il peut ne pas y avoir d'élévation urinaire [26, 27]. De plus, chez des patients atteints d'IRCT, il n'est pas toujours possible d'obtenir un échantillon d'urine.

L'origine pituitaire de l'hCG doit ensuite être explorée. Comme les autres hormones hypophysaires gonadotropes, l'hCG est sécrétée de manière pulsatile par l'hypophyse, tout au long du cycle menstruel [3, 6-8]. L'hCG hypophysaire possède une structure glucidique

différente de l'hCG placentaire, son élimination est plus rapide et ses concentrations sériques sont généralement faibles et difficilement détectables [3]. Chez 277 patientes, il est rapporté une production moyenne d'hCG pituitaire de  $1,54 \pm 0,90$  UI/L en milieu de cycle menstruel, au moment du pic de LH [8]. La concentration d'hCG d'origine hypophysaire peut augmenter dans plusieurs conditions, notamment en cas d'IRCT, d'insuffisance ovarienne primaire ou lors de la ménopause.

Les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure étant régulées par les stéroïdes sexuels selon un mécanisme de rétro-contrôle négatif, la diminution de la production des hormones sexuelles entraîne une libération massive de gonadotrophines, qui peut s'accompagner d'une production accrue d'hCG par l'hypophyse [7, 17, 18, 28]. Ce phénomène peut également se rencontrer chez les hommes [29]. Dans une de leurs études, Cole *et al.* ont identifié 17 patientes présentant une production d'hCG hypophysaire [6]. Ces patientes étaient péri- ou post-ménopausées et présentaient des concentrations d'hCG inférieures à 25 UI/L. L'origine pituitaire de l'hCG circulante peut être confirmée par l'utilisation d'un traitement hormonal de substitution ou contraceptif, afin de supprimer la production d'hCG au niveau de l'hypophyse [6, 16, 17, 23].

Les valeurs normales de l'hCG sont donc variables et dépendent du statut hormonal des patientes [11]. Snyder *et al.* proposent, comme limite supérieure des valeurs de référence, 5 UI/L chez les patientes en âge de procréer (18-40 ans), 8 UI/L lors de la périménopause (41-55 ans) et 14 UI/L après la ménopause (patientes de plus de 55 ans). Ces valeurs seuils ont été déterminées dans une étude utilisant les tests Roche Elecsys et Siemens Centaur [11].

En dehors de toute anomalie de production d'hCG, un dosage positif doit également faire évoquer une anomalie de métabolisme de la glycoprotéine. Il a été démontré que de faibles élévations d'hCG pouvaient être observées chez des patients souffrant d'IRCT [12, 15, 20,

30]. Le rein joue un rôle central dans la dégradation et l'élimination de l'hCG. Une altération de la fonction rénale modifie la clairance métabolique de l'hormone et de ses sous-unités, ce qui peut provoquer une élévation de leurs concentrations sériques [20, 31]. Les patientes atteintes d'IRCT présenteraient également une production accrue de gonadotrophines, probablement due à une perturbation de leur régulation [30, 32]. Ces mécanismes ne sont pas encore clairement élucidés. Bien qu'il ait été rapporté que des sous-groupes de cellules parathyroïdiennes pouvaient acquérir la capacité d'exprimer les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de l'hCG en cas d'hyperparathyroïdie [33], il n'a pas été démontré de relation entre l'élévation de l'hCG et l'hyperparathyroïdie secondaire dans une population de patients hémodialysés [15]. Dans une étude réalisée avec une population de 170 patients hémodialysés, la prévalence de l'obtention de résultats d'hCG faiblement positifs ( $> 5$  UI/L) a été de 16,7% (n=15 sur 90) chez les femmes et de 1,2% (n=1 sur 80) chez les hommes [15]. Les concentrations d'hCG variaient de 5,5 à 16,5 UI/L. Fahy *et al.* ont récemment rapporté le cas d'une patiente de 19 ans présentant des taux fluctuants entre 33 et 47 UI/L, sur une période de trois mois [20]. Chez des patientes en âge de procréer sous hémodialyse, les concentrations sériques rapportées dans la littérature ne dépassent pas 116 UI/L [30].

### **Le point de vue du clinicien**

Le cas de la première patiente correspond, après exclusion de toute autre pathologie, à une MTQ. La MTQ est une entité rare, d'identification récente et caractérisée par l'absence de détection de cellules cytotrophoblastiques invasives – impliquées dans la formation des villosités chorales et dans les processus cancéreux [24, 34]. Selon Cole, la MTQ est probablement la cause la plus courante de persistance de concentrations faibles d'hCG chez la femme en âge de procréer, en l'absence de grossesse [2]. La MTQ disparaîtrait endéans les 6 mois dans la plupart des cas. Néanmoins, comme dans le cas décrit dans cet article, il existe

de rares exceptions où les concentrations d'hCG restent élevées de manière prolongée, jusqu'à 9 ans [2]. La MTQ peut se présenter de deux façons. Elle peut tout d'abord faire suite à un avortement spontané, une môle hydatiforme ou une néoplasie trophoblastique gestationnelle [6, 23, 24]. Après un traitement par évacuation utérine ou chimiothérapie selon les cas, l'hCG peut régresser jusqu'à des concentrations faibles et se stabiliser, ou disparaître complètement pour réapparaître dans les mois qui suivent [17]. D'autres patientes se présentent sans antécédent, la positivité de l'hCG étant révélée fortuitement par un test de grossesse [6]. Par définition, les faibles taux d'hCG persistent durant des mois ou des années, sans augmentation ou diminution claire. Cole *et al.* rapportent des concentrations allant de 2 à 210 UI/L après évacuation d'une môle hydatiforme [24]. Dans tous les cas, l'examen clinique ou l'imagerie ne peut mettre en évidence une quelconque tumeur. De plus, les patientes ne répondent pas au traitement par mono-, poly-chimiothérapie ou chirurgie [13, 16, 17, 24].

Si l'évolution de la MTQ est généralement favorable – avec négativation spontanée de l'hCG –, elle peut se compliquer dans 10 à 25% des cas d'une véritable néoplasie trophoblastique invasive avec augmentation rapide des concentrations d'hCG, 5 mois à 10 ans après la découverte initiale de la positivité du test [13, 16, 24]. Une MTQ justifie donc un suivi régulier, et l'absence d'évolutivité ne justifie aucun traitement chirurgical ni chimiothérapie. Des dosages d'hCG et des examens cliniques et radiologiques doivent être réalisés jusqu'à la négativation confirmée. Il n'y a pas de consensus sur la périodicité des dosages.

Selon les investigations de Cole *et al.*, le dosage de l'hCG-H serait utile dans l'identification d'une MTQ, ainsi que dans la détection précoce de l'évolution vers une pathologie invasive [2, 24]. L'hCG-H est un variant hyperglycosylé de l'hCG possédant des fonctions biologiques distinctes [2]. Agissant selon un mode autocrine, l'hCG-H est un promoteur essentiel de l'invasion trophoblastique, au contraire de l'hCG régulière [34, 35].

La persistance de faibles concentrations d'hCG, stables sur plusieurs semaines, ne permet pas d'exclure hors de tout doute une cause maligne. Des concentrations faibles peuvent notamment être retrouvées dans les tumeurs trophoblastiques du site placentaire (TTSP) et dans les tumeurs non trophoblastiques productrices d'hCG (tumeurs germinales). Les TTSP sont associées à des concentrations d'hCG inférieures à 250 UI/L n'augmentant pas rapidement au cours du temps [23, 27]. Le diagnostic de TTSP est souvent posé à distance d'une grossesse normale, d'un avortement ou d'une môle hydatiforme (en moyenne 3,4 ans) [36]. Le diagnostic est généralement posé par analyse histologique d'un prélèvement utérin réalisé dans un contexte de perte de sang gynécologique de cause imprécise. Ces caractéristiques font qu'une TTSP, ou toute autre tumeur produisant de faibles taux d'hCG n'évoluant pas rapidement, peut être confondue avec une MTQ. Cependant, la sous-unité  $\beta$  libre sérique et le fragment  $\beta$  core urinaire seraient utiles dans la différenciation de ces pathologies [27, 37, 38]. Dans des cas de TTSP, ainsi que dans certaines tumeurs non trophoblastiques, la sous-unité  $\beta$  libre s'est avérée être le principal variant de l'hCG présent dans le sérum [11, 27, 37, 39].

#### **4. Conclusion**

Il est important d'informer les praticiens quant à la possibilité de persistance de faibles concentrations d'hCG due à une cause bénigne, parfois même en l'absence de toute maladie trophoblastique. La mise en place de traitements lourds et inutiles, pouvant avoir des conséquences irréversibles pour les patientes, doit absolument être évitée. Plusieurs équipes ont publié des directives sur la démarche à adopter face à ce genre de cas [6, 18, 26]. Il est essentiel de démontrer cliniquement la présence d'une malignité avant d'entamer une thérapie agressive, aussi bien lorsque la positivité de l'hCG est identifiée fortuitement par un test de grossesse, que lors d'un suivi actif de la patiente pour une maladie trophoblastique

gestationnelle. Des techniques d'imagerie médicale performantes doivent être utilisées pour détecter, par exemple, une tumeur utérine ou ovarienne, des métastases trophoblastiques ou un adénome pituitaire [17]. Lorsque aucune néoplasie n'est identifiée, un suivi de l'hCG doit être instauré au long terme étant donné qu'une tumeur sous-jacente peut mettre des mois ou des années avant de devenir apparente. Toute élévation des concentrations d'hCG doit conduire à réaliser de nouvelles investigations.

Par ailleurs, la connaissance des formes d'hCG reconnues et mesurées par une méthode de dosage est importante. De nombreux tests immunologiques sont disponibles pour le dosage de l'hCG dans le sérum et l'urine. Néanmoins, certains de ces réactifs ne reconnaissent qu'un nombre limité de formes d'hCG et ne sont donc pas destinés à une utilisation dans le domaine de l'oncologie [25]. Il s'agit d'ailleurs d'une erreur de langage que de parler du dosage de « la  $\beta$ hCG ». Ceci sous-entend que l'on dose la sous-unité  $\beta$  de l'hCG seule, alors qu'en réalité différents variants sont mesurés, dans des proportions variables, par les nombreux kits présents sur le marché.

Les cas de persistance de faibles concentrations d'hCG entraînant de nombreux dilemmes diagnostiques et thérapeutiques, une bonne compréhension des différentes causes d'élévation de l'hCG et des limitations des tests de laboratoire est essentielle. Idéalement, les patientes se trouvant dans cette situation devraient être référées à un centre spécialisé dans les maladies trophoblastiques.

### Conduite à tenir face à une faible positivité de l'hCG inexpliquée

1. Répéter les dosages de l'hCG dans les 2-3 jours pour évaluer si la concentration augmente, diminue ou reste stable.
2. Rechercher une grossesse intra-utérine ou ectopique, ou toute anomalie du premier trimestre de la grossesse (fausse couche, rétention placentaire).
3. Exclure un résultat faussement positif : doser l'échantillon avec des kits utilisant différents anticorps, réaliser une épreuve de dilution.
4. Evaluer une production non gravidique, hypophysaire notamment (fonction de l'âge et du sexe du patient) : périménopause, ménopause, hypogonadisme primaire ?  
L'administration d'un contraceptif antigonadotrope permet de bloquer la production hypophysaire d'hCG.
5. Evaluer la fonction rénale et exclure une diminution de la clairance de l'hCG.
6. Rechercher une pathologie tumorale trophoblastique gestationnelle, ou non trophoblastique.
7. Exclure la maladie trophoblastique gestationnelle quiescente (MTQ). Des antécédents de maladie trophoblastique gestationnelle ou d'avortement spontané plaident en faveur d'une MTQ.
8. Programmer un suivi clinique et biologique au long terme, au minimum jusqu'à la négativation confirmée de l'hCG.

## 5. Références

1. Schill W-B, Comhaire FH, Hargreave TB. *Traité d'andrologie à l'usage des cliniciens*. Paris : Springer-Verlag, 2008 : 419.
2. Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta* 2010 ; 31 : 653-64.
3. Cole LA. hCG, five independent molecules. *Clin Chim Acta* 2012 ; 413 : 48-65.
4. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E, O'Connor JF. Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol* 2002 ; 194 : 147-55.

5. Cole LA. Human chorionic gonadotropin and associated molecules. *Expert Rev Mol Diagn* 2009 ; 9 : 51-73.
6. Cole LA, Khanlian SA, Giddings A, Butler SA, Muller CY, Hammond C *et al.* Gestational trophoblastic diseases: 4. Presentation with persistent low positive human chorionic gonadotropin test results. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 165-72.
7. Birken S, Maydelman Y, Gawinowicz MA, Pound A, Liu Y, Hartree AS. Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 1402-11.
8. Cole LA, Gutierrez JM. Production of human chorionic gonadotropin during the normal menstrual cycle. *J Reprod Med* 2009 ; 54 : 245-50.
9. Guibourdenche J, Fallet C. Les différentes formes d'hCG circulantes : de leur source de production aux applications cliniques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 : 11-12.
10. Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, Ghillani P, Ribrag V, Escudier B *et al.* Free human chorionic gonadotropin beta subunit in gonadal and nongonadal neoplasms. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 3901-7.
11. Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, Gronowski AM, Grenache DG. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1830-5.
12. Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. An unusual cause of elevated serum total beta hCG. *Ann Clin Lab Sci* 2007 ; 37 : 186-91.
13. Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med* 2004 ; 49 : 423-32.
14. Das S, Hancock BW, Powell MC. An unusual case of persistently elevated hCG in the absence of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2006 ; 26 : 171-2.

15. Lévesque-Rouleau M, Desjarlais F, Leblanc M. Faible augmentation de la  $\beta$ -hCG sérique chez des patients hémodialysés. Absence de relation avec l'hyperparathyroïdie secondaire. *Ann Biol Clin Qué* 2005 ; 42 : 15-9.
16. Kohorn EI. Persistent low-level "real" human chorionic gonadotropin: a clinical challenge and a therapeutic dilemma. *Gynecol Oncol* 2002 ; 85 : 315-20.
17. Kohorn EI. What we know about low-level hCG: definition, classification and management. *J Reprod Med* 2004 ; 49 : 433-7.
18. McCudden CR, Willis MS, Grenache DG. Persistent low concentration of human chorionic gonadotropin in a nonpregnant woman. *Clin Chem* 2008 ; 54 : 209-14.
19. Seror J, Chabbert-Buffet N, Millot F, Lahlou N, Uzan S, Berkane N. False-positive immunometric assay results in the detection of phantom human chorionic gonadotropin: a situation with possible severe iatrogenic consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 ; 147 : 239-40.
20. Fahy BG, Gouzd VA, Atallah JN. Pregnancy tests with end-stage renal disease. *J Clin Anesth* 2008 ; 20 : 609-13.
21. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000 ; 355 : 712-5.
22. Braunstein GD. False-positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 217-24.
23. Vu J, Meyer C, Porto S. Persistent low levels of beta-hCG in a patient with recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 518-9.
24. Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, Giddings A, Muller CY, Seckl MJ *et al.* Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 151-9.

25. Cole LA, DuToit S, Higgins TN. Total hCG tests. *Clin Chim Acta* 2011 ; 412 : 2216-22.
26. Palmieri C, Dhillon T, Fisher RA, Young AM, Short D, Mitchell H *et al.* Management and outcome of healthy women with a persistently elevated beta-hCG. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 35-43.
27. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY. Blood test for placental site trophoblastic tumor and nontrophoblastic malignancy for evaluating patients with low positive human chorionic gonadotropin results. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 457-64.
28. Papapetrou PD, Anagnostopoulos NI. A gonadotropin and alpha-subunit suppression test for the assessment of the ectopic production of human chorionic gonadotropin and its subunits after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 60 : 1187-95.
29. Lempiainen A, Hotakainen K, Blomqvist C, Alfthan H, Stenman UH. Increased human chorionic gonadotropin due to hypogonadism after treatment of a testicular seminoma. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 1560-1.
30. Schwarz A, Post KG, Keller F, Molzahn M. Value of human chorionic gonadotropin measurements in blood as a pregnancy test in women on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1985 ; 39 : 341-3.
31. Spencer K, Enofe O, Cowans NJ, Stamatopoulou A. Is maternal renal disease a cause of elevated free beta-hCG in first trimester aneuploidy screening? *Prenat Diagn* 2009 ; 29 : 1045-9.
32. Hubinont CJ, Goldman M, Vanherweghem JL, Schwerts J. Effects of chronic renal failure and hemodialysis on hormonal evaluation of pregnancy. *Am J Nephrol* 1988 ; 8 : 57-61.

33. Carlinfante G, Lampugnani R, Azzoni C, Aprile MR, Brandi ML, Bordi C. Expression of the alpha- and beta-subunits of human chorionic gonadotropin by subsets of parathyroid cells in states of hyperparathyroidism. *J Pathol* 1998 ; 185 : 389-93.
34. Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures. *Fertil Steril* 2008 ; 89 : 1781-6.
35. Lei ZM, Taylor DD, Gercel-Taylor C, Rao CV. Human chorionic gonadotropin promotes tumorigenesis of choriocarcinoma JAr cells. *Placenta* 1999 ; 20 : 147-59.
36. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H *et al.* Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002 ; 47 : 460-4.
37. Cole LA, Khanlian SA, Muller CY, Giddings A, Kohorn E, Berkowitz R. Gestational trophoblastic diseases: 3. Human chorionic gonadotropin-free beta-subunit, a reliable marker of placental site trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 160-4.
38. Rinne K, Shahabi S, Cole L. Following metastatic placental site trophoblastic tumor with urine beta-core fragment. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 302-3.
39. Alfthan H, Haglund C, Roberts P, Stenman UH. Elevation of free beta subunit of human choriogonadotropin and core beta fragment of human choriogonadotropin in the serum and urine of patients with malignant pancreatic and biliary disease. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 4628-33.