

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2005

N°147

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Par

HENRIETTE GUEYE

Née le 15 Juillet 1972

---

Présentée et soutenue publiquement le

---

**EVALUATION DES MARQUEURS SERIQUES DE LA TRISOMIE  
21 DANS LES COMPLICATIONS OBSTETRIQUES**

---

Président : Monsieur le Professeur BOOG

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Voluménie

# TABLE DES MATIERES :

<b>REMERCIEMENTS</b> :-----	ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.
<b>TABLE DES MATIERES</b> :-----	<b>2</b>
<b>MARQUEURS SÉRIQUES DE LA TRISOMIE 21 COMME INDICATEUR DE COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES.</b> -----	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> :-----	<b>3</b>
<b>ETUDE</b> :-----	<b>4</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> :-----	<b>4</b>
<b>RESULTATS</b> :-----	<b>6</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE D'HYPOTROPHIE</b> -----	<b>6</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE DE COMPLICATIONS VASCULAIRES</b> -----	<b>10</b>
<b>Physiologie de la production des différents marqueurs sériques maternels</b> :-----	<b>14</b>
<b>MECANISME DE SYNTHÈSE DE L'ALPHA-FOETO-PROTEINE</b> -----	<b>14</b>
<b>PHYSIOLOGIE DE L'hCG</b> :-----	<b>17</b>
<b>PHYSIOLOGIE DE L'uE3</b> :-----	<b>18</b>
<b>Physiopathologie de l'HTA gravidique et de la pré-éclampsie</b> :-----	<b>19</b>
<b>L'influence de l'origine ethnique sur les marqueurs biochimiques des anomalies chromosomiques.</b> -----	<b>22</b>
<b>Les effets de la parité sur le taux des marqueurs sériques</b> :-----	<b>24</b>
<b>Augmentation au second trimestre de l'hCG et la présence d'un anticoagulant circulant lupique maternel</b> :-----	<b>27</b>
<b>Conduite à tenir face à un taux très faible d'alpha-foetoprotéine (<math>\alpha</math>FP)</b> :-----	<b>29</b>
<b>Très faible taux sérique maternel d'<math>\alpha</math>FP et indication d'un suivi particulier</b> :-----	<b>29</b>
<b>Association d'un taux très faible d'<math>\alpha</math>FP au second trimestre à la macrosomie fœtale</b> :--	<b>32</b>
<b>Relations entre des taux élevés d'hCG au second trimestre et les complications obstétricales</b> :-----	<b>35</b>
<b>Quels apports supplémentaires pourrait-on attendre des nouveaux marqueurs</b> :-----	<b>65</b>
<b>CONCLUSION</b> -----	<b>75</b>

# Marqueurs sériques de la trisomie 21 comme indicateur de complications obstétricales.

## INTRODUCTION :

A la Martinique le test de dépistage de la trisomie 21 utilisant les taux sériques maternels de la molécule entière de l'hCG, de l'alpha foeto-protéine et l'âge maternel est largement utilisé.

On retrouve toutefois des déviations très importantes de ces différents marqueurs sériques, et cela surtout pour l'hCG entraînant un taux élevé de femmes passant dans le groupe à risque d'aneuploïdie, et donc un excès d'amniocentèse. Ces déviations sont également retrouvées pour la population Guadeloupéenne et Guyanaise.

Un recalcul de médianes à partir de cette population caribéenne est actuellement en cours afin de palier à cet excès de faux positif de l'HT21.

En effet, on retrouve plus de 10% de faux positifs de l'HT21 pour les femmes ayant moins de 38 ans, alors qu'il est de 6,7% dans la population caucasienne.

On retrouve aussi beaucoup plus de complications vasculaires à type de prééclampsie et d'HTA gravidique dans la population Martiniquaise.

Nous avons réalisé une étude afin de savoir si cet excès de complications vasculaires et d'hypotrophie pouvait expliquer ces déviations observées dans les taux maternels sériques de l'hCG et de l'alpha foeto-protéine.

## **ÉTUDE :**

### **MATERIEL ET METHODE :**

Une étude de cohorte a été réalisée à la maternité de Redoute (maternité de niveau 3), à partir d'un recueil de données fait sur toutes les femmes ayant eu un dépistage par les marqueurs sériques (hCG et  $\alpha$  foeto-protéine) dans le but de préciser le risque d'aneuploïdie, entre 14 et 17 SA + 6 j réalisé dans le même laboratoire : LABORATOIRE SAINTE ROSE, et ceci du premier Janvier 2002, au 31 Décembre 2002 (455 femmes). La date de début de grossesse était précisée par une échographie réalisée entre 11 et 13 SA.

Les femmes dont les issues de grossesse étaient inconnues étaient exclues (soit 21 femmes). N'étaient retenues que celles qui avaient accouché dans cette même maternité.

On peut noter dans notre population, 2 IMG (interruption de grossesse), une pour un syndrome polymalformatif (trisomie 13) et l'autre pour un hygroma kystique. Ces deux IMG ont été exclues de l'étude.

Par ailleurs, il y avait 4 MFIU (mort fœtale in utero), dont une après 24 SA et 6 FCS (fausse couche spontanée), dont une après 24 SA. Ces femmes ont été exclues de cette étude.

Seules trois femmes présentaient un diabète pré conceptionnel, elles n'ont pas été incluses dans l'analyse statistique.

Au total, 419 femmes ont été incluses dans cette étude : N = 419.

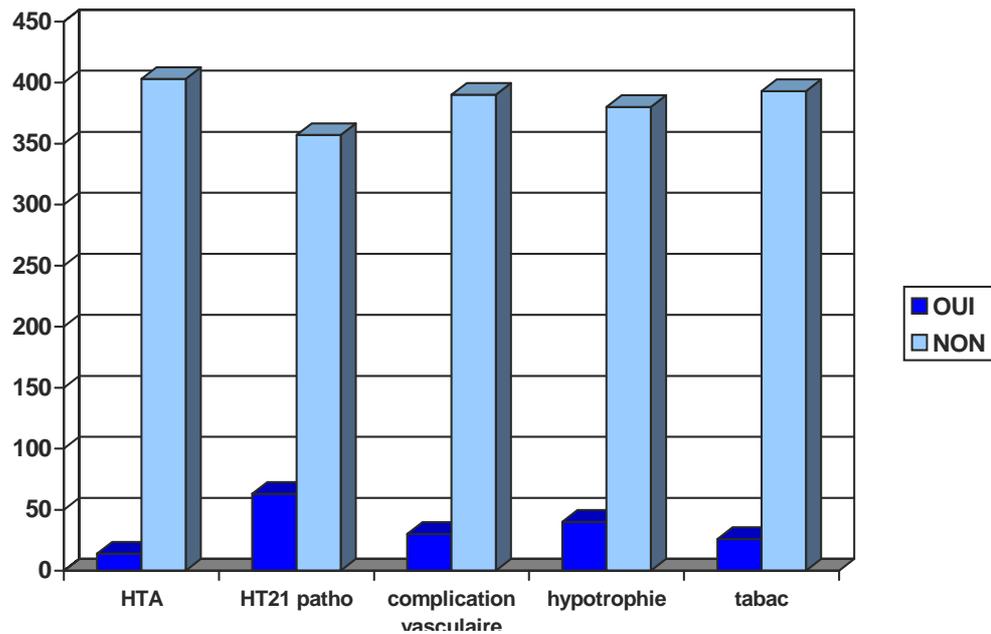
On peut noter par ailleurs, parmi les antécédents particuliers pris en compte dans cette étude, 14 femmes hypertendues (3,36%), 26 tabagiques (6%).

64 femmes présentant un HT21 pathologique (c'est à dire un risque calculé  $> 1/250$ ) (14%).

L'HT21 était calculé à partir des données de l'hCG, de l'alpha foeto-protéine et de l'âge maternel. Il a permis de dépister trois

aneuploïdies : une trisomie 13, une trisomie 20 en mosaïque et une mosaïque avec trois lignées cellulaires.

### TYPE DE POPULATION



Plusieurs types de Tests ont été utilisés :

- pour l'analyse de variables qualitatives on a utilisé le test du  $X^2$ , et de Fisher quand c'était nécessaire.

- pour celle de variables quantitatives, on a utilisé la comparaison de moyennes par analyse de variance, et des tests de régression linéaire ou logistique.

## **RESULTATS :**

L'âge moyen de ces femmes était de 29,32 ans.

On a retrouvé dans cette étude : 30 complications vasculaires (pré éclampsie essentiellement, HTA gravidique) au cours du suivi obstétrical (7,14%), et 40 hypotrophies (hypotrophie définie à partir de la courbe de Leroy et Lefort : poids de naissance inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile) (9,52%).

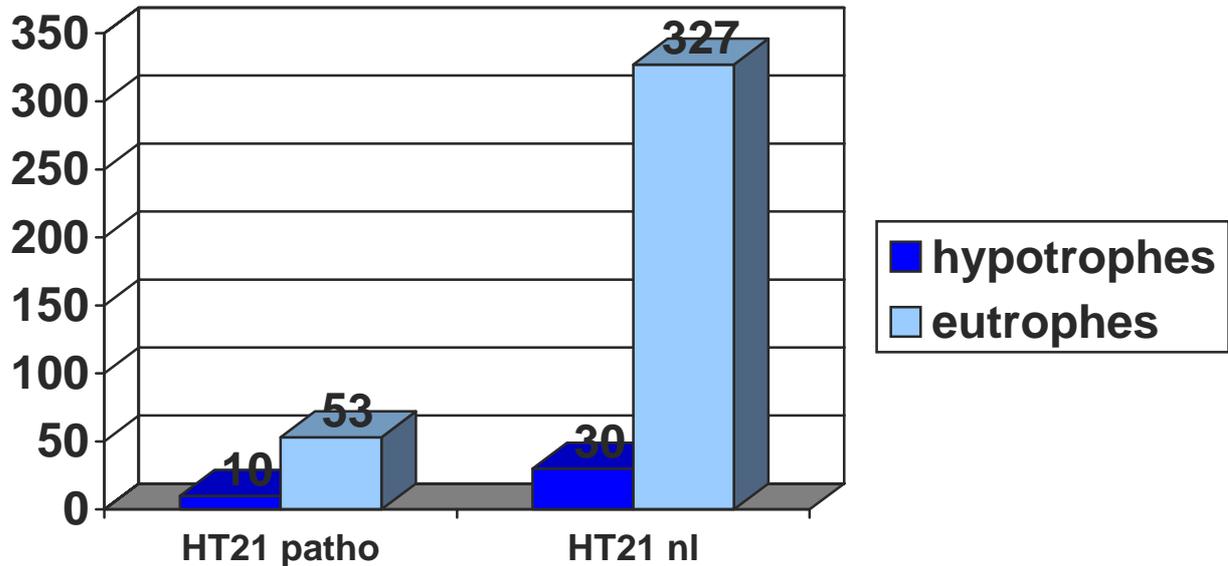
## **EVALUATION DU RISQUE D'HYPOTROPHIE**

### **Dans la première analyse univariée, il ressort que :**

#### **- Relation entre HT21 et hypotrophie :**

Le risque d'avoir un enfant hypotrophe, est significativement plus élevé dans le groupe présentant un HT21 pathologique, que dans celui à HT21 normal, et ceci est significatif avec  $p = 0,034$  ( $p < 0,05$ ).

## RELATION ENTRE HT21 ET HYPOTROPHIE



La différence est significative avec  $p = 0,0007$

### - Relation entre âge et hypotrophie :

On observe plus de bébés hypotrophes chez les femmes plus âgées. La moyenne d'âge chez les mères de bébés hypotrophes est de 31,02 ans, comparativement aux enfants eutrophes dont l'âge moyen des mères est de 29,14 ans. Cette différence est significative avec  $p=0,039$ .

### - Relation entre les taux d'hCG et hypotrophie :

Les mères de bébés hypotrophes ont des taux d'hCG légèrement supérieurs à ceux de celles ayant des enfants eutrophes. Cette différence est significative avec  $p = 0,0004$ .

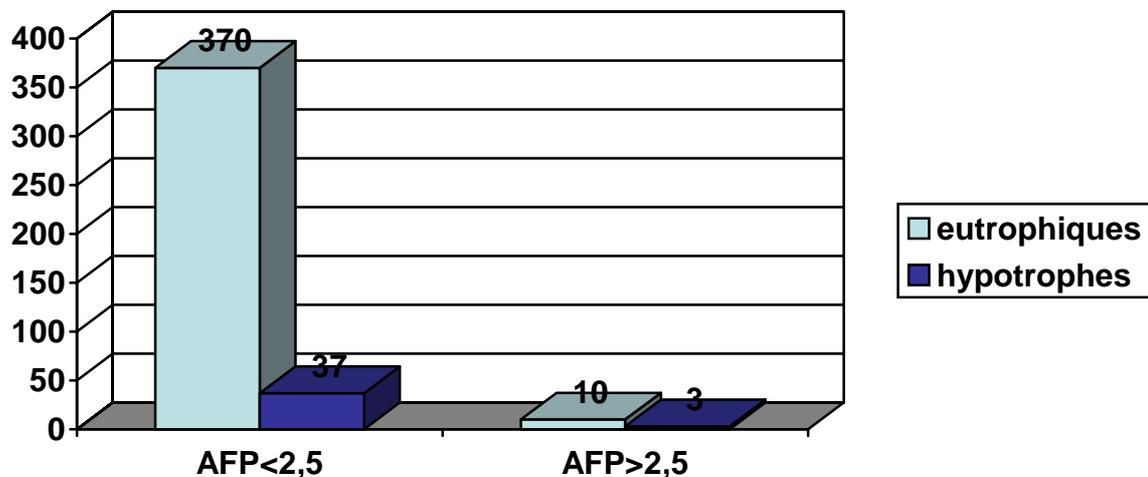
Par contre, on n'observe pas un risque plus élevé d'hypotrophie lorsque le taux d'hCG est supérieur à 2,5 MoM ( $p=0,0007$ ).

**- Relation entre les taux d'αFP et l'hypotrophie :**

Les mères de bébés hypotrophes ont un taux d'αFP légèrement supérieur à ceux des mères d'enfant eutrophique. Cette différence est significative avec  $p = 0,0014$ . En régression linéaire, plus le taux d'αFP augmente, et plus le risque d'hypotrophie augmente.

On note par contre que le risque d'avoir un enfant hypotrophe quand on a un taux d'αFP > 2,5 MoM n'est pas plus élevé que celui des femmes présentant des taux d'αFP < 2,5 MoM. En effet  $p = 0,1$ .

**EVALUATION DU RISQUE D'HYPOTROPHIE EN FONCTION DES TAUX D'AFP**

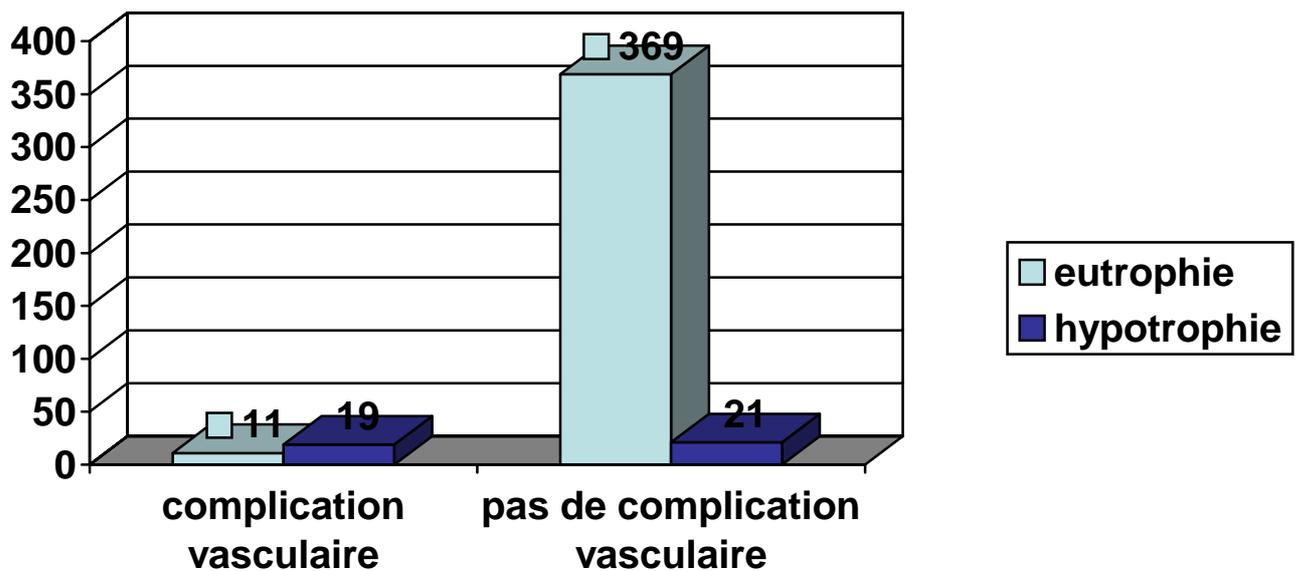


**La différence n'est pas significative avec  $p = 0,1$**

**- Etude du risque d'hypotrophie chez les femmes ayant développé en cours de grossesse des complications vasculaires :**

Le risque d'avoir un enfant hypotrophe est significativement plus élevé dans le groupe de femmes ayant développé une complication vasculaire que dans celui sans pathologie vasculaire, cette différence est significative avec  $p < 0,0001$ .

### RELATION ENTRE HYPOTROPHIE ET COMPLICATIONS VASCULAIRES



**LA DIFFERENCE EST SIGNIFICATIVE AVEC  $P < 0,0001$**

## Dans l'analyse multi variée :

Lorsque l'on analyse l'interaction simultanée de plusieurs facteurs tels que : le risque HT21, l'âge, le taux d'hCG et d' $\alpha$ FP sur le risque d'hypotrophie, il ressort qu'aucun de ces quatre facteurs n'a d'influence sur l'évaluation des risques d'hypotrophie.

Pour l'HT21,  $p = 0,92$  avec un OR = 0,95 et un IC à 95% situé entre 0,32 et 2,80.

Pour l'âge,  $p = 0,054$  avec un OR = 0,93 et un IC à 95% entre 0,87 et 1,11.

Pour les taux d'hCG,  $p = 0,16$  avec un OR = 0,77 et un IC à 95 % entre 0,53 et 1,11.

Pour l' $\alpha$ FP,  $p = 0,17$  avec un OR = 0,36 et un IC à 95% entre 0,08 et 1,59.

## EVALUATION DU RISQUE DE COMPLICATIONS VASCULAIRES

### Analyse univariée :

#### - Influence de l'âge sur l'apparition de complications vasculaires :

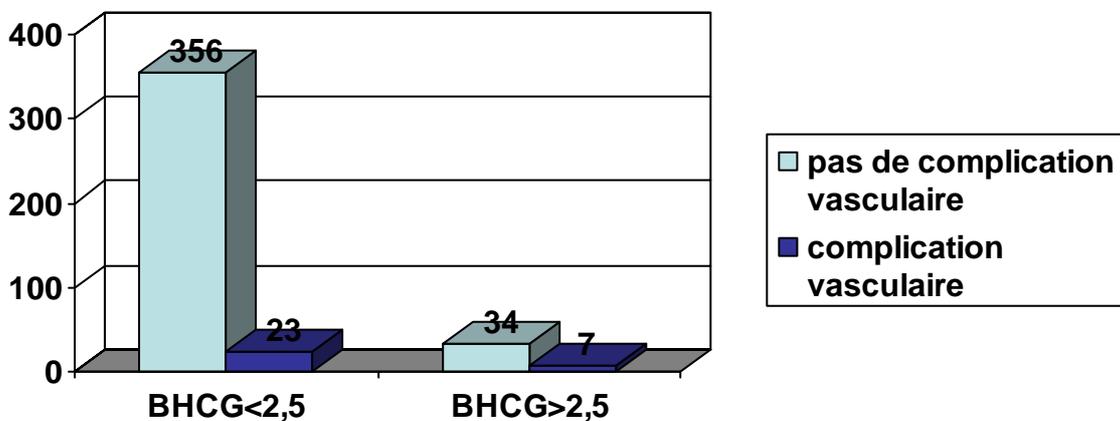
Les femmes ayant développé une complication vasculaire sont légèrement plus âgées que les autres femmes (31,16/29,18). Cette différence n'est cependant pas significative puisque  $p = 0,0567$ .

#### - Comparaison de l'incidence des complications vasculaires en fonction du taux d'hCG :

Les femmes ayant développé des complications vasculaires au cours de leur grossesse ont en moyenne des taux d'hGC supérieurs à ceux de femmes sans ces mêmes complications (2,17 MoM / 1,41MoM). Cette différence est significative avec  $p < 0,0001$ .

Les femmes qui avaient des taux de hGC > 2,5 MoM, ont un risque plus élevé de développer une complication vasculaire que celles en dessous de cette valeur seuil. Cette différence est significative avec  $p = 0,026$ .

### Relation entre taux de BhCG et complications vasculaires



**LA DIFFERENCE EST SIGNIFICATIVE AVEC P=0,026**

### Comparaison de l'incidence des complications vasculaires en fonction du taux d' $\alpha$ FP :

On a retrouvé des taux d' $\alpha$ FP légèrement plus élevés chez les femmes ayant développé des complications obstétricales vasculaires au cours de leur grossesse (1,41 MoM/1,21 MoM) par rapport aux autres, mais cette différence n'est pas significative avec  $p = 0,10$

On peut toutefois noter que les femmes ayant un taux d'alpha foeto-protéine > 2,5 MoM, ont un risque plus élevé de développer au cours de leur grossesse des complications vasculaires, cette différence est significative avec  $p = 0,000$ .

### **Analyse multivariée :**

Lorsque l'on étudie de manière simultanée les effets de l'âge, du risque HT21, des taux de hCG et d' $\alpha$ FP sur le risque d'apparition de complications vasculaires au cours de la grossesse, il apparaît qu'aucun des ces quatre facteurs n'est prédictif de complications vasculaires. En effet :

- pour l'HT21 :  $P = 0,42$  avec un OR= 0,62 et IC à 95% situé entre 0,19 et 2,006
- pour l'âge :  $P = 0,14$  avec un OR= 0,94 et IC à 95% situé entre 0,868 et 1,020
- pour le taux de hCG :  $P = 0,05$  avec OR= 0,67 et un IC à 95% entre 0,451 et 1,011
- pour le taux d' $\alpha$ FP :  $P = 0,34$  avec un OR = 0,82 et un IC à 95% entre 0,54 et 1,238.

## AU TOTAL :

Il ressort de cette étude rétrospective de cohorte, faite essentiellement sur une population Martiniquaise au sein de laquelle le taux de faux positifs pour l'aneuploïdie du dépistage des marqueurs sériques avoisine les 15%, que, pour ce qui est de la relation entre marqueurs et hypotrophie :

1. dans le modèle uni varié : les femmes présentant un HT21 pathologique, ont un risque significativement plus élevé d'avoir un bébé hypotrophe.
2. dans le modèle uni varié : on observe de manière significative plus de bébés hypotrophes chez les femmes plus âgées.
3. dans le modèle uni varié : on note de manière significative plus d'enfants hypotrophes chez les femmes qui ont présenté des taux d'alpha foeto-protéine plus élevés.
4. dans le modèle uni varié : on n'observe pas de manière significative plus de bébés hypotrophes chez les mères ayant eu plus de 2,5 MoM de hCG.
5. *enfin dans le modèle multivarié étudiant le risque d'hypotrophie en prenant en compte simultanément l'âge de la mère, l'HT21, les taux d' hCG et d'alpha foeto-protéine, il apparaît qu'aucun des ces marqueurs ne soit significatif.*

Pour ce qui est de la relation entre les marqueurs sériques de la trisomie 21 et les complications vasculaires (essentiellement la pré éclampsie) :

1. dans le modèle uni varié : chez les femmes avec des taux d'alpha foeto-protéine  $> 2,5\text{MoM}$ . On retrouve plus de complications vasculaires.
2. dans le modèle uni varié : il y a plus de complications vasculaires avec des taux d'hCG  $> 2,5\text{ MoM}$  et ceci de manière significative.
3. dans le modèle multi varié : aucun des différents marqueurs étudiés de manière simultanée n'apparaît significativement lié aux complications vasculaires.

## Physiologie de la production des différents marqueurs sériques maternels :

### MECANISME DE SYNTHÈSE DE L'ALPHA-FOETO-PROTEINE

L' $\alpha$ FP est une glycoprotéine fœtale qui est produite dès le deuxième mois de grossesse par l'endoderme du sac vitellin et à partir du troisième mois à un taux élevé par le foie fœtal et à un taux plus faible le tractus gastro-intestinal lors de son développement (86), (Mizejewski, 2001) (154).

L' $\alpha$ FP pourrait jouer un rôle dans la fonction immunitaire du fœtus et dans le maintien de la pression osmotique, mais son rôle exact demeure inconnu.

En raison de l'immaturation de la fonction rénale fœtale, l' $\alpha$ FP filtrée à travers le glomérule est présente dans l'urine fœtale, et de là passe dans le liquide amniotique.

A partir du liquide amniotique, l' $\alpha$ FP atteint la circulation maternelle par deux voies. Environ deux tiers atteignent le sérum maternel par diffusion trans-placentaire, et le reste par diffusion trans-membranaire. La concentration d' $\alpha$ FP est exprimée en g/l dans le sérum fœtal, en mg/l dans le liquide amniotique, et enfin en  $\mu$ g/l dans le sérum maternel.

En résumé, l' $\alpha$ FP est produite par le foie fœtal, excrétée dans les urines fœtales, et ensuite transportée jusqu'au sang maternel soit par le placenta, soit par diffusion à travers les membranes (85, 32, 10). Une augmentation du taux sérique maternel associée à un fœtus sans malformation est supposée être le reflet d'une dysfonction placentaire précoce et suggère que les lésions de la barrière materno-placentaire ont déjà eu lieu (21).

L'association d'une augmentation d' $\alpha$ FP dans le liquide amniotique avec l'anencéphalie a été rapportée pour la première fois par Brock et Sutcliffe en 1972 (31). De ce fait, l' $\alpha$ FP a été largement étudiée et

choisie comme un moyen de dépistage des anomalies de fermeture du tube neural (238, 96). Bien que la sensibilité et la spécificité des taux d' $\alpha$ FP soient élevées (91% et 96% pour le spina bifida), la VPP reste faible : 1,9% (151). La majorité des augmentations demeurant de ce fait inexpliquée. Il est actuellement établi, qu'une augmentation inexpliquée pourrait être associée à des complications obstétricales incluant le RCIU, l'accouchement prématuré, la RPM, la MFIU (237, 35, 248). Dans ces cas, les taux anormaux d' $\alpha$ FP sont supposés être le premier signe de dysfonction placentaire. Des taux élevés identifient les femmes à risque d'anomalies structurales fœtales et de complications obstétricales.

Le taux sérique maternel d' $\alpha$ FP est plus faible pour les grossesses avec une T21 en comparaison à un groupe contrôle, et ceci constitue la base du test de dépistage prénatal de la T21 (Haddow et al, 1992 (94) ; Aitken et al, 1993 (3) ; Wald et al, 1997 (243) ; Palomaki et al, 1997 (172) ; Walton et al, 1999 (252) ; Cuckle et al, 2000 (54) ; Spencer, 2000 (221); Muller et al, 2002a (157)).

Des taux sériques maternels faibles d' $\alpha$ FP ont été aussi décrits dans les trisomies 18, les aneuploïdies sexuelles, et d'autres anomalies chromosomiques mineures, et des complications obstétricales (MFIU, pré-éclampsie), le diabète et la dysthyroïdie maternels (Bennett et al, 1979 (18) ; Davenport et Macri, 1983 (59) ; Simpson et al, 1987 (207) ; Drugan et al, 1989 (68) ; Greenberg et al, 1992 (92); Baschat et al, 2002 (11); Muller et al, 2002b (158)).

Merkatz et al en 1984 ont rapporté de la même manière que des taux faibles d' $\alpha$ FP identifiaient les femmes à risque d'aneuploïdie fœtale au second trimestre. (148). D'autres scientifiques ont depuis lors confirmé ces résultats (66, 173).

Brambati et Simoni (28), ont montré que cette relation était tout aussi vraie au premier trimestre. Cependant l'ampleur exacte de ce risque reste discutable.

Dans une analyse rétrospective de données de l'état du Kingdom, Cuckle et al (57), ont trouvé que le taux de MS $\alpha$ FP inférieur à 0,4 MoM augmentait le risque de trisomie 21 de 3 fois par rapport à un âge donné. D'autres auteurs ont retrouvé ces mêmes résultats (80, 144).

Plusieurs études rétrospectives, dont Doran et al (67), ont établi cette classification : un taux faible de MS $\alpha$ FP inférieur à 0,5 MoM devrait

permettre d'identifier 17,9% de trisomie 21; 27,7% des trisomies 18 ; et 12,5% de trisomies 13.

Des taux sériques maternels indétectables d' $\alpha$ FP ont été décrits chez des grossesses pour lesquelles les enfants ne présentaient pas d'anomalie à la naissance, et chez qui un déficit congénital en  $\alpha$ FP a été suspecté (Greenberg et al, 1992 (92); Sher and Shohat, 1997 (202)).

L'HT21 est largement utilisé, l' $\alpha$ FP étant l'un des deux marqueurs utilisés. Quand le calcul du risque d'HT21 combinant l'âge maternel aux marqueurs est supérieur à une valeur seuil de 1/250, l'amniocentèse est proposée aux parents afin d'établir un caryotype fœtal. Un HT21 typiquement pathologique implique des taux élevés d'HCG et des taux faibles de MS $\alpha$ FP et d'uE3, l'augmentation de l'HCG étant l'anomalie la plus souvent associée à une aneuploïdie fœtale. La VPP de ce test utilisant plusieurs marqueurs est de 4,3% (45). De plus pour ce groupe de femmes, une attention toute particulière est accordée à celles qui ont un taux anormalement élevé (généralement supérieur à 2,5MoM), ou anormalement faible (< 0,5) d' $\alpha$ FP.

Une datation précise de la grossesse est très importante, dans la mesure où les taux sériques maternels d' $\alpha$ FP augmentent normalement progressivement au cours du second trimestre.

Un taux élevé d' $\alpha$ FP détermine un groupe de patientes à haut risque d'anomalie de fermeture du tube neural, et un taux faible, celui des femmes ayant un risque augmenté de pathologie maternelle ou d'anomalie fœtale (Stein et al, 1981 ; Haddow et al, 1987 (95) ; Simpson et al, 1987 (207) ; Drugan et al, 1989. (68))

Une augmentation des taux de MS $\alpha$ FP, généralement supérieurs ou égaux à 2,5 MoM, indique également une augmentation du risque d'anomalies fœtales telles que les défauts de fermeture de la paroi abdominale, ou de fausse couche spontanée. Un taux élevé peut être expliqué par la présence d'une grossesse multiple ou d'une erreur de datation de la grossesse.

Plusieurs études ont démontré dans une proportion significative de femmes, qu'un taux élevé du MS $\alpha$ FP initialement « inexpliqué » était associé à une fréquence plus élevée de complications obstétricales dans l'évolution de leur grossesse. De telles complications obstétricales incluaient des pathologies hypertensives, le RCIU, les métrorragies au cours de la grossesse, l'accouchement prématuré (30, 154), de même que l'hypotrophie, la prééclampsie, l'HRP, et la MFIU (118, 248, 165, 192, 247, 119, 38). Par contre, un taux faible d' $\alpha$ FP a été associé à une fausse couche spontanée, à l'hypotrophie et à la MFIU (37, 151).

### **PHYSIOLOGIE DE L'hCG :**

L'hCG, première hormone placentaire à être identifiée, était initialement décrite en 1920 (82). En 1927 Ascheim et Zonck (8) ont développé le premier kit de dosage pour l'hCG, qui est devenu le test de grossesse classique utilisé pendant plusieurs années.

Dans les années 1930, l'hCG était un marqueur important de dysfonction materno-fœtale telle que la prééclampsie au troisième trimestre. Depuis il a été supplanté par d'autres éléments de surveillance plus fiables. (210).

Parce que les mesures antérieures de l'hCG avaient une faible sensibilité, notamment en partie à cause des réactions croisées avec la molécule de , les études analysant les relations éventuelles entre les taux d'hCG et les complications obstétricales, ne donnaient pas de résultats cliniquement significatifs.

Depuis 1960, des tests sensibles par méthode de radio-immunoassay, ou des immunoglobulines monoclonales ont été développés (210).

Très peu d'attention a été accordée à l'hCG comme marqueur au second trimestre, jusqu'à Bogart et al (25) qui ont rapporté une association entre des taux anormaux de cette hormone et l'aneuploïdie fœtale en 1987.

Depuis cette date, à la fois des études rétrospectives (138) et prospectives (45), ont été menées, utilisant ce marqueur pour le dépistage de la trisomie 21.

L'hCG est une glycoprotéine composée de deux sous unités non covalentes, et produite par le syncytiotrophoblaste placentaire. Il est directement excrété dans la circulation maternelle.

In vitro, des études suggèrent que la production d'hCG augmente avec la diminution de l'apport en oxygène (75).

Sa fonction la plus importante est de maintenir le corps jaune lutéinique au début de la grossesse.

Le taux maternel d'hCG a un pic à 8-10 SA puis diminue pour atteindre un plateau à 18-20 SA.

### **PHYSIOLOGIE DE L'œ3 :**

L'oestriol est produite par le placenta par conversion de la 16-hydroxy-déhydroépiandrosterone sulfate en androgène, qui sera ultérieurement aromatisé en oestriol.

Il est d'abord détecté à 9 SA, et un pic est atteint à 31-35 SA.

Tôt au cours de la grossesse, la production de déhydroépiandrostérone par la glande surrénale du fœtus est indépendante de la production d'hormone adrénocorticotrope de la glande pituitaire.

Au cours du second trimestre, cependant l'hormone adrénocorticotrope est nécessaire à la fonction corticotrope. A ce terme, 90% de la production d'oestriol est représentée par la déhydroépiandrostérone dérivée de la glande surrénale fœtale (0).

Au second trimestre, l' $\alpha$ FP, l'hCG et l'uE3 sont faibles chez les femmes ayant un DID, et pour le dépistage de la trisomie 21, la correction pour certains marqueurs est nécessaire (235).

## **Physiopathologie de l'HTA gravidique et de la pré-éclampsie :**

Il est clairement établi que tôt dans la grossesse, les mécanismes sont déjà mis en place pour l'HTA gravidique. Les chercheurs ont montré que les femmes destinées à développer ces désordres, exprimaient de multiples changements physiologiques dès le second trimestre.

Une diminution du débit utéro-placentaire associée à une ischémie placentaire serait à l'origine du départ de la maladie. L'ischémie placentaire est due à un trouble de la placentation : défaut d'invasion trophoblastique.

Les rapports entre les vaisseaux maternels et le trophoblaste placentaire s'établissent en deux périodes. La première : il n'y a pas de contact entre les villosités placentaires et le sang maternel. Le cytotrophoblaste bouche les vaisseaux maternels. La deuxième : le cytotrophoblaste envahit les parois artérielles maternelles jusqu'à la partie médiane du myomètre. Cette invasion s'accompagne de la disparition des structures vasculaires maternelles susceptibles de se contracter. Cette deuxième phase s'étend de la 12<sup>ème</sup>-13<sup>ème</sup> SA à la 17<sup>ème</sup>-18<sup>ème</sup> SA.

Dans la prééclampsie, l'invasion trophoblastique s'arrête au niveau de la caduque. Les structures contractiles susceptibles de répondre aux agents vasopresseurs circulants demeurent au niveau des artères spiralées.

Actuellement il est admis que dans les toxémies gravidiques, il existe un déficit en prostacycline (PGI<sub>2</sub>), et un excès de thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).

La cellule endothéliale produit la prostacycline, qui est vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire. La lésion endothéliale active les plaquettes qui produisent alors du thromboxane A2 dont les métabolites ont une action vasoconstrictive.

La fibronectine sérique est élevée (135), et la production de prostacycline abaissée (74), expliquant les lésions endothéliales vasculaires.

Dans les pré éclampsies, au moins dans les formes sévères, il existe une diminution des concentrations de rénine active, aldostérone et angiotensine II, qui retrouve souvent les taux observés en dehors de la grossesse. L'objectif est de compenser par une rétention hydrosodée la diminution du secteur intravasculaire.

L'augmentation de la sensibilité à l'angiotensine (72, 62) entraîne une augmentation de la tension artérielle maternelle et une augmentation de la résistance des artères utérines au doppler (62).

Tout ceci explique que l'HTA gravidique n'est que la conséquence tardive de l'installation progressive d'un processus qui est initié probablement dès le premier trimestre de la grossesse.

Le placenta est clairement impliqué dans les mécanismes physiopathologiques. Il est raisonnable de considérer que de tels changements, bénins au stade précoce de la grossesse, sont le résultat d'une hypo perfusion des villosités placentaires.

Mise à part les antécédents personnels, il n'y a aucun critère connu pour identifier les femmes à risque de pathologie vasculaire. Le doppler des artères utérines est sensible, mais cette information arrive tard dans la grossesse, au cours du deuxième trimestre (223).

Une association de valeurs élevées d'hCG à un mauvais pronostic obstétrical a été rapportée par des études antérieures. Une élévation des taux d'hCG au second trimestre est associée à une augmentation du risque d'HTA gravidique et de pré éclampsie (Sorensen et al, 1993) (211), et probablement à l'HRP (Gravett et al, 1992) (91), et de la pré-éclampsie (159).

Dans une étude prospective, une augmentation de l'hCG à 2,5 MoM était associée à un risque plus élevé d'HTA, de RCIU ; et un taux de

4,4 MoM, à un risque plus élevé d'accouchement prématuré, (Gonen et al, 1992) (88).

Une augmentation de l' $\alpha$ FP a, elle, été observée dans les grossesses pour lesquelles est apparue une pré éclampsie (Walter et al, 1985) (250), et dans les grossesses avec présence d'anticorps antiphospholipides (Silver et al, 1994) (205).

Un taux élevé d'hCG associé à une augmentation de l' $\alpha$ FP est lié à des complications obstétricales (mort fœtale, HTA) (Beekhuis et al, 1992) (14).

Il a été suggéré qu'une augmentation des taux sériques maternels de l' $\alpha$ FP et de l'hCG pouvait être due à une masse placentaire plus importante, donc pathologique. La séquence des événements serait initiée par une diminution de la perfusion dans la circulation intervillitaire, due à un épaissement de l'intima, à une nécrose, à l'athérosclérose, et à la thrombose intra murale des artères spiralées de la plaque basale du placenta (De Wolf et al, 1982) (64).

La diminution de la perfusion entraîne une hypoxémie qui va stimuler la formation de tissu trophoblastique qui produit l'hCG qui passera par la suite dans la circulation maternelle (Beekhuis et al, 1992) (14).

L'augmentation de l' $\alpha$ FP est due à l'augmentation du transfert de cette molécule dans la circulation maternelle (Beekhuis et al, 1992) (14). On en déduit une anomalie de la barrière placentaire, avec des lésions cellulaires autorisant la circulation de protéines fœtales dans la circulation maternelle.

## **L'influence de l'origine ethnique sur les marqueurs biochimiques des anomalies chromosomiques.**

Au second trimestre, l'appréciation du risque trisomie 21 par la combinaison de l'âge maternel aux marqueurs sériques, est actuellement acceptée par plusieurs pays développés. Certains facteurs maternels pouvant éventuellement influencer le taux de ces marqueurs, la possibilité d'affiner ce risque et si possible d'améliorer l'efficacité du dépistage existe en prenant en compte des facteurs variables tels que : les grossesses multiples, le poids maternel, l'existence d'un diabète insulino-dépendant, les antécédents obstétricaux et le tabagisme maternel.

La correction de ces facteurs, conduit à réduire les variations individuelles et par la même occasion à diminuer le taux de faux positifs.

Quelques études publiées sur les marqueurs du second trimestre, bien qu'elles soient biaisées par le fait que la correction en fonction du poids maternel n'ait pas été réalisée, montrent que les femmes afro-caribéennes ont un taux d' $\alpha$ FP et d'hCG 15 à 20% plus élevé que celui des femmes caucasiennes (Johnson, 1985 ; Baumgarten, 1986 ; Wald et Cuckle, 1987 ; Canick et al, 1990 ; Simpson et al, 1990 ; Muller et Boue, 1990 ; Bogart et al, 1991 ; Burton et Nied, 1991 ; Kulch et al, 1993 ; Watt et al, 1996 ; O'Brian et al, 1997) (112, 12, 239, 41, 208, 156, 24, 36, 131, 253, 168).

De la même manière, les femmes asiatiques ont un  $\alpha$ FP plus faible de 5%, et un hCG plus élevé de 5% que les femmes caucasiennes (Muller et al, 1994 ; Watt et al, 1996). (33, 253)

La correction en fonction de l'origine ethnique peut être obtenue par deux méthodes différentes. La première implique la mise en place de moyennes spécifiques raciales, requérant un nombre significatif de cas pour chaque semaine d'aménorrhée et ceci pour chaque « groupe ethnique », avec les difficultés inhérentes à la définition d'un « groupe ethnique » homogène. La deuxième est une méthode indirecte d'ajustement des mesures en MoM applicable à n'importe quel groupe ethnique.

Bien que pour la population, l'amélioration des faux positifs, ou du taux de détection soit faible, tenir compte de l'origine ethnique peut apporter une différence significative concernant le risque individuel.

Certains marqueurs peuvent être analysés dès le premier trimestre depuis que la combinaison de la clarté nucale, des taux sériques maternels de  $\beta$ hCG, de la PAPP-A ont montré de manière rétrospective (219) et prospective (214) la possibilité de dépister 85 à 90% des T21 avec seulement 5% de faux positifs.

L'étude de Kevin Spencer, 2000 (15), a été réalisée sur une population de 5 422 femmes caucasiennes, 752 femmes afro-caribéennes, et 170 femmes asiatiques.

La moyenne des marqueurs  $\beta$ hCG et PAPP-A exprimés en MoM avant la correction en fonction du poids, était significativement plus élevée chez les femmes afro-caribéennes en comparaison aux femmes caucasiennes, avec un taux de  $\beta$ hCG supérieur de 19% et un PAPP-A de 48%.

Après correction en fonction du poids, la différence afro-caribéenne/caucasienne restait significative, suggérant que la différence liée au poids maternel n'était pas responsable de l'augmentation du  $\beta$ hCG et du PAPP-A pour les femmes afro-caribéennes par rapport aux femmes caucasiennes.

L'impact global de la correction selon l'ethnie dans une population contenant 50% de caucasiennes et 50% d'afro caribéennes, a montré une influence faible sur le taux de détection de T21 qui n'augmenterait que de 1,4%.

Au cours du second trimestre de la grossesse, il est bien démontré, que des différences ethniques des taux des marqueurs biochimiques existaient pour les afro-caribéennes, les asiatiques, les femmes orientales, et les femmes hispaniques, et que ces différences en comparaison aux femmes caucasiennes n'étaient pas expliquées par les différence de poids maternel. (Watt et al, 1996 ; Bryne et al, 1997 ; Bryant-Greenwood et al, 1998) (10, 16, 12)

Le marqueur qui semble le plus touché est le PAPP-A. Parfois cette variation n'a aucun impact sur le risque individuel de T21, mais il pourrait l'altérer en le multipliant par deux.

## Les effets de la parité sur le taux des marqueurs sériques :

Une association négative (évolution décroissante) entre le taux sérique maternel d'hCG et la gestité ou la parité a été trouvée par plusieurs études (Obiekwe et Chard 1980 (169) ; Daniel et al, 1994 (58) ; Spencer, 1995 (220) ; Haddow et al, 1995 (98). Cet effet était présent indépendamment de l'âge gestationnel, et de l'ajustement ou non en fonction du poids maternel, et ceci aussi bien pour la molécule intacte d'hCG que pour sa sous unité  $\beta$ .

Le taux sérique d' $\alpha$ FP maternel a été étudié par deux études (Daniel et al, 1994(58) ; Spencer et al, 1995), et une autre (Haddow et al, 1995) (98) qui étudiaient à la fois l' $\alpha$ FP et l'uE3. Aucune association n'avait été trouvée entre le taux de chaque marqueur et la parité.

L'intérêt de l'ajustement en fonction de la parité était de réduire la dispersion des résultats et d'améliorer le taux de dépistage des T21.

G Barkai et al, 1996 (81) ont étudié 27 466 grossesses.

N=27466 avaient eu un dosage de  $\alpha$ FP

N=22335 avaient eu un dosage de  $\alpha$ FP+hCG

N=16218 avaient eu  $\alpha$ FP+hCG+uE3.

Il y avait eu un ajustement en fonction du poids maternel.

Ils ont trouvé, que les taux sériques maternels d'hCG étaient diminués en moyenne chez les multipares comparativement aux primipares. Ils ont retrouvé un taux plus faible de 5,9%, similaire aux 6% trouvés par Spencer 1995 (2364 grossesses), et proche des 7% rapportés par Haddow et al 1995. Cependant, ce chiffre est beaucoup plus faible que les 14% et 20% trouvés par deux petites études : une de 522 grossesses réalisées à Londres (Obiekwe and Chard, 1980(169)) et une de 754 (Daniel et al, 1994). Cette discordance est difficile à expliquer, même en tenant compte du fait qu'aucune de ces deux dernières études n'a ajusté le taux au poids maternel. En considérant que les multipares sont plus lourdes que les primipares, cet ajustement en fonction du poids ne réduirait le taux de  $\beta$ hCG que de 2%.

G Barkai n'a trouvé aucune association entre le taux sérique maternel d' $\alpha$ FP et de la parité, mais une réduction statistiquement significative de 3,9% de l'uE3 chez les multipares par rapport aux primipares. Dans

la seule autre étude ayant étudié l'uE3, cette réduction était de 2% et n'était pas statistiquement significative.

Cette étude a permis d'observer que la réduction de l'hCG était similaire pour toutes les multipares, indifféremment du nombre de grossesses antérieures, alors que le taux d'uE3 a révélé une réduction constante avec le nombre de grossesses antérieures. Spencer (1995) avait aussi trouvé que la plus grande réduction du  $\beta$ hCG avait été observée entre les primigestes et les deuxièmes gestes, avec une faible réduction ultérieure des taux pour les grandes multipares. Haddow et al (1995) ont trouvé les mêmes variations du taux d'hCG.

Daniel et al 1994 ont suggéré d'ajuster les taux d'hCG à la parité dans le programme de dépistage de la T21. Cet ajustement devrait améliorer l'efficacité de l'HT21.

G Barkai a étudié l'effet de cet ajustement, en divisant chaque valeur d'hCG par la moyenne en MoM pour les femmes primigestes et pour les femmes multigestes, et en divisant chaque valeur de l'uE3 par la moyenne du nombre correspondant de grossesse antérieures. Cet ajustement en fonction de la parité n'a réduit le taux de faux positif que de 0,1%.

En considérant le faible bénéfice potentiel, les centres ne voudraient probablement pas assurer le surplus de travail généré par la collecte quotidienne d'informations sur la parité à partir des formulaires du test de dépistage de la T21.

Par ailleurs cette étude n'a pas trouvé utile d'ajuster les résultats des marqueurs en fonction de l'âge. Après division des valeurs individuelles de l'hCG et de l'uE3 par la moyenne observée dans chaque groupe d'âge, le taux de faux positifs n'était absolument pas altéré.

La découverte de variables influant sur les marqueurs utilisés pour l'HT21 est potentiellement importante pour la compréhension des mécanismes expliquant leur rôle en tant que marqueur. Le rôle de la parité sera certainement à considérer lorsque l'on étudiera d'autres variables, telles que le tabagisme maternel et l'origine ethnique.

Une combinaison du taux sérique maternel de la forme libre de la  $\beta$ hCG, de la PAPP-A et de la clarté nucale entre 10 et 14 SA permet

de dépister jusqu'à 90% des cas de T21 avec un taux de faux positif de 5% (Spencer et al 1999). Cette méthode permet de la même manière d'identifier 90% des autres anomalies chromosomiques majeures (Tul et al 1999 (231) ; Spencer et al 2000) (214, 216,218, 219).

Spencer et al 2000 (213), ont étudié dans une étude rétrospective, les effets de la gestité et de la parité sur les taux sériques maternels au premier trimestre de la forme libre de la  $\beta$ hCG, du PAPP-A et de la clarté nucale dans un groupe de grossesses normales (exclusion des HTA gravidiques, des MFIU, des anomalies chromosomiques et des RCIU). Cette étude a inclus 3252 femmes avec exclusion de 259 femmes qui ne répondaient pas aux critères. Les marqueurs exprimés en MoM étaient corrigés en fonction du poids maternel pour les  $\beta$ hCG et le PAPP-A et rapportés à l'âge maternel.

Il n'y avait aucune association significative entre l'âge maternel et les différents marqueurs utilisés (sériques et échographiques).

Dans le premier trimestre, il apparaît que la gestité et la parité soient associées à une faible mais progressive décroissance de la clarté nucale, et à une faible mais progressive augmentation de la  $\beta$ hCG libre et du PAPP-A. Cependant, ils ont trouvé qu'aucune de ces variations faibles avec l'augmentation de la parité n'était statistiquement significative. Ils ont aussi trouvé que les effets sur les performances du test de dépistage de la T21 dans le premier trimestre étaient très faibles. Avec un taux de faux positif de 5%, le taux de dépistage ne serait augmenté que de moins de 0,1% et de ce fait, la correction de ces variations mineures n'est pas nécessaire lorsque l'on fait le dépistage des anomalies chromosomiques au premier trimestre.

## **Augmentation au second trimestre de l'hCG et la présence d'un anticoagulant circulant lupique maternel :**

La présence d'un anticoagulant circulant est associée à une morbidité obstétricale significative à la fois pour la mère et le fœtus. L'anticoagulant circulant peut apparaître chez un individu sans aucune pathologie particulière, ou en association à une connectivite : LED, le syndrome de Sjogren. Gatenby 1994 (83). Au cours de la grossesse, les anticoagulants circulants sont associés à des pathologies vasculaires placentaires pouvant se manifester par une prééclampsie sévère précoce, un RCIU avec MFIU, un HRP (Branch et al, 1985) (29).

Les anticoagulants circulants sont aussi associés à des thromboses artérielles et veineuses, une thrombopénie, une anémie hémolytique, un livedo réticularis, une pathologie cardiaque vasculaire, et des anomalies neurologiques (démence vasculaire, Chorée, Syndrome de sclérose multiple) (Gatenby, 1994).

La prévalence des anticoagulants circulants a été évaluée dans la population obstétricale à 0,27% dans un groupe de femmes à faible risque (Lockwood et al, 1998) (136), et à 1,2% dans une cohorte de 933 femmes (Pattison et al, 1993) (174).

Frank et al en 1995, ont rapporté trois cas où un faux positif de l'HT21 était associé à la présence d'un anticoagulant circulant. Dans ces trois cas, le taux d'hCG était très élevé (valeurs ?). Ces résultats pourraient refléter une placentation anormale à l'origine des complications de la grossesse chez les femmes ayant un anticoagulant circulant (Khong et Sawyer, 1991) (122).

La présence des anticoagulants circulants (et autres anticorps antiphospholipides) pourrait perturber le flux sanguin intravillositaire en modifiant la balance Thromboxane A2 / Prostacyclines. Les anticoagulants circulants ont une activité anti prostacycline qui pourrait entraîner une hypo perfusion placentaire avec des infarctus du tissu placentaire (Bernirschke et Kaufmann, 1990) (15).

Une explication alternative au taux élevé de MShCG est donnée par l'augmentation de la sécrétion, plus qu'à une augmentation absolue de la masse placentaire (Knowles and Flett, 1994) (125).

Dans cette petite série, l'histopathologie a montré des modifications hypoxiques sévères placentaires, et une accélération de la maturité fœtale.

L'importance de cette association permettrait un diagnostic précoce de la présence d'un anticoagulant circulant, autorisant de ce fait un traitement médical préventif afin d'améliorer le pronostic de ces grossesses. Malheureusement, le pronostic peut rester effroyable, et ceci malgré une intervention agressive.

Une pathologie vasculaire placentaire devrait être suspectée après que des anomalies fœtales et chromosomiques ont été exclues. Des anticoagulants circulants devraient être recherchés chez toute femme ayant un HT21 pathologique inexplicée, particulièrement en présence d'une augmentation disproportionnée de l'hCG.

Le diagnostic par des moyens simples d'étude de la coagulation est habituellement facile et le traitement par des anti thrombotiques pourrait améliorer le pronostic fœtal et maternel.

## **Conduite à tenir face à un taux très faible d'alpha-foetoprotéine ( $\alpha$ FP) :**

### **Très faible taux sérique maternel d' $\alpha$ FP et indication d'un suivi particulier :**

Le rapport de l'étude de l'UK collaborative sur les relations de l' $\alpha$ FP avec les anomalies de fermeture du tube neural (1977) indique clairement que le moment optimal du dépistage d'anomalie de fermeture du tube neural se situe entre 16 et 18SA.

Seppälä et Ruoslahti (1972) (200) en étudiant le taux sérique d' $\alpha$ FP de 58 femmes traitées pour fausse couche spontanée à des termes variés de la grossesse, ont conclu que l'absence de fœtus après lyse ovulaire pourrait expliquer quelques taux très faibles d' $\alpha$ FP rencontrés.

Des taux très faibles sériques maternels d' $\alpha$ FP (MS $\alpha$ FP) ont été rapportés dans des cas de choriocarcinome ou de môle hydatiforme (Seppälä et al 1972) (201). De tels résultats pourraient aider à différencier ces situations, des grossesses normales.

Benett et al (1979) (20) étudiant des femmes ayant un taux très faible d' $\alpha$ FP entre 12 et 22 SA, ont trouvé chez 372 femmes testées à 16SA un taux très faible de MS $\alpha$ FP chez 6 d'entre elles. Une femme n'était pas enceinte, une avait une fausse couche spontanée et les autres étaient porteuses d'un fœtus normal.

Shirley M. Stein et al en 1981, ont étudié de manière rétrospective 57 patientes identifiées comme ayant un taux très faible de MS $\alpha$ FP ( $< 7$ UI/L) au terme de 16 à 18 SA. Leur objectif était d'établir une prise en charge optimale de ces femmes. Ces femmes étaient à moins de 15 SA d'après la date des dernières règles et l'examen clinique. Le dosage de l' $\alpha$ FP était fait par la méthode radio-immunoassay. Parmi ces femmes, 17 avaient eu une fausse couche spontanée et 38 ont mené normalement leur grossesse à terme. Ils ont trouvé que 26 femmes avaient eu un dosage d' $\alpha$ FP réalisé au un terme inférieur à 12

SA. Parmi les fausses couches spontanées, il est probable que 3 femmes n'aient jamais été enceintes, et on a retrouvé une femme avec une môle hydatiforme.

Des taux très faibles de MS $\alpha$ FP pourraient être identifiés par radio-immunoassay.

Trouver des taux très faibles comparables à ceux retrouvés dans une population de femmes en bonne santé non enceintes, devrait conduire à la réalisation d'une échographie afin de confirmer la réalité de la grossesse et surtout de permettre une datation précise.

Dans cette étude, 56% des taux très faibles avaient été rencontrés chez les femmes qui avaient été dépistées trop tôt dans leur grossesse.

Il est essentiel que l'on donne à ce groupe de femmes l'opportunité de tirer le meilleur bénéfice du programme de dépistage en répétant le dosage du MS $\alpha$ FP entre 16 et 18SA. Plus du tiers de cette série de femmes qui avaient un taux très faible de MS $\alpha$ FP avaient en réalité une fausse couche au moment du dépistage.

Simpson et al (1987), ont étudié le pronostic obstétrical de manière prospective à partir d'une population dépistée de 1 531 femmes, celles avec des valeurs de MS $\alpha$ FP inférieures à 0,4 MoM. Ils ont trouvé un taux de 9,1% de femmes ayant ces valeurs (mêmes chiffres observés par Knight et al (124)). Parmi les 1 531 femmes dépistées, seules finalement 56 avaient réellement un taux faible inexplicable de MS $\alpha$ FP (après élimination d'une erreur de dosage, des femmes qui n'ont pas eu un deuxième prélèvement, et celles qui avaient une surestimation de leur âge gestationnel, ou une fausse couche spontanée au moment du prélèvement). Ils ont pu dépister tous les cas d'aneuploïdie en utilisant ce seuil (3 cas chez les 1 531 femmes). Ils n'ont pas réalisé la correction des valeurs de MS $\alpha$ FP en fonction du poids maternel.

Ils ont donné plusieurs mécanismes pouvant expliquer la relation entre la trisomie autosomale et le taux de MS $\alpha$ FP. Une des explications serait la diminution de la production d' $\alpha$ FP par le fœtus trisomique (expliquant le fait que le taux d' $\alpha$ FP soit également diminué dans le liquide amniotique). Toutes les trois trisomies dépistées par le programme impliquant un dosage du MS $\alpha$ FP avaient une diminution

de leur  $\alpha$ FP dans le liquide amniotique. L'immaturation du fœtus trisomique pourrait se manifester également par un retard de la maturation hépatique, avec un décalage de la synthèse de l' $\alpha$ FP. Ces auteurs ont trouvé un nombre de perte fœtale plus faible que les autres.

Françoise Muller et al, 2003 (78), ont étudié une cohorte de 839 773 femmes tirées d'un programme de dépistage de la T21 utilisant la combinaison du risque lié à l'âge maternel et au taux des marqueurs sériques ( $\alpha$ FP, hCG ou la forme libre de la  $\beta$ hCG, plus ou moins associés à l'uE3). Cette étude avait pour objectif d'établir la fréquence des taux sériques maternels indétectables d' $\alpha$ FP et de différencier le déficit congénital aux autres pathologies connues pour être associées à des taux faibles d' $\alpha$ FP.

L'unité de valeur utilisée était le  $\mu$ g/l, avec un seuil de détection de  $2\mu$ g/l. Un taux indétectable était défini par un taux inférieur à  $2\mu$ g/l, et un taux faible par un taux compris entre  $2\mu$ g/l et  $0,5$  MoM.

Dans cette série, 8 cas avaient rempli la définition de taux indétectable d' $\alpha$ FP avec une fréquence de 1/105 000 grossesses. Après élimination du cas de MFIU sur diabète gestationnel, des naissances de nouveaux nés bien portants ont été observés pour les 7 autres cas.

Ces observations ont été comparables aux deux cas de déficit congénital en  $\alpha$ FP observés dans la littérature (Greenberg et al, 1992 (92)), soulignant l'absence de rôle majeur de l' $\alpha$ FP dans le développement fœtal. Cependant le dosage de l' $\alpha$ FP n'ayant pas été réalisé dans le liquide amniotique, le diagnostic de déficit congénital en  $\alpha$ FP n'a pu être posé. Ces auteurs ont émis comme hypothèse, que l' $\alpha$ FP était liée à l'évolution de l'albumine. Les deux gènes de ces protéines sont localisés sur le chromosome 4, et l' $\alpha$ FP est une molécule similaire en poids et en structure à l'albumine. L'absence d' $\alpha$ FP est probablement le résultat d'une délétion du gène telle que l'on peut l'observer pour l'analbuminémie.

Cependant, lorsqu'un taux de MS $\alpha$ FP compris entre  $2\mu$ g/l et  $3\mu$ g/l était choisi, 7 cas supplémentaires étaient observés, dont 3 grossesses évoluant vers une MFIU.

En conclusion, on peut affirmer qu'une fois avoir éliminé une erreur technique de dosage (second dosage sur un deuxième sérum, dosage du calcium afin d'éliminer une interférence avec l'EDTA pour la méthode fluorométrique, dilution afin d'exclure l'interférence avec les anticorps.. .), des taux très faibles maternels sériques d' $\alpha$ FP au second trimestre devraient conduire à réaliser une échographie obstétricale en urgence afin de vérifier la viabilité fœtale. Un déficit congénital en  $\alpha$ FP qui est une pathologie extrêmement rare doit être suspectée. Comme elle n'a aucune conséquence sur le développement fœtal et de l'enfant, les parents devraient de ce fait être rassurés (78).

Ce type d'erreur est difficilement réalisable dans la population française actuelle, étant donnée que toutes les femmes ayant un suivi obstétrical normal, ont une échographie obstétricale de datation du premier trimestre avant même la prescription de l'HT21.

### **Association d'un taux très faible d' $\alpha$ FP au second trimestre à la macrosomie fœtale :**

Comme nous l'avons déjà signalé plusieurs fois plus haut, des valeurs faibles de MS $\alpha$ FP sont associées à un risque plus élevé d'anomalies chromosomiques fœtales incluant la trisomie 21 et la trisomie 18. Après que ces anomalies ont été éliminées, une proportion significative de femmes garde une valeur inexplicée qui est ou basse (inférieure ou égale à 0,5 MoM) ou très basse (inférieure ou égale à 0,25 MoM).

Ahmet A. et al (2003) (1), ont réalisé une étude rétrospective cas-contrôle à partir d'une base de données de 84 909 femmes dépistées. Ces femmes avaient eu un dosage du MS $\alpha$ FP réalisé entre 15 et 24 SA. Les femmes qui gardaient un taux très faible de MS $\alpha$ FP après contrôle, et exclusion des mauvaises datations de la grossesse, des fausses couches spontanées, des aneuploïdies, et des anomalies fœtales, étaient incluses dans cette étude. Une correction du MS $\alpha$ FP en fonction du poids maternel et du statut diabétique de la mère avait déjà été réalisée. Ils ont comparé le pronostic périnatal des femmes à très faible taux de MS $\alpha$ FP inexpliqué à celui des grossesses du groupe contrôle ayant un taux normal, appariées selon l'âge gestationnel, la parité, l'âge maternel, et le type de nouveau né.

464 femmes, soit 0,55%, ont été identifiées ayant un taux très faible de MS $\alpha$ FP. 48,7% de ces femmes avaient une surestimation de leur âge gestationnel. Après élimination des fausses couches et des erreurs de datation, une fréquence vraie de faible MS $\alpha$ FP de 0,21% a été retrouvée dans cette population.

Cette fréquence initiale de 0,55% est similaire à celle trouvée par d'autres auteurs tels que Stein et al (224), mais est beaucoup plus faible que celle de beaucoup d'autres auteurs qui trouvent des résultats entre 0,5 et 3,4% (37, 19, 235). Ces variations peuvent avoir plusieurs explications. On peut déjà noter l'utilisation de différentes valeurs seuils, et de plus, la correction des taux en fonction du poids maternel ou par rapport au statut diabétique, n'a pas toujours été réalisée.

Le pronostic des femmes ayant un taux très faible de MS $\alpha$ FP avec une grossesse évolutive est moins bien défini dans la littérature. Peu d'études ont étudié ce pronostic en détail et la petite taille de leur échantillon et les définitions très variées de très faible  $\alpha$ FP ont gêné l'interprétation. Davenport et Macri ont suivi 180 femmes avec des taux de MS $\alpha$ FP confirmés inférieurs ou égaux à 0,25 MoM. Ils ont rapporté un taux de prématurité de 4%, et une mortalité périnatale de 2,2%, ainsi qu'un bon pronostic chez 92 bébés normaux en bonne santé (60). Burton ayant étudié 113 femmes avec un taux faible inexpliqué de MS $\alpha$ FP, a noté une mortalité périnatale de 0,9%, et 6% d'hypotrophie (poids de naissance inférieur à 2500g) (37).

Ahmet A. et al n'ont pas retrouvé une augmentation du taux d'hypotrophie et/ou du taux de prématurité, et retrouvent les mêmes

résultats que ceux de Milunsky et al (152). Dans leur étude, le fait d'avoir accès à une confirmation précoce de l'âge gestationnel par échographie a permis d'éliminer les nouveaux nés qui étaient petits parce qu'ils étaient prématurés. Sans facteur de risque démographique, ou obstétrical, les femmes avec un taux très faible de MS $\alpha$ FP inexplicé, avaient des nouveaux nés macrosomes (plus de bébés observés autour du 90<sup>e</sup> percentile) et plus de complications obstétricales liées directement à cette macrosomie, et ceci de manière significative, comparées aux femmes de même âge gestationnel du groupe contrôle qui avaient un MS $\alpha$ FP normal.

La relation entre taux très faible de MS $\alpha$ FP et macrosomie fœtale est réelle, et l'étiologie n'est pas connue. Toutes les femmes diabétiques avaient été exclues, et le nombre de diabète gestationnel était identique dans les deux groupes. Le poids maternel et le BMI étaient aussi équivalents, et la correction par rapport au poids maternel avait été réalisée pour l'interprétation du MS $\alpha$ FP.

Ahmet et al ont supposé que des taux très faibles de MS $\alpha$ FP étaient le résultat précoce d'une placentation optimale, et de ce fait d'une croissance fœtale idéale en absence de saignement materno-fœtale. De plus cette placentation idéale pourrait être associée à une prolongation significative de la grossesse (bien que la différence de 6 jours retrouvée soit courte, elle est statistiquement significative). Ils ont conclu que les grossesses évolutives avec de vrais taux faibles de MS $\alpha$ FP étaient à risque de macrosomie fœtale et de complications obstétricales et néonatales liées à cette macrosomie. Ils proposent une surveillance accrue au cours du troisième trimestre.

## **Relations entre des taux élevé d'hCG au second trimestre et les complications obstétricales :**

**1992 :** Une association entre des taux anormaux au 3<sup>ème</sup> trimestre d'hCG et la pré éclampsie a été faite la première fois en 1933 (210). Gonen et al (87), ont constaté que des patientes avec des taux élevés au second trimestre, avaient un risque significativement plus élevé d'HTA, de RCIU, et d'accouchement prématuré.

Lieppman et al en 1992 (189), ont réalisé une étude basée sur des informations collectées à partir d'une étude de cohorte prospective étudiant l'efficacité de la combinaison de l'âge maternel et de trois marqueurs sériques maternels ( $\alpha$ FP, hCG et uE3) obtenue au second trimestre dans dépistage anténatal de la trisomie 21. Ils ont étudié 225 femmes ayant un taux d'hCG supérieur ou égal à 2,0 MoM tirées d'une cohorte de 616 femmes ayant un HT21+ (supérieur à 1/195). Ils ont exclu toutes les femmes ayant un taux élevé d' $\alpha$ FP et un taux bas uE3. Ils ont comparé ces femmes aux 235 restantes ayant un HT21 pathologique, mais avec des taux normaux des trois hormones ( $\alpha$ FP < 2,0 MoM, hCG < 2,0 MoM, uE3 > 0,5 MoM). Une correction en fonction du poids maternel et de l'origine ethnique avait été réalisée pour l' $\alpha$ FP, mais pas pour l'uE3 ni pour l'hCG.

Ils ont trouvé les résultats suivants.

Le risque d'accoucher d'un bébé hypotrophe était statistiquement significativement plus élevé chez les femmes avec des taux élevés d'hCG comparé aux femmes avec des taux normaux d'hCG, d' $\alpha$ FP et d'uE3 (RR = 4,7). Quand une correction en fonction de l'âge maternel, de l'origine ethnique, de la parité avait été faite, ce RR (risque relatif) passait à 4,0.

Un taux élevé d'hCG est associé à un risque relatif de quatre d'hypotrophie.

Une femme avec une augmentation de l'hCG, a 2,8 fois plus de risque d'accoucher prématurément.

Après ajustement par rapport aux facteurs de confusion, ces femmes avaient un risque 1,8 fois plus élevé d'avoir un RCIU.

En plus de l'association à la trisomie 21, leur étude suggère que des taux élevés d'hCG au second trimestre pourraient aussi être associés à

une hypotrophie, un accouchement prématuré, et le RCIU en présence d'un fœtus à chromosomes normaux. L'incidence de ces complications paraît être corrélée au taux d'hCG.

Bien que des complications obstétricales similaires soient associées à une augmentation du MSαFP au second trimestre, les deux marqueurs paraissent être indépendants.

Selon cette même étude, l'hCG paraît être un facteur indépendant qui pourrait augmenter l'identification des fœtus à risque d'hypotrophie, de RCIU et de prématurité.

Le mécanisme d'une augmentation anormale de l'hCG dans les grossesses anormales n'est pas bien connu.

Bogart et al (23), ont décrit un retard de deux semaines dans le développement du placenta des bébés trisomiques 21 (qui ont un taux élevé de MShCG) par rapport aux grossesses normales.

Le RCIU et la prématurité pourraient aussi être en rapport avec l'immaturité placentaire.

L'étude de Gonen et al (87), suggère que les grossesses à risque d'hypotrophie, de RCIU et d'HTA, doivent avoir très tôt une dysfonction de la perfusion utéro-placentaire. La réduction de l'apport en oxygène des trophoblastes pouvant conduire à une augmentation de la production d'hCG. Cette thèse est soutenue par les études du modèle animal (76).

Plusieurs conditions maternelles, telles que le DID, ont été associées à des taux élevés d'hCG au second trimestre (51). D'autres études ont suggéré, que le DID n'était pas un facteur significatif influençant le taux d'hCG (226).

Cukle et al (93) ont rapporté que le tabagisme réduisait le taux de l'hCG au second trimestre.

Dans cette étude, les femmes diabétiques avaient été exclues, mais le statut tabagique n'a pas été pris en compte.

Ils concluent qu'en présence d'une augmentation inexplicquée de l'hCG, une échographie afin de confirmer l'âge gestationnel et d'éliminer une pathologie fœtale ou placentaire est justifiée. Une nouvelle échographie au troisième trimestre afin d'éliminer un RCIU pourrait être utile.

**1993 :** L'HTA est consécutive à une pathologie de l'endothélium vasculaire possiblement localisée au placenta. Des marqueurs tels que la fibronectine, apparaissent très tôt chez les patientes qui développeront une HTA.

L'HTA gravidique est une maladie systémique caractérisée par des lésions de l'endothélium (190). Bien que les manifestations de la maladie apparaissent rarement avant le troisième trimestre, il existe plusieurs éléments qui indiquent que le processus de la maladie débute tôt dans la grossesse.

Des changements au second trimestre de plusieurs facteurs sériques maternels (74, 196) et de la sensibilité à l'angiotensine (72) sont parmi les précurseurs fréquents des symptômes cliniques.

Les anomalies placentaires sont les facteurs constamment retrouvés à l'origine de l'HTA gravidique (79, 73).

Tôt dans les années 1950, l'hCG a été rapporté comme étant élevé dans les toxémies gravidiques (137).

Le pic de production d'hCG se situe à la fin du premier trimestre et au début du second trimestre, quand le développement définitif du placenta apparaît et que plusieurs éléments d'une HTA gravidique ultérieure sont présents (100).

Tanya K et al (1993) (230), ont réalisé une étude (étude rétrospective cas-contrôle) évaluant les liens entre une augmentation de l'hCG et l'apparition ultérieure d'une HTA gravidique. Cette étude a été faite à partir d'une base de données de 7 718 femmes non diabétiques dépistées entre 15 et 18 SA par l'HT21 (utilisant les taux sériques de l' $\alpha$ FP, l'hCG, l'uE3 en combinaison avec l'âge maternel). Ils ont étudié 180 femmes ayant uniquement des taux d'hCG > 2,0 MoM en comparaison à un groupe contrôle de 369 autres femmes (hCG < 2,0).

Dans cette étude, un ajustement avait été réalisé pour les taux d'AFP en fonction du poids maternel et de l'origine ethnique, mais pas pour ceux de l'hCG ni de l'uE3.

Ils ont trouvé une fréquence d'HTA gravidique statistiquement plus élevée chez les femmes avec un taux élevé d'hCG par rapport à celles avec des taux normaux (OR=1,7; IC=95% entre 1,5-2,  Après ajustement en fonction de l'âge maternel, l'origine ethnique, la parité, le statut tabagique et le poids au moment du recueil, l'OR augmentait

légèrement à 1,8 (IC=95% ; 1,2-2,7). Ce risque augmente de manière linéaire avec le taux d'hCG, jusqu'à une valeur seuil de 3,0 MoM.

Pour ce qui est de la toxémie gravidique, il semble que les femmes avec un taux élevé d'hCG, avaient un risque multiplié par sept de développer cette pathologie.

L'HTA gravidique demeure une cause importante de morbidité maternelle et néonatale. La plupart des hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques de cette pathologie impliquent des anomalies précoces. Plusieurs études ont été menées afin d'identifier un marqueur précoce.

Les chercheurs ont montré que les femmes prédisposées à cette pathologie pourraient exprimer très tôt des changements biologiques, dès le second trimestre. Les taux de fibronectine sont élevés (135, 133) et la production de prostacycline diminuée (74), suggérant des altérations de l'endothélium vasculaire. Ont note par ailleurs, une augmentation de la sensibilité à angiotensine (72), une augmentation du débit cardiaque (71) et une augmentation des résistances des artères rénales (62).

Le placenta est clairement impliqué dans les mécanismes physiopathologiques de l'HTA gravidique (79, 73). L'athérosclérose est caractéristiquement observée tard dans la maladie. De tels changements débutent très tôt dans la grossesse, résultant de l'hypo perfusion des villosités placentaires. Une invasion trophoblastique anormale a été décrite (73).

**1994 :** Une explication possible de l'association de la pré éclampsie à l'augmentation de l'hCG au second trimestre est donnée par Crosignani (52) qui pense que des lésions vasculaires placentaires précoces entraîneraient une diminution de l'apport en oxygène et pourraient conduire à une augmentation de la production d'hCG par les cellules cytotrophoblastiques hyperplasiques (secondaire à l'augmentation à la fois de la différenciation du cytotrophoblaste et au syncytiotrophoblaste nouvellement transformé (189)). Le taux de l'hCG est supposé être directement proportionnel à la taille du cytotrophoblaste (255, 87).

Katharine D Wenstrom (116), en 1993 a réalisé une étude rétrospective à partir d'un stock de sérum prélevé entre 15 et 20 SA

chez des 126 femmes ayant développé une complication obstétricale telles que le RCIU, l'accouchement prématuré, la pré-éclampsie, et la FCS avant 24 SA. Ils ont comparé ce groupe à 126 femmes ayant eu un suivi obstétrical normal après avoir exclu les aneuploïdies et les malformations fœtales.

Une correction du MS $\alpha$ FP avait été réalisée en fonction du poids, de l'origine ethnique et de la présence d'un DID. Ils ont supposé que les taux sériques maternels d' $\alpha$ FP et d'hCG étaient un reflet de la fonction placentaire, et de ce fait conduisaient à une association forte entre des taux anormaux de ces marqueurs et des complications obstétricales. Ils ont trouvé que seule l'augmentation de l'hCG ( $> 2,0$  MoM) était significativement associée à la pré-éclampsie. Ces observations soutiennent la théorie qui affirme que les anomalies vasculaires placentaires qui ultérieurement conduisent à la pré-éclampsie débutent au moins au second trimestre. Il serait d'ailleurs intéressant de savoir si un traitement préventif par de faibles doses d'aspirine dont on connaît le rôle sur l'amélioration du pronostic chez les femmes à risque de pré-éclampsie, entraîne une modification du taux d'hCG.

Ils ont aussi noté que seule l'augmentation de l' $\alpha$ FP était associée à un RCIU. Une explication donnée à cette constatation, est que des lésions vasculaires précoces (reflétées par des taux sériques maternels élevés d' $\alpha$ FP) sans hyperplasie cytotrophoblastique concomitantes (indiquée par des taux d'hCG normaux ou bas), entraîneraient un mauvais apport en nutriment au fœtus et empêcheraient de ce fait une croissance optimale.

## **1994 :**

Françoise Muller et al en 1994 (77), ont réalisé une étude rétrospective (étude cas-contrôle) de 5 776 femmes ayant un HT21 entre 15 et 18SA avec un dosage de l'hCG dans le même laboratoire. Il y avait dans ce groupe 234 femmes hypertendues, 34 pré-éclampsies, et 238 RCIU. Le seuil d'hCG retenu était de 2,0 MoM. Ils n'ont pas retrouvé de relation entre le taux maternel sérique d'hCG au second trimestre et l'HTA gravidique. Cependant ils ont observé une corrélation significative entre les taux d'hCG et la pré-éclampsie.

La relation entre les taux élevés d'hCG et la pré-éclampsie n'est pas claire. Dans la pré-éclampsie, l'examen anatomo-pathologique du

placenta a montré des nécroses cellulaires focales dans le syncytiotrophoblaste et une augmentation de l'activité mitotique et une prolifération cellulaire du cytotrophoblaste. De plus la prolifération cytotrophoblastique dans la pré-éclampsie sévère est transformée en syncytiotrophoblaste après 72 heures. Ce qui crée un équilibre entre la perte cellulaire et le renouvellement du syncytiotrophoblaste. Le taux élevé d'hCG chez les femmes qui développeront une pré-éclampsie sévère pourrait être le résultat du produit de l'expansion du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste nouvellement transformé.

Toutefois à cause de la très faible prévalence de la pré-éclampsie dans la population étudiée (34/5776), la confirmation de ces résultats dans une population à prévalence plus élevée est nécessaire.

**1996 :** David L. Walton et al (61), ont mené une étude rétrospective (étude cas-contrôle) portant sur 28 743 femmes qui ont eu un HT21 entre 15 et 20 SA. Ils ont étudié le risque de complications obstétricales telles que la MFIU après 24 SA, la mortalité néonatale, l'accouchement prématuré, les anomalies placentaires (placenta praevia, HRP), l'HTA gravidique, la pré-éclampsie, l'éclampsie, le diabète gestationnel, de RPM et le RCIU.

Ils ont trouvé qu'un taux élevé de MShCG était associé à un taux plus élevé de mortalité fœtale, bien que le nombre total de mortalité fœtale soit faible, de 0,28%.

Ils ont trouvé une corrélation forte entre la race ou l'appartenance à un groupe ethnique et le risque de mortalité fœtale. Les femmes avec un faible statut socio économique et celles appartenant à un groupe ethnique à haut risque (afro-américains, îles du pacifique , Philippines) ont un taux plus élevé de mort né que le groupe de femmes à faible risque ayant des taux élevés d'hCG.

Le taux de mortalité fœtale chez les femmes à plus de 24 SA et ayant plus de 2,0 MoM était de 5,1 pour mille. Les taux les plus élevés de MShCG sont associés à une augmentation statistiquement significative du risque de mortalité fœtale. Cependant face à une fréquence extrêmement faible de la mortalité fœtale, le bénéfice potentiel d'une intervention dans de tels cas pourrait être faible.

Ils n'ont pas trouvé d'association entre le MSHCG et le risque de diabète gestationnel, de RCIU ou de rupture prématurée des membranes.

Les taux élevés d'hCG sont associés à un risque plus élevé d'anomalies placentaires, d'HTA gravidique, et d'accouchement prématuré non induit, mais cette augmentation est faible et non significative.

Dans cette étude de 28 446 femmes à faible risque, 2561 (9%) avaient un MSHCG > 2,0 MoM. L'intervention sur la base de cette valeur seuil avec pour objectif de prévenir les morts fœtales, aurait abouti de multiples interventions non nécessaires chez plusieurs femmes, encore que celle-ci ait été prouvée efficace. De plus les faux positifs des tests de dépistage causent de l'anxiété et du stress chez beaucoup de femmes et de leur famille.

**1999 :** Gillian Blundell et al (84) ont étudié de manière rétrospective, à partir d'une population de 38 143 ayant eu un HT21, 127 femmes (soit 0,34%) avec des taux d'hCG supérieurs ou égaux à 4,0 MoM. Ils ont étudié le risque d'anomalies fœtales et de complications obstétricales chez ces femmes. Dans cette étude, ils ont retrouvé un taux d'anomalies chromosomiques de 9%.

Le taux de RCIU était de 13,7% dans cette série, alors qu'il était de 3,3% pour le groupe de grossesses étudiées par Chamberlain (1995) (42).

La toxémie gravidique est connue pour se développer chez environ 2 à 4% des primipares et chez 2 à 4/1000 des multipares (Chamberlain 1995 (43)). Ces taux sont très inférieurs aux 18,6% observés dans cette série.

Le taux de prématurité dans le groupe de femmes à taux élevé d'hCG était de 24,5%, et comparativement plus élevé que les 5,6% trouvés par Scotland (198).

**1999 :** Taita Stojilkovic (228) a mené une étude rétrospective cas-contrôle portant sur une population de 192 femmes ayant un taux sérique maternel de la forme libre de la  $\beta$ hCG supérieure ou égale à 3,5 MoM. Ils ont étudié les relations entre les taux de cette molécule avec le risque de RCIU ou de complications obstétricales. Ils ont

éliminé de l'étude toutes les anomalies chromosomiques. Ils n'ont retrouvé aucune différence significative dans l'incidence de l'HTA gravidique entre les deux groupes étudiés (femmes avec un  $\beta$ hCG < 3,5 / femmes avec un taux de  $\beta$ HCG < 2,  Ils ont trouvé chez les femmes à taux élevé de  $\beta$ HCG, une légère diminution de 0,4% du poids moyen de naissance (après ajustement à âge gestationnel) associée à une augmentation de 1 MoM du  $\beta$ HCG. Cependant, cette diminution n'atteint pas une valeur significative.

**2000 :** Kristin Craig et al, (130) rapportent un cas de grossesse compliquée d'une HTA gravidique sévère à 17 SA. Le fœtus présentait des malformations multiples à échographie. Le caryotype a montré une triploïdie. Ce cas présentait deux caractéristiques inhabituelles : une HTA gravidique sévère au second trimestre, et des taux très élevés d'hCG (41,51 MoM) et d'inhibine (137,51 MoM), jamais rapportés associés à de telles conditions jusque là.

L'HTA gravidique précoce est un événement rare et souvent lié à des anomalies chromosomiques ou à des grossesses molaires.

Cox et Klein (49) ont rapporté 5 môles incomplètes associées à une HTA gravidique sévère au second trimestre. Toutes ces femmes avaient des concentrations élevées d'hCG. Dans tous les cas, le caryotype a montré une triploïdie.

## **hCG ET COMPLICATIONS OBSTETRIQUES : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

ANNEE	AUTEUR	ETUDE	N	hCG MoM	COMPLICATIONS OBSTETRIQUES
1992	GRAVETT		7	>5,0	5 PREECLAMPSIES HRP PREMATURITE
1992	LIEPPMAN	RETRO	225	>2,0	> HYPOTROPHIE RR=4
					> ACCOUCHEMENT PREMATURE RR=2,8
					> Risque RCIU RR=1,8
1993	TANYA K	RETRO	180	>2,0	> HTA GRAVIDIQUE SIGNIFICATIF
					> TOXEMIE GRAVIDIQUE ×7
1994	WENSTROM	RETRO	126	>2,0	> PREECLAMPSIE SIGNIFICATIF
1994	MULLER	RETRO	5776	>2,0	PAS DE RELATION AVEC HTA GRAVIDIQUE
					> PREECLAMPSIE SIGNIFICATIF
1996	BENN	RETRO	332	>3,0 × 3 noires	> HYPOTROPHIE > PREMATURITE > MFIU
1996	WALTON	RETRO	2561	>2,0	> MFIU APRES 24SA SIGNIFICATIF
					PAS DE RELATION AVEC RCIU
					↑  N SIGNIFICATIVE DE HTA GRAVIDIQUE
1999	BLUNDELL	RETRO	127	≥ 	13,7% RCIU 18,6% TOXEMIE GRAVIDIQUE 24,5% PREMATURITE
1999	STOJILKOVIC	RETRO	192	βhCG > 3,5	Pas de RELATION AVEC HTA GRAVIDIQUE Pas de RELATION AVEC RCIU

## Utilisation du test de dépistage de la trisomie 21 (HT 21) dans l'établissement d'un pronostic obstétrical :

### 1994 :

Il a été rapporté dans le début des années 80, une augmentation de l'incidence du mauvais pronostic obstétrical chez les femmes pour qui on avait retrouvé un taux faible de MS $\alpha$ FP au cours du test de dépistage (60, 225).

Davenport et Macri (60), ont rapporté 38% de taux de perte fœtale dans un groupe 180 femmes ayant un taux de MS $\alpha$ FP inférieur à 0,25 MoM. Dans cette étude toutefois, toutes les femmes n'avaient pas eu une échographie pour confirmer leur âge gestationnel, ni pour dépister les anomalies fœtales et les fausses couches spontanées.

Stein et al (225), ont rapporté une incidence de pertes fœtale de 17 sur 24 (soit 70,8%) chez les femmes avec un taux faible de MS $\alpha$ FP (inférieur à 7ui/ml). Dans ce cas, une évaluation échographique de ces femmes avait permis d'éliminer un grand nombre de fausses couches spontanées avant le pistage.

A l'inverse, d'autres études n'ont trouvé aucune association entre les complications obstétricales et les taux faibles d' $\alpha$ FP. Par exemple, Simpson et al (207), ont réalisé leurs étude à partir de 1 201 femmes dépistées par l'HT21. Ils ont retrouvé des valeurs faibles d' $\alpha$ FP, aussi faibles que 0,40 MoM. Après confirmation échographique de la viabilité fœtale et de l'âge gestationnel, 99 femmes (soit 8,2%) avaient un taux faible de MS $\alpha$ FP, dont 41 (soit 41,4%) avaient un taux inférieur à 0,25 MoM. Après exclusion de 3 trisomies autosomales, et d'une grossesse gémellaire, on notait 3 (3%) de fausses couches ultérieures parmi les 95 femmes restantes. Un certain nombre de complications obstétricales telles que le RCIU, l'accouchement prématuré, la pré éclampsie, et l'HRP ont été évaluées, et aucune différence significative dans les deux groupes de population n'a été démontré pour toutes ces complications prénatales étudiées.

Au cours de la première année du programme de dépistage sérique par le MS $\alpha$ FP, Cowan et al (48) ont noté que 248 femmes sur 452 (55%) avaient un faible MS $\alpha$ FP (la valeur seuil de faible n'était pas donnée dans cette étude, et était dépendante de l'âge maternel). Après la confirmation échographique de l'âge gestationnel de ces grossesses, 46 femmes sur 248 (18%) ont eu un dépistage trop précoce, et 31 sur 248 (soit 12%) avaient des taux normaux par rapport à leur âge gestationnel, et 2 femmes sur 248 (1%) avaient une fausse couche spontanée. Parmi les 169 cas restants (68%), 168 ont eu une amniocentèse. Ils ont retrouvé 2 trisomies 21, une mosaïque (Turner). D'autres anomalies sont rapportées incluant 2 RCIU, 1 malformation cardiaque, 1 malformation du tractus urinaire, 1 atrésie des choanes et 1 MFIU inexplicée. Toutes les autres femmes, soit 158 (93,5%), ont accouché d'un enfant vivant entre 37 et 43 SA. 6 bébés sont nés prématurément, et aucune note supplémentaire concernant les événements périnataux n'a été donnée.

Burton (37) a rapporté les résultats du programme de dépistage d'anomalie de fermeture du tube neural dans lequel, 42 087 femmes étaient dépistées. Dans la partie initiale de cette étude, les taux de MS $\alpha$ FP < 0,25 MoM étaient considérés comme faibles, et dans la partie ultérieure, un risque de trisomie 21 basé sur âge maternel et le MS $\alpha$ FP étaient utilisés comme critères pour la réalisation ou non d'une amniocentèse. Leur programme a détecté 676 femmes avec un MS $\alpha$ FP < 0,25 MoM (soit 1,6% des 42 037 femmes dépistées). Un total de 113 femmes avaient un taux faible qui n'était pas expliqué par l'échographie, et parmi ces 113 femmes, il y a eu 8 pertes fœtales (7%), à comparer aux 119 pertes fœtales des 5 049 femmes (0,7%) du groupe contrôle (P<0,001). Cependant, pour les 5 pertes fœtales retrouvées dans le groupe étudié, aucune étude du caryotype n'a été réalisée. Ils n'ont retrouvé aucune différence statistiquement significative pour tous les autres événements périnataux étudiés : l'hypotrophie (< 2500g), la mortalité néonatale et les anomalies congénitales.

Milunsky et al (152), ont rapporté le suivi obstétrical de 13 486 femmes qui avaient eu un dépistage par le seul dosage du MS $\alpha$ FP. Un taux faible de MS $\alpha$ FP était défini comme la valeur qui quand elle était combinée à âge maternel, créait un risque d'HT21 supérieur ou égal à 1/270. Il y avait 461 femmes avec un taux faible de MS $\alpha$ FP. 6 fœtus

avaient des anomalies chromosomiques. La seule autre complication plus fréquente dans le groupe de faible MSαFP était la mortalité fœtale : 5 des 461 femmes (1,1%) comparé aux 81 des 12 495 (0,6%) du groupe contrôle.

Dans une étude récente rétrospective de Gravett et al (90), 7 femmes sur les 3 000 dépistées (0,23%) avaient des taux élevés de βhCG autour 5,0 MoM. Dans ce groupe, 5 avaient des complications obstétricales telles que la pré éclampsie, l'HRP et l'accouchement prématuré.

Jeffrey S. Dungan et al en 1994 (111), ont réalisé une étude rétrospective cas-contrôle afin de déterminer si les faux positifs de l'HT21 pouvait identifier les femmes à mauvais pronostic obstétrical. 99 femmes étaient étudiées dans le groupe à HT21+ non expliqué par une aneuploïdie, et les complications étudiées étaient : la MFIU, le RCIU, la pré éclampsie et les anomalies fœtales. L'HT21 (dosage sérique de l'uE3, l'hCG et le MSαFP) avait été réalisé entre 15 et 20 SA, et était considéré comme étant pathologique s'il était supérieur ou égal à 1/270. Ils n'ont retrouvé aucune différence significative entre le groupe étudié et le groupe contrôle pour ce qui était des complications obstétricales étudiées. Les grossesses à HT21+ inexpliqué ne sont apparemment pas à risque de complications ultérieures, et donc ne nécessitent pas à priori de surveillance anténatale particulière.

**1995 :** E Pergament et al (176), ont réalisé une étude cas contrôle rétrospective portant sur 58 femmes ayant été dépistées positives pour l'HT21, avec une amniocentèse normale. Ces femmes étaient appariées à 116 autres femmes dont le test de dépistage de la trisomie 21 indiquait un risque inférieur à 1/250. L'HT21 avait été réalisé entre 15 et 20SA, et toutes ces femmes avaient moins de 35 ans. Les trois marqueurs dosés étaient l'αFP, l'hCG et l'uE3, et une correction avait été faite selon l'âge, le poids, la race et le statut diabétique de la mère. Parmi les complications étudiées, l'accouchement prématuré, la pré éclampsie, le RCIU et la MFIU, étaient significativement plus élevées dans le groupe étudié. Après étude sélective (univariée) de chaque marqueur, ils ont trouvé que seules des valeurs d'uE3 inférieures ou égales à 0,75 MoM étaient associées à des complications obstétricales

et ceci de manière significative (OR = 2,5 IC 95% 1,1 - 5,6 p < 0,05).

En résumé, dans cette étude, un faux positif de l'HT21 était associé un risque sur trois de développer une complication obstétricale telle que la MFIU, l'accouchement prématuré, la pré éclampsie ou le RCIU. D'autre part, des taux de MSuE3 inférieurs à 0,75 MoM étaient associés à des complications obstétricales, et cela même après élimination de l'effet du hCG et à l' $\alpha$ FP.

Dans le passé, les taux d'uE3 étaient utilisés comme indicateur de bien être fœtal au troisième trimestre, jusqu'à ce qu'ils soient remplacés par des méthodes plus sensibles. Une réduction, ou la persistance de taux faibles de MSuE3 ont été observés dans des grossesses compliquées d'HTA, de pré éclampsie, de RCIU, de diabète gestationnel, et était indicateur d'une mortalité fœtale imminente ( ).

**1996 :** Les relations entre les taux sériques maternels élevés d' $\alpha$ FP au second trimestre et les complications obstétricales a été décrite par plusieurs études (249, 251,143).

Des rapports plus récents ont suggéré qu'un taux élevé de MShCG au second trimestre pourrait être associé à des complications obstétricales tardives (87, 189, 160, 212, 229, 105).

Le fait que des taux élevés de MS $\alpha$ FP et de MShCG soient tous les deux associés à une HTA gravidique et à un RCIU, suggère qu'ils auraient peut être un mécanisme physiopathologique commun.

Des études ont associé des taux élevés de MS $\alpha$ FP autour de 16 SA, et une vélocimétrie pathologique des artères utérines, au développement des lésions vasculaires placentaires (7, 260, 22, 126).

E. Jauniaux et al (1996) (70), ont suivi 41 femmes présentant à l'écho de 20-24 SA des dopplers pathologiques des artères utérines (Notch bilatéral et / ou augmentation des résistances des artères utérines). Ces femmes avaient eu dans la même période un dosage de l' $\alpha$ FP (correction en fonction du poids maternel) et de l'hCG. Il y a eu un suivi échographique mensuel de la croissance fœtale, de l'étude de la structure du placenta, sans oublier la mesure des dopplers.

20 femmes ont eu un suivi obstétrical normal avec normalisation de leur doppler chez 19 d'entre elles.

21 femmes ont eu des complications obstétricales : 8 pré éclampsies sévères associées à un RCIU, 8 RCIU isolés dont une MFIU, 3 HTA gravidiques modérées sans RCIU, 2 HRP dont une MFIU. Parmi les 11 grossesses compliquées de pré éclampsie, 7 avaient un taux élevé de MS $\alpha$ FP et de MShCG. Pour ces grossesses, le taux d'acide urique maternel avait augmenté entre 20 et 28 SA.

Au moment de la première échographie soit à 20-24 SA, l'épaisseur placentaire et les taux sériques maternels d' $\alpha$ FP et d'hCG et d'acide urique, étaient tous significativement élevés dans le cas de complications obstétricales ultérieures par rapport aux grossesses d'évolution normale. Plus tard au cours de la grossesse, seul l'acide urique était retrouvé à nouveau élevé.

L'aspect échographique du placenta était celui d'une masse épaisse et hétérogène avec de larges plages hypoéchogènes dans 7 cas appartenant chacun au sous-groupe de toxémie gravidique avec un taux élevé de MS $\alpha$ FP et de MShCG.

L'examen histopathologique du placenta a révélé des lésions vasculaires étendues, des infarctus chroniques, des thromboses villositaires étendues et multiples, des dépôts de fibrine avec nécrose villositaire dans les 12 cas de complications obstétricales. Ces lésions s'observent le plus souvent dans les toxémies gravidiques, les RCIU, et l'HRP.

Ces résultats étaient bien en accord avec les rapports antérieurs qui indiquaient qu'il existait une relation entre une augmentation des résistances du flux utéro-placentaire, les taux élevés de MS $\alpha$ FP et de MShCG, les anomalies placentaires et le développement d'une toxémie gravidique et ou d'un RCIU.

Une placentation normale nécessite une infiltration du site d'implantation par les cellules trophoblastiques et la transformation des artères ralées (181).

Une mauvaise placentation est considérée comme le mécanisme primaire conduisant à la pré éclampsie.

Ces échanges physiologiques débutent lorsque le blastocyste adhère à l'endomètre et que le lit vasculaire placentaire est complètement transformé autour du second trimestre des grossesses normales.

Ces études ont montré que l'augmentation des résistances des flux utéro placentaires et la persistance des notch des artères utérines en

milieu de grossesse était révélateur d'une évolution vers une toxémie gravidique et/ou un RCIU.

Jauniaux a trouvé qu'une grossesse sur deux avec des dopplers pathologiques entre 20 et 24 SA avait des complications obstétricales.

La vitesse de différenciation du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste paraît être le facteur majeur qui conduit à la synthèse d'hCG et de ses sous unités par la couche trophoblastique (101).

Des taux élevés de MShCG ont été retrouvés associés à la toxémie gravidique, à l'hypotrophie et à l'HRP en absence de pré éclampsie (87, 211, 229, 105).

Les sous unités de l'hCG ont été retrouvées élevées dans les toxémies gravidiques (105). Une étude a même trouvé que la free  $\beta$ -hCG était le meilleur marqueur de pré éclampsie sévère parmi les marqueurs dérivés de l'hCG (65).

Le retour à la normale du MShCG durant la seconde moitié de la grossesse (trouvé par Jauniaux) pourrait être expliqué par la diminution avec l'évolution de la grossesse de la masse placentaire globale et/ou de la destruction du tissu trophoblastique fonctionnel par des infarctus massifs et des dépôts étendus de fibrine.

L'hyper uricémie est l'un des indicateurs les plus fiables pour le diagnostic de toxémie gravidique, et ses concentrations sont aussi un bon indicateur de la sévérité de la maladie (142). Cependant dans certains cas individuels, l'uricémie n'augmente qu'une semaine avant l'apparition des signes cliniques de la maladie.

Dans le groupe de complications obstétricales, la concentration moyenne de l'acide urique continue à augmenter avec l'évolution de la grossesse, et entre 24 et 28 SA, la plupart des femmes ont présenté les signes cliniques de la maladie.

La comparaison entre mesure unique et itérative de MS $\alpha$ FP dans la prédiction des complications obstétricales, a montré que le premier test est meilleur indicateur, et que les prélèvements sanguins ultérieurs ne fournissaient qu'un minimum d'information supplémentaire (256).

Ces auteurs, de ce fait, suggèrent qu'une série de dosages de l'acide urique pendant le troisième trimestre de la gestation pourrait être

utilisée pour la surveillance des grossesses présentant au second trimestre des taux élevés de MS $\alpha$ FP et/ou MShCG.

**1996 :** Milunsky A (9) et al ont réalisé une étude rétrospective cas-contrôle à partir d'une population de 28 897 femmes dépistées pour l'HT21 ( $\alpha$ FP, hCG, uE3) entre 15 et 24 SA. Les valeurs des différents marqueurs étaient ajustées en fonction du poids maternel, et de l'origine ethnique pour l' $\alpha$ FP uniquement.

38 femmes appartenant au groupe étudié ont été identifiées comme ayant un MSuE3 < 0,6 MoM, et un MS $\alpha$ FP et un MShCG > ou égal à 2,0 MoM. Le groupe contrôle avait un HT21 normal.

Des complications obstétricales étaient observées chez 25 femmes (65,8%) sur les 38 étudiées et seulement 2 femmes sur les 76 femmes appariées du groupe contrôle, une différence significative (p<0,001).

Le risque relatif de complications obstétricales était de 25 (IC 95% : 6,3-100,0).

Le taux de perte fœtale et de mortalité néonatale est de 26,3% dans le groupe étudié, par rapport au 0% observé dans le groupe contrôle (p<0,00001).

Des anomalies fœtales majeures ont été observées chez 13,2% des femmes étudiées, alors qu'aucune n'a été notée dans le groupe contrôle (p=0,0034).

Ils ont retrouvé un taux d'hypotrophie de 26,3% et seulement de 2,6% dans le groupe contrôle (avec un RR = 10). Lieppman et al (134), dans une étude avec un seuil d'HT21 plus élevé à 1/195, ont retrouvé un RR = 4,0 pour l'hypotrophie quand la valeur du MShCG était supérieure à 2,0 MoM.

Au total, ils ont observé que l'augmentation du MS $\alpha$ FP et du MShCG associées à un taux faible d'uE3, avec ou sans augmentation du risque de trisomie 21, indiquaient que près de deux grossesses sur trois évolueraient vers une mort fœtale ou néonatale, ou bien vers une hypotrophie foetale.

**1996 :** Des taux faibles de MS $\alpha$ FP et d'uE3 avec des taux élevés d'hCG sont associés à un risque élevé de trisomie 21 (57, 25, 39), alors que des taux faibles de ces trois marqueurs augmentent le risque

de trisomie 18 (40). Ce test de dépistage permet aussi d'identifier quelques cas de syndrome de Turner (195), et de triploïdie (197).

Peter A Benn et al (180) ont mené une étude rétrospective cas-contrôle afin d'évaluer la signification clinique d'une augmentation de l'hCG (plus ou moins associé à une augmentation de l' $\alpha$ FP). Ils ont utilisé comme base de données, celle d'une population de 25 438 femmes dépistées entre 15 et 22 SA par le dosage combiné des trois marqueurs : MShCG, M $\alpha$ FP, et uE3. Il y a eu un ajustement des trois marqueurs en fonction du poids maternel, et seul l' $\alpha$ FP a été réajusté en fonction de l'ethnicité et du statut diabétique de la mère. Dans cette étude, un taux d'hCG supérieur à 3,0 MoM était considéré comme élevé. 332 femmes avaient un MShCG > 3,0 MoM (soit 1,3%), dont 6 grossesses gémellaires qui ont été exclues de l'étude.

La population étudiée à taux élevé de MShCG différait significativement du groupe contrôle avec trois fois plus de femmes noires. Trois femmes avec une augmentation du MShCG avaient déjà une grossesse arrêtée au moment du dépistage. Dans ce même groupe de MShCG élevé on note par ailleurs 9 cas d'anomalies chromosomiques et une anencéphalie (IMG).

L'incidence de l'hypotrophie, de la prématurité ainsi que de la mortalité fœtale et néonatale était augmentée lorsque les hCG étaient élevés.

L'incidence de complications obstétricales est connue pour être plus élevée dans la population noire (146). Les moyennes d'hCG étant par ailleurs connues pour être légèrement plus élevées dans la population noire (208), on explique aisément la forte présence de cette ethnie dans le groupe à hCG > 3 MoM. (208). Le lien observé entre hCG > 3 MoM et complications obstétricales, est en partie imputable à la sur représentation des femmes noires dans le groupe où le taux d'hCG est élevé. On peut donc s'interroger sur un éventuel biais lié à la race dans la relation observée entre hCG > 3 MoM et complications obstétricales. Aucun ajustement en fonction de l'ethnicité n'a été appliqué à l'hCG dans cette étude.

**1997 :** En utilisant la combinaison du taux sérique maternel de l' $\alpha$ FP, de l'hCG et de l'âge maternel, 56,5% des trisomies 21 peuvent être détectées avec un taux de faux positif de 5,3%. (104)

T'Sang T Hseih et al, (227) ont étudié le risque d'avoir des complications obstétricales avec des taux élevés de MSAFP ou de MShCG dans une grande cohorte de 5 885 femmes asiatiques (Taiwan).

Un taux élevé de MS $\alpha$ FP > 2,0 MoM, de MShCG > 2,5 MoM ou un HT21+ > 1/270, étaient les critères d'inclusion utilisés dans cette étude. Les complications obstétricales analysées étaient : l'accouchement prématuré, l'hypotrophie, le RCIU, la macrosomie, la pré éclampsie, l'hémorragie de la délivrance, l'HRP, les malformations fœtales, les anomalies d'insertion placentaire (placenta accreta, percreta), l'hydramnios, l'oligoamnios, et la MFIU.

176 femmes avaient un MS $\alpha$ FP > 2,0 MoM (3%), 416 femmes un MShCG > 2,5 MoM (7,1%), et enfin 311 un HT21+ (5,3%).

Ils ont trouvé qu'un taux d' $\alpha$ FP > 2,0 MoM était significativement associé à l'évolution vers un *accouchement prématuré, un faible score d'Apgar*, une hypotrophie, un RCIU, une MFIU et *l'oligoamnios*. Une incidence plus élevée de mortalité périnatale a été également notée pour ces grossesses.

Ils ont suggéré qu'un taux sérique maternel élevé d' $\alpha$ FP chez un fœtus sans anomalie, était le reflet précoce d'une dysfonction placentaire incluant un HRP partiel, les saignements foeto-maternels, une insertion anormale. (117, 50, 254, 194, 177).

Ces lésions vasculaires placentaires précoces entraînent une diminution de l'apport des substances au fœtus et ainsi entraîneraient un défaut de croissance pouvant aller jusqu'au décès fœtal.

Une insuffisance placentaire précoce peut contribuer à l'apparition d'un accouchement prématuré, d'une hypotrophie, d'une MFIU, et à une diminution de la quantité de liquide amniotique, comme cela a été observé dans cette étude.

Leurs résultats suggèrent que le taux sérique d' $\alpha$ FP est meilleur indicateur de complications obstétricales que les deux autres.

Un taux sérique de  $\beta$ hCG > 2,5 MoM est associé de manière significative à l'hypotrophie, à une anomalie d'insertion du placenta du type placenta accreta, à l'apparition d'un liquide amniotique méconial.

Un HT21 > 1/270 est par contre lui associé à une incidence plus élevée d'anomalie structurelle fœtale autre que le défaut de fermeture du tube neural, ou le défaut de fermeture de la paroi abdominale.

Aucune différence significative n'a été notée pour ce qui est de l'accouchement post terme, la pré éclampsie, le placenta praevia et l'hydramnios.

Une explication de la relation entre une augmentation de l'hCG et l'insertion anormale du placenta, serait qu'une déciduale défectueuse comme cela est observé dans le placenta accreta permettrait à la forme libre de la  $\beta$ hCG de pénétrer plus facilement la circulation maternelle à partir de son site de production, et par là augmenterait le taux sérique maternel.

**1998 :** Peter A Benn (179), a étudié de manière rétrospective (étude cas-contrôle) l'association entre les taux sériques maternels au second trimestre de l'hCG, l' $\alpha$ FP et l'uE3 et les complications obstétricales chez 56 cas de trisomies 21 connus.

4 cas de trisomie 21 étaient associés à une MFIU, et chacun de ces cas était associé à des valeurs relativement extrêmes des trois marqueurs: (10,35 MoM, et 5,05 MoM pour l'hCG, la valeur la plus faible d'AFP : 0,33 MoM, et enfin deux valeurs faibles d'uE3 : 0,34 MoM et 0,45 MoM). Il a été établi par d'autres études qu'une association d'un taux faible de MS $\alpha$ FP et d'un taux élevé d'hCG s'accompagnait d'un haut risque de perte fœtale et en particulier de fausses couches tardives et identifierait par ailleurs les pertes fœtales qui n'auraient pas été diagnostiquées au moment du prélèvement (17, 37, 152, 166).

Le fait que les trois valeurs les plus élevées d'hCG soient associées à une MFIU, suggère que ce marqueur pourrait préférentiellement identifier de tels cas.

Ils n'ont noté aucune association entre les valeurs au second trimestre de ces trois marqueurs et la durée de la gestation.

Pour les grossesses compliquées de trisomie 21, il apparaît qu'il y a une association positive entre le taux d'uE3 au second trimestre et le poids de naissance ( $p = 0,04$ ). Les résultats suggèrent qu'un taux très faible de MSuE3 expose a un risque plus élevé de RCIU.

Aucune association similaire n'a pu être démontré entre les taux d' $\alpha$ FP et d'hCG et le poids de naissance des bébés trisomiques 21.

Les grossesses compliquées de trisomie 21 sont caractérisées par une production hépatique fœtale diminuée d' $\alpha$ FP (57), une immaturité du

placenta résultant en une augmentation de  $\beta$ CG, et une réduction de la production d'uE3 par l'unité foeto-placentaire (39).

**1999 :** Yuval Yaron et al (265) ont étudié la valeur clinique des marqueurs sériques dans la prédiction des complications obstétricales. 60 040 femmes ont eu un HT21 entre 14 et 22SA. Toutes ces femmes ont eu un MS $\alpha$ FP, 45 565 un MShCG en plus, et 24 504 ont eu un dosage des trois marqueurs. Seule l'uE3 avait été ajusté en fonction du poids maternel. Ils ont évalué l'incidence d'HTA gravidique, de RCIU, de FCS, d'HRP, d'accouchement prématuré, d'oligoamnios et de MFIU selon certains critères cliniques bien définis. Les valeurs seuils retenues pour le MS $\alpha$ FP et le MShCG étaient de 2,5 MoM, et pour l'uE3 de 0,5 MoM.

1601 femmes dépistées avaient un MS $\alpha$ FP > 2,5 MoM, et cette valeur était significativement associée à l'HTA gravidique, la fausse couche spontanée, l'accouchement prématuré, le RCIU, la MFIU, l'*oligoamnios* et l'HRP.

Ils ont trouvé chez 1 850 femmes, un taux de MShCG > 2,5 MoM qui était significativement associé à l'HTA gravidique, la fausse couche spontanée, l'accouchement prématuré et la MFIU.

Chez 84 femmes ayant à la fois une augmentation du MS $\alpha$ FP et du MShCG, ils ont trouvé une association significative avec la FCS, l'accouchement prématuré, la MFIU, et l'HRP.

En absence de malformation fœtale, une augmentation du MS $\alpha$ FP est plus fréquemment le résultat d'un largage trans placentaire d' $\alpha$ FP du fœtus dans la circulation maternelle. Ceci peut être causée par des anomalies de la fonction ou de la structure placentaire, qui augmente la surface d'échange, ou par une barrière endothéliale anormale. Des anomalies placentaires ont été retrouvées en association avec une augmentation des taux sériques maternels d' $\alpha$ FP (193, 178, 110).

Purdie et al (186), avaient trouvé que des taux de MS $\alpha$ FP > 2,5 MoM au second trimestre étaient associés à un RCIU et à un HRP. Ils ont supposé qu'une augmentation du MS $\alpha$ FP chez de telles femmes était due à une clairance maternelle de l'hémorragie fœtale résultant d'un décollement placentaire chronique. Les lésions des villosités choriales entraîneraient une oxygénation et transfert de nutriments médiocres au fœtus.

Salifia et al (193), avaient trouvé qu'une augmentation du MS $\alpha$ FP en présence d'un RCIU était associée ou à une thrombose villositaire, ou à des infarctus vasculaires chroniques placentaires. Des lésions chroniques villositaires causées par des infections virales et un processus immunologique pourraient autoriser certaines protéines fœtales à atteindre la circulation maternelle facilement à travers ces mêmes villosités choriales détruites.

Nelson et al (165), avaient trouvé que quelques femmes avec un taux de MS $\alpha$ FP augmenté au second trimestre avaient une masse placentaire augmentée, associée soit à un placenta épais, soit à un hémangiome placentaire. Ils ont supposé que l'augmentation de la taille placentaire, augmentait la surface d'échange à travers laquelle l' $\alpha$ FP pouvait diffuser dans la circulation maternelle.

La relation entre l'oligoamnios et l'augmentation inexplicée du MS $\alpha$ FP demeure inconnue, mais une hypothèse demeure, qui suppose que des anomalies du tractus urinaire seraient associées à une incapacité fœtale à excréter l' $\alpha$ FP, ou plutôt la souffrance fœtale chronique entraînerait une insuffisance rénale fonctionnelle avec diminution de l'excrétion rénale d' $\alpha$ FP. Ces anomalies entraîneraient une augmentation des taux fœtaux d' $\alpha$ FP, entraînant un gradient foeto-maternel plus élevé à travers la membrane placentaire et par la suite une augmentation dans la circulation maternelle.

**2000 :** Spencer (121) a réalisé une étude rétrospective sur le risque relatif de complications obstétricales chez des femmes présentant des taux sériques élevés d' $\alpha$ FP ( $> 2,0$  MoM), de  $\beta$ hCG ( $> 2,0$  MoM), des taux faibles de ces deux marqueurs ( $<0,5$  MoM) et des taux combinés élevés de ces deux marqueurs. Cette étude cas-contrôle portait sur 30 252 femmes. Les complications étudiées étaient : l'hypotrophie, l'accouchement prématuré, le RCIU, et la MFIU. Ces femmes avaient eu un HT21 entre 14 et 18 SA par un dosage sérique maternel de l' $\alpha$ FP et de l'hCG.

1372 femmes (4,5%) avaient une hypotrophie, seules une augmentation de l' $\alpha$ FP et une diminution des  $\beta$ hCG étaient observées

de manière significative dans ce groupe, entraînant un risque relatif de 1,6 et de 2,3 respectivement.

7,3% des femmes ont accouché prématurément, et des taux élevés d' $\alpha$ FP, une diminution du  $\beta$ hCG, et une augmentation combinée de ces deux marqueurs étaient significatifs avec un risque relatif de 3,8 ; 1,8 ; et 6,2 respectivement.

Dans le groupe de MFIU (0,6%), des taux élevés de M $\alpha$ FP, une diminution du MShCG et une augmentation combinée de ces deux marqueurs aboutissaient à des risques relatifs de 4,5 ; 2,4 et 7,2 respectivement (significatif).

2000	SPENCER	ETUDE RETROSPECTIVE 30 252	AFP hCG	COMPLICATIONS OBSTETRIQUES
			> 2,0 < 0,5	1372 HYPOTROPHIES RR=1,6 RR=2,3
			> 2,0 < 0,5 > 2,0 >2,0	7,3% PREMATUREITE RR=3,8 RR=1,8 RR = 6,2
			> 2,0 < 0,5 > 2,0 >2,0	0,6% MFIU RR=4,5 RR=2,4 RR=7,2

### ETUDE DE SPENCER 2000

Cette étude sur une large population confirme qu'il existe une augmentation significative du risque relatif d'hypotrophie quand le taux d' $\alpha$ FP est autour de 2,0 MoM, et que la forme libre de la  $\beta$ hCG est inférieure à 0,5 MoM. De même les risques d'accouchement prématuré et de grande prématurité sont plus élevés lorsque le taux d' $\alpha$ FP est élevé et que le taux de la  $\beta$ hCG est bas. Cependant ce risque est plus significatif lorsque ces deux marqueurs sont tous les deux élevés.

Pergament et al (1995) (176), dans une étude de 58 femmes ayant un faux positif de l'HT21 comparées à 116 femmes du groupe contrôle appariées selon l'âge, la race et l'âge gestationnel, ont trouvé une augmentation du risque relatif de MFIU (5,2) ; de RCIU (5,2) et d'accouchement prématuré (2,4) et ceci de manière statistiquement significative.

Chapman (1997) (44), cependant dans une étude de 246 cas avec un HT21 élevé comparés à un groupe contrôle de 889 femmes, a trouvé un risque relatif de 0,31 ; 1,09 ; 0,79 de MFIU, RCIU et accouchement prématuré respectivement. Ils ont conclu que les femmes à haut risque d'HT21 n'étaient pas à risque élevé de complications obstétricales. De manière similaire, Dungan et al (1994) (69), ayant étudié 99 femmes à risque élevé pour l'HT21 appariées à 99 autres femmes du groupe contrôle en fonction de l'âge, de la race et de la parité ont trouvé les mêmes résultats. Ils n'ont trouvé aucune différence significative pour le risque de MFIU (RR=2,0) et le RCIU (RR=1,78). Ces auteurs ont conclu dans leur étude qu'il n'y avait aucun argument justifiant une surveillance accrue de ces femmes ayant un HT21 pathologique avec un caryotype normal.

**2001 :** La plupart des femmes identifiées comme étant à risque élevé de trisomie 21 par l'HT21 ont souvent un bébé sans anomalie chromosomique à l'amniocentèse.

Par ailleurs, un taux faible d' $\alpha$ FP a été associé à un risque accru de fausse couche spontanée, d'hypotrophie et de MFIU (37,151).

A l'inverse, une augmentation des taux d' $\alpha$ FP est associée elle aussi à des complications obstétricales telles que l'hypotrophie, le RCIU,

l'accouchement prématuré, la pré éclampsie, l'HRP et la MFIU (118, 248, 247).

De manière similaire, les femmes présentant des taux élevés inexplicables d'hCG paraissent être à haut risque d'HTA gravidique, et de pré éclampsie (88, 212).

Aris Antsaklis et al (6), ont réalisé une étude rétrospective cas-contrôle afin d'examiner la fréquence et le moment de survenue de la mortalité fœtale chez les femmes étant dépistées positive pour l'HT21 avec une amniocentèse normale au second trimestre. Toutes les femmes étudiées avaient moins de 35 ans, et étaient dépistées entre 16 et 20 SA. 456 femmes avaient un HT21  $>1/250$ , et le groupe contrôle étaient constitué de 912 autres femmes appariées selon l'âge, et le terme au moment du dépistage. Toutes les femmes du groupe contrôle ont également bénