

BÊTA-GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE TOTALE (β -hCG)

Indications

Le dosage i-STAT® « Bêta-gonadotrophine chorionique humaine (β -hCG) totale » est un test diagnostique « *in vitro* » permettant la détermination quantitative et qualitative de la bêta-gonadotrophine chorionique humaine à partir d'échantillons de sang total ou de plasma. La fraction β -hCG peut être utilisée pour la détection précoce de la grossesse.

Description de la méthodologie

La cartouche de test i-STAT β -hCG utilise une méthode associée à un test d'immuno-absorption enzymatique ELISA à deux sites. Les anticorps spécifiques à la β -hCG sont placés sur un capteur électrochimique intégré à une puce de silicium. À un autre emplacement de la puce en silicium du capteur, on trouve également un conjugué enzymatique anticorps/phosphatase alcaline spécifique d'une autre fraction de la molécule de gonadotrophine chorionique humaine. L'échantillon de sang total ou de plasma est mis en contact avec les capteurs, ce qui permet au conjugué enzymatique de se dissoudre dans l'échantillon. L'hCG contenue dans l'échantillon est alors marquée à la phosphatase alcaline, puis capturée à la surface du capteur électrochimique au cours d'une période d'incubation qui dure environ 7 minutes. Les capteurs sont alors rincés pour éliminer l'échantillon ainsi que le conjugué enzymatique en surplus. Le liquide de lavage contient un substrat destiné aux enzymes de type phosphatase alcaline. L'enzyme lié au sandwich anticorps/antigène/anticorps provoque une division du substrat qui libère un produit électrochimiquement détectable. Le capteur électrochimique (ampérométrique) mesure ce produit enzymatique proportionnel à la concentration en β -hCG au sein de l'échantillon.

Contenu

Chaque cartouche de β -hCG i-STAT contient : un collecteur d'échantillon, des capteurs permettant de détecter la β -hCG selon la méthode décrite plus haut, ainsi que tous les réactifs nécessaires à la réalisation du test. La cartouche contient un tampon et des conservateurs. Vous trouverez ci-dessous une liste des composants réactifs :

Ingrédient réactif	Origine biologique	Quantité minimale
Conjugué anticorps/phosphatase alcaline	IgG murines : intestins de bovins	0,003 μ g
IgG	IgG murines	8 μ g
IgM	IgM murines	3 μ g
Phosphate aminophényle de sodium	Non applicable	1,8 mg
Héparine	Intestins de porc	0,45 IU

Traçabilité métrologique

Le test i-STAT System pour la β -hCG permet de mesurer la concentration en hCG dans le plasma ou dans des fractions de plasma issues de sang total (exprimées en UI/L) dans le cadre d'un diagnostic « *in vitro* ». Les valeurs de β -hCG attribuées aux contrôles et aux échantillons de vérification de l'étalonnage i-STAT sont rapportables à des étalonneurs fonctionnels i-STAT, eux-mêmes rapportable à la 5^e Norme Internationale (07/364) de l'Organisation Mondiale de la Santé, et préparés à partir de pools de plasma et d'antigène hCG obtenus chez des tiers. Les contrôles et les échantillons de vérification de l'étalonnage i-STAT System sont homologués en vue d'une utilisation sur i-STAT System uniquement, et il est possible que les valeurs attribuées ne puissent être utilisées dans le cadre d'autres méthodes. Abbott Point of Care Inc. tient à votre disposition d'autres informations concernant la traçabilité métrologique.

Intervalle de validité

Suite au test i-STAT β -hCG, seront communiqués les résultats situés entre 5,0 et 2000,0 UI/L. Les échantillons présentant une concentration inférieure à l'intervalle de validité s'afficheront comme étant « < 5,0 UI/L » sur l'analyseur portatif. Les échantillons présentant une concentration supérieure à l'intervalle de validité s'afficheront comme étant « > 2000,0 UI/L » sur l'analyseur portatif.

Interprétation qualitative des résultats

Les paramètres par défaut de l'analyseur portatif permettent d'afficher une valeur quantitative de β -hCG ainsi qu'une interprétation qualitative du résultat du test β -hCG. L'analyseur portatif peut être personnalisé pour désactiver ou activer l'interprétation qualitative de la β -hCG.

Résultat du dosage quantitatif de la β -hCG	Interprétation du résultat du dosage qualitatif de la β -hCG*	Affichage sur l'écran portatif
β -hCG \leq 5,0 IU/L	Négatif	hCG QUAL (-)
5,0 < β -hCG < 25,0 IU/L	Indéterminé	hCG QUAL ()
β -hCG \geq 25,0 IU/L	Positif	hCG QUAL (+)

Si la fonction est activée, les interprétations qualitatives s'affichent toujours avec les valeurs quantitatives.

***Remarque** : l'interprétation du résultat du dosage qualitatif de la β -hCG affichée sur l'écran de l'analyseur i-STAT 1 repose sur le résultat du dosage quantitatif de la β -hCG **avant** arrondi. Ainsi, en raison de l'arrondi, un résultat de dosage quantitatif de la β -hCG de 5,0 IU/L peut être affiché avec un résultat de dosage qualitatif de la β -hCG négatif (-) ou indéterminé (). De la même manière, un résultat de dosage quantitatif de la β -hCG de 25,0 IU/L peut être affiché avec un résultat de dosage qualitatif de la β -hCG indéterminé () ou positif (+).

Valeurs prévues

Dans la mesure où, normalement, l'hCG est synthétisée et sécrétée par des cellules placentaires ou leurs précurseurs ; chez une femme en bonne santé qui n'est pas enceinte, ces concentrations hormonales sont faibles voire indétectables.¹ Les concentrations en hCG sérique mesurées chez des femmes qui ne sont pas enceintes sont, comme en témoigne la littérature, < 5 UI/L.^{2,26} La concentration en hCG augmente rapidement au cours des premières semaines de grossesse et double tous les deux jours environ. C'est pourquoi les valeurs de β -hCG totale situées entre 5 et 25 UI/L peuvent être évocatrices d'un début de grossesse.³ Cependant, ces valeurs doivent toujours être évaluées en fonction de l'état clinique du sujet, de la date des dernières règles, de l'examen gynécologique et d'autres constatations cliniques ou principes diagnostiques.⁴ (Cf. la rubrique « Limites de la procédure » ci-dessous.) Lorsque des résultats sont proches des limites fixées à 5 UI/L et 25 UI/L, ou que les résultats de la β -hCG ne correspondent pas au contexte clinique, redosez la β -hCG 48 heures plus tard.^{3,5} Des concentrations en hCG > 25 UI/L sont évocatrices d'un début de grossesse.² En général, l'hCG atteint ses concentrations maximales au cours du premier trimestre, puis celles-ci diminuent lentement tout au long du reste de la grossesse.

Résumé et explication du test

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est une hormone glycoprotéique sécrétée par les cellules syncytiotrophoblastiques du placenta. Il s'agit d'une molécule complexe consistant en deux sous-unités de glycoprotéine différentes du point de vue antigénique : alpha (α) et bêta (β). On trouve également la sous-unité α dans d'autres hormones glycoprotéiques hypophysaires telles que l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH) et la thyrostimuline (TSH), ainsi que dans l'hCG. Si la sous-unité β est spécifique à l'hCG, elle présente néanmoins une forte homologie avec la LH. On retrouve aussi bien la molécule intacte d'hCG que la sous-unité libre en début de grossesse. Ce dosage permet de détecter les deux formes de la sous-unité β (intacte et libre).

Du point de vue physiologique, le β -hCG joue un rôle dans la persistance du corps jaune, permettant ainsi la synthèse de la progestérone et des œstrogènes qui stimulent l'endomètre. Lors d'une grossesse sans complications, le placenta assure la production de ces hormones. Les concentrations en β -hCG augmentent jusqu'à atteindre un pic hormonal, puis elles diminuent et finissent par rester stables (phase plateau). La β -hCG circule sous la forme d'une molécule intacte dans le sérum sanguin des femmes présentant une grossesse sans complications. Les sous-unités sont rapidement divisées puis excrétées par les reins.⁶ Grâce aux dosages quantitatifs sensibles désormais disponibles pour mesurer la concentration en β -hCG, il a été montré que les niveaux de hCG peuvent s'avérer utiles pour prévoir les avortements spontanés^{7,8} et aider à la détection des grossesses extra-utérines^{7,9,10} et des grossesses multiples.⁷

Les praticiens exigent généralement un diagnostic de grossesse rapide et sûr. Des femmes en âge de procréer se rendent souvent aux Urgences, dans les centres de soins d'urgence, dans les cabinets médicaux, les cliniques ou chez d'autres professionnels de santé, présentant des symptômes évoquant une grossesse, ou d'autres problèmes médicaux tels que des douleurs abdominales, des saignements vaginaux, une syncope ou un choc ; tous susceptibles d'être liés à une grossesse. De nombreux médicaments courants sont contre-indiqués au cours de la grossesse, et le recours à l'imagerie diagnostique doit être évité autant que possible. Il est souvent nécessaire de déterminer rapidement si une femme est enceinte, et la date des dernières règles ne suffit pas à elle seule à établir un diagnostic fiable.¹¹ C'est pourquoi les praticiens peuvent avoir besoin d'un test quantitatif β -hCG rapide, sur le lieu de consultation.

Caractéristiques des performances du dosage

Précision

Le dosage i-STAT β -hCG a été conçu pour présenter une précision < 10 % (CV)*. Une étude concernant la précision a été menée conformément à la directive EP5-A2 du CLSI.¹² Trois niveaux de contrôle ont été testés en double, deux fois par jour, pendant 20 jours, à l'aide de trois différents lots de cartouches ; soit un total de 80 résultats par niveau de contrôle par lot de cartouches. Les statistiques moyennes sont présentées ci-dessous : **

Niveau de contrôle	Moyenne, UI/L	CV (%) intra-jour	CV (%) inter-jours	CV (%) total
1	20,8	5,3 %	0,4 %	5,5 %
2	725,3	3,0 %	0,6 %	3,7 %
3	1064,1	4,0 %	0,9 %	4,2 %

* La précision aux niveaux inférieurs est limitée par une imprécision indirecte $\leq 1,4$ IU/L.

** Données représentatives ; les résultats obtenus séparément dans chaque laboratoire peuvent être différents de ces données.

Comparaison des méthodes

Les données concernant la comparaison des méthodes ont été recueillies conformément à la directive EP9-A2 du CLSI.¹³ Des échantillons de plasma congelés contenant de la β -hCG, disponibles dans le commerce, ont été intégrés à des échantillons de sang veineux total recueillis dans des tubes à prélèvement sous vide héparinés, puis analysés en double à l'aide de l'i-STAT System. Un fragment de chaque échantillon a été centrifugé, puis les échantillons de plasma ainsi isolés ont été analysés en double à l'aide de l'i-STAT System et du système Architect dans un délai de 4 heures après le prélèvement.

Une analyse par régression de Deming a été réalisée sur le premier réplicat de chaque échantillon. Dans le tableau intitulé « Comparaison des méthodes », la variable n représente le nombre de prélèvements de la première série de données, et Sxx et Syy constituent les estimations de l'imprécision basées sur les duplicats issus des méthodes comparatives et des méthodes i-STAT, respectivement. Sy.x représente l'erreur type de l'estimation, et r le coefficient de corrélation.***

Les comparaisons des méthodes présenteront des différences d'un site à l'autre en raison des différences en termes de manipulation des échantillons, d'étalonnage de la méthode comparative et d'autres variables spécifiques à chaque site.

***L'avertissement habituel concernant l'utilisation de la méthode d'analyse par régression est résumé dans le présent document à titre d'information. Pour tout analyte, « si les données constituent un intervalle réduit, l'estimation des paramètres de régression est relativement imprécise et peut présenter un biais. C'est pourquoi des prévisions issues d'estimations peuvent s'avérer non valides ». ¹³ Le coefficient de corrélation, r, peut servir de guide pour évaluer l'adéquation de l'intervalle de la méthode comparative en vue de surmonter le problème. À titre indicatif : l'intervalle de données peut être considéré comme adéquat si $r > 0,975$.

Comparaison des méthodes : i-STAT vs Abbott Architect (UI/L)

	i-STAT (sang total) vs Architect (plasma frais)	i-STAT (plasma frais) vs Architect (plasma frais)
n	288	287
Pente	1,01	1,00
Ordonnée	2,40	-3,21
Sy.x	0,0084	0,0044
Syy	5,7 %	4,0 %
Sxx	S/O	2,4 %
r	0,990	0,997
Xmin	8,8	7,9
Xmax	2024,8	1983,6

Spécificité des analyses

La méthode β -hCG est spécifique à la sous-unité bêta (libre et intacte) de la gonadotrophine chorionique humaine. Les substances mentionnées ci-dessous ont été testées et il s'est avéré qu'elles avaient des répercussions non significatives sur le taux de β -hCG mesuré.

Réactif croisé	Concentration	Réactivité croisée (%)
LH	450 IU/L	<10 %
FSH	300 IU/L	<10 %
TSH	100 mIU/L	<10 %

Limite de quantification, limite de détection, limite du blanc

La Limite de Quantification (LdQ), la Limite de Détection (LdD) et la Limite du Blanc (LdB) ont toutes été estimées (conformément à la directive EP17-A du CLSI¹⁴) de façon à ce qu'elles soient inférieures à l'extrémité basse de l'intervalle de validité ; soit : 5 UI/L.

Recouvrement

La linéarité de la dilution du test i-STAT β -hCG a été étudiée sur des échantillons de sang total hépariné et de plasma, issus de trois donneurs différents. Pour chaque donneur, on a préparé l'échantillon original négatif à la β -hCG, ainsi qu'un échantillon ensemencé à la β -hCG. Ce processus a permis d'obtenir trois échantillons de sang total positifs à la β -hCG qui ont ensuite été dosés sur 10 cartouches pour chacun des trois différents lots de cartouches i-STAT β -hCG. Ces échantillons de sang total ont ensuite été dilués à l'aide d'un volume équivalent de sang total original non ensemencé, puis dosés sur 10 cartouches à partir de chacun des trois différents lots de cartouches i-STAT β -hCG. Le taux de recouvrement de la β -hCG a été calculé à partir de ces données concernant le sang total.

Le plasma issu de ces trois donneurs a été associé en volumes égaux et pour toutes les combinaisons par paires. Ces combinaisons ont ensuite été dosées sur 10 cartouches pour chacune des trois différentes cartouches i-STAT β -hCG. Le taux de recouvrement de la β -hCG a été calculé à partir de la moyenne des 30 résultats. Les pourcentages (%) de recouvrement sont répertoriés dans les tableaux ci-après.

Sang total

Échantillon	Concentration (UI/L)	Concentration diluée UI/L	% Recouvrement
A	104,1	52,9	101,8 %
B	288,9	132,0	91,4 %
C	899,8	467,2	103,8 %

Plasma

Échantillon	Concentration (UI/L)	Concentration diluée UI/L	% Recouvrement
A	88,8	-	-
B	298,0	-	-
C	971,6	-	-
A + B	-	203,4	105,2 %
B + C	-	655,3	103,2 %
A + C	-	532,2	100,4 %

Limites du test

Grâce à ce dosage, on peut détecter aussi bien la molécule entière (intacte) d'hCG que les sous-unités de β -hCG libres.

Le dosage i-STAT Total β -hCG est exclusivement destiné à la détection précoce de la grossesse et ne doit pas être utilisé à d'autres fins.

Des taux élevés d'hCG ont été associés à certains états physiologiques anormaux tels que : Maladie Trophoblastique Gravidique (MTG) et néoplasmes non trophoblastiques, y compris carcinome transitionnel de la vessie et de l'appareil urinaire, cancer du rein, de la prostate et du tractus gastro-intestinal ; tumeurs neuro-endocrines, cancer du poumon, du sein, cancers gynécologiques et cancers hématologiques.^{15,16} Les résultats de ce test ne doivent pas être utilisés pour établir un diagnostic concernant ces états anormaux. Des concentrations en hCG faibles (par ex. : < 50 UI/L) et persistantes peuvent être détectées 1 à 5 ans avant l'apparition d'une maladie trophoblastique gravidique maligne.¹⁷ On a pu observer que, lorsque des résultats de test d'hCG étaient utilisés pour poser le diagnostic d'états anormaux, des patientes ont subi des traitements médicamenteux et actes chirurgicaux inutiles, parmi lesquels : chimiothérapie et hystérectomie.

Si des résultats de tests hCG sont utilisés à des fins diagnostiques, cela doit toujours se faire en association avec d'autres données, par ex. : antécédents médicaux du patient, symptômes, résultats d'autres tests, impressions cliniques, etc. Le test β -hCG ne peut être utilisé seul pour établir un diagnostic de grossesse extra-utérine.^{9,10} Les résultats du test i-STAT total β -hCG doivent toujours être utilisés et interprétés uniquement par rapport au contexte du tableau clinique global.

On ne peut exclure une grossesse en présence de concentrations très faibles en hCG.¹⁸ De faibles concentrations en hCG peuvent être détectées chez des femmes apparemment en bonne santé qui ne sont pas enceintes.^{19,20} Sachant que, dans le cadre d'une grossesse normale, le taux de hCG double toutes les 48 heures environ ;¹⁸ les patientes présentant de très faibles concentrations en hCG doivent subir un nouveau prélèvement au bout de 48 heures en vue d'un nouveau dosage.

Des échantillons prélevés sur des femmes en phase de post-ménopause peuvent révéler de faibles résultats positifs, en raison de la présence de faibles niveaux d'hCG sans lien avec une grossesse. En présence de résultats faiblement positifs, la bonne pratique de laboratoire consiste à réaliser un nouveau prélèvement au bout de 48 heures en vue d'un nouveau dosage.

Le présent dosage présentant un degré de sensibilité élevé, des résultats positifs obtenus au cours des tous premiers jour après la conception peuvent, par la suite, redevenir négatifs en raison d'une interruption de grossesse naturelle. L'interruption de grossesse naturelle de produit dans 22 % des grossesses non détectées cliniquement, et dans 31 % de l'ensemble des grossesses.²¹ En cas de résultats faiblement positifs, la bonne pratique de laboratoire consiste donc à réaliser un nouveau prélèvement au bout de 48 heures en vue d'un nouveau dosage.

Des substances interférentes (telles que des anticorps hétérophiles, des protéines aspécifiques ou des substances de type hCG) peuvent engendrer des résultats faussement faibles ou faussement élevés.^{18,27,28} Ces substances interférentes peuvent entraîner de faux résultats sur l'ensemble du domaine de mesure du dosage, pas uniquement à de faibles concentrations. Dans la mesure où ce produit contient des réactifs qui minimisent les effets de ces substances interférentes, et que des algorithmes de CQ ont été conçus pour détecter ces effets ; la possibilité qu'une substance interférente ait provoqué des résultats erronés doit être soigneusement étudiée lorsque des résultats de tests sont en contradiction avec les informations cliniques. Dans ces cas là, les résultats doivent être confirmés en utilisant une autre méthode de mesure de l'hCG.²²

Les échantillons prélevés sur des patientes à qui l'on a administré des préparations contenant des anticorps monoclonaux murins, dans un cadre diagnostique ou thérapeutique, sont susceptibles de contenir des anticorps humains anti-murins (HAMA). De tels échantillons peuvent entraîner des résultats faussement élevés ou faussement faibles lorsqu'ils sont dosés à l'aide d'un coffret de dosage contenant des anticorps monoclonaux murins.^{23,24} Ces échantillons ne doivent pas être testés à l'aide du dosage i-STAT β -hCG.

Des interférences jusqu'alors inconnues, d'origine médicamenteuse, peuvent également fausser les résultats.

Effet crochet : Aucun effet crochet significatif n'a été détecté avec des échantillons présentant une concentration inférieure ou égale à 300 000 UI/L.

Les échantillons partiellement coagulés peuvent générer des résultats de hCG élevés ainsi que des codes de vérification qualité. Pour éviter la coagulation dans des échantillons prélevés à l'aide de tubes héparinés, l'échantillon doit être retourné délicatement au moins 10 fois afin de garantir une dissolution homogène de l'anticoagulant à base d'héparine.

Une diminution de l'activité de la phosphatase alcaline peut être observée si les échantillons sont grossièrement hémolysés, ce qui génère une moindre détection des taux d'hCG ou des codes de vérification qualité.

Les dosages β -hCG ont été caractérisés à partir d'échantillons de sang total présentant des niveaux d'hématocrite inférieurs ou égaux à 55 % PCV. Des imprécisions supérieures à 10 % (CV) ont été observées sur des échantillons présentant des niveaux d'hématocrite inférieurs ou égaux à 50 % PCV.

Pendant le test, l'analyseur portatif doit être posé sur une surface plane, l'écran orienté vers le haut. Si l'analyseur portatif est déplacé pendant le test, cela peut augmenter la fréquence des résultats supprimés ou des codes de vérification qualité. Le dispositif de téléchargement/chargeur de l'analyseur portatif peut faire office de surface plane.

La pression atmosphérique à des répercussions sur la fréquence des résultats supprimés. Le taux de résultats supprimés peut augmenter avec l'altitude (moindre pression atmosphérique) et peut persister si les tests sont réalisés à une altitude supérieure à 2286 m au-dessus du niveau de la mer. Abbott Point of Care vous recommande d'avoir recours à une autre méthode de test lorsque le nombre de résultats supprimés devient inacceptable.

Avant de remplir la cartouche i-STAT β -hCG, inversez le tube de collecte de sang et inspectez-le afin de déceler toute présence de sédimentation des globules rouges. Si une sédimentation est constatée, continuez à mélanger en retournant le tube jusqu'à ce que la sédimentation ne soit plus visible. Des échantillons de patients testés β -hCG positifs ou suivant une thérapie hormonale peuvent présenter des vitesses de sédimentation plus élevées. Dans de tels cas, il est impératif de les tester au plus vite car une sédimentation pourrait devenir visible au fond du tube de collecte.^{29,30}

Étude des interférences

Les études concernant les interférences ont été menées conformément à la directive EP7-A2 du CLSI.²⁵ Il s'est avéré que les substances mentionnées ci-dessous n'ont aucun effet significatif (< 10 %) sur la méthode β -hCG lorsqu'elles ont été ajoutées à un pool de plasma contenant environ 40 UI/L de β -hCG, aux concentrations indiquées :

Composé	Niveau de test (μ mol/L sauf indication contraire)
Acide acétylsalicylique	3620
Acétaminophène	1660
Allopurinol	294
Ampicilline	152
Acide ascorbique	342
Aténolol	37,6
Caféine	308
Captopril	23
Chloramphénicol	155
Diclofénac	169
Digoxine	6,53
Dopamine	5,87
Énalaprilate	0,86
Érythromycine	81,6
Furosémide	181
Ibuprofène	2425
Isosorbide dinitrate	636
Nicotine	6,2
Nifédipine	1156
Phénytoïne	198
Propranolol	7,71
Acide salicylique	4340
Héparine sodique	90 U/ml
Théophylline	222
Vérapamil	4,4
Warfarine	65,2

Bibliographie

1. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotropin by Neoplasms. *Ann Intern Med* 1973; 78:39-45.
2. Tietz NW, *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 4th Ed. 2006. p. 2160-2161.
3. Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma Concentrations of Human Chorionic Gonadotropin from the Time of Implantation until the Second Week of Pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 37:773-8.
4. Davies S, Byrn F, Cole LA Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clin Lab Med* 2003; 23:257-264.
5. Sokolove PJ, Faix JD. Agreement of intact and beta chain-specific HCG assays in abnormal pregnancy. *Journal of Clinical Immunoassay* 1991; 14(3):196-199.
6. Lab report for Physicians. Standardization of Human Chorionic Gonadotropin. December 1985; 7:92-4.
7. Saxena BB, Landesman R. Diagnosis and Management of Pregnancy by the Radioreceptor Assay of Human Chorionic Gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:97-107.
8. Manganiello PD, Nazian SJ, Ellegood JO, McDonough PG, Mahesh VB. Serum Progesterone, 17 α -Hydroxyprogesterone, Human Chorionic Gonadotropin, and Prolactin in Early Pregnancy and a case for Spontaneous Abortion. *Fertil Steril* 1981; 36:55-60.
9. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory bhCG Zone: It's Use in the sonographic Evaluation for Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:156-61.
10. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A Method of Screening for Ectopic Pregnancy and it's indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58:162-6.
11. Romosko EA, Sacchetti AD, Neppo M. Reliability of patient history in determining the possibility of pregnancy. *Ann Emerg Med* 1989; 18:48-50.
12. CLSI. Evaluation of Precisions Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
13. CLSI. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP9-A2 (ISBN 1-56238-472-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
14. CLSI. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
15. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotropin by Neoplasms. *Ann Intern Med* 1973; 78:39-45.
16. Husa RO. Clinical Utility of Human Chorionic Gonadotropin and-Subunit Measurements. *Obstet Gynecol* 1982; 60:1-12.
17. LaGrew DC, Wilson EA, Jawad MJ. Determinations of gestational age by serum concentration of human chorionic gonadotropin. *Obstet Gynecol* 1983; 62:37.

18. Husa RO. The Clinical Marker hCG, Westport, CT: Praeger Publishers.1987: 77-95, 137-50.
19. Alfthan H, Haglund C, Dabek J, Stenman U-H. Concentrations of human choriogonadotropin, its β -subunit, and the core fragment of the β -subunit in serum and urine of men and nonpregnant women. Clin Chem, 1992; 38:1981-7.
20. Borkowski A, Muquardt C. Human chorionic gonadotropin in the plasma of normal, nonpregnant subjects. N Engl J Med, 1979;301:298–302.
21. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. N Eng J Med 1988;319:189-194.
22. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. Gynecol Oncol1998;71:325–9.
23. Primus FJ, Kelly EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. Clin Chem 1988;34:261-4.
24. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan Jr AC. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. Cancer Res 1985;45:879-85.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
26. Cole LA. Background Human Chorionic Gonadotropin in Healthy, Nonpregnant Women. Clin Chem 2005; 51: 1765-1766.
27. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin. Chem; 1988; 34:27-33.
28. Mishalani SH, Seliktar J, Braunstein GD. Four Rapid Serum-Urine Combination Assays of Choriogonadotropin (hCG) Compared and Assessed for Their Utility in Quantitative Determinations of hCG. Clin. Chem.;1994; 40(10):1944-1949.
29. N.R. van den Brock et al. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. British Journal of Obstetrics and Gynaecology November 2001; 108: 1164-1167.
30. Hamilton GM. The Erythrocyte Sedimentation Rate in Pregnancy. BJOG: An International Journal of

i-STAT est une marque commerciale du Abbott Group of Companies dans différents états et pays.



Abbott Point of Care Inc.
100 and 200 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 • USA

EC REP

Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



IVD

©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA.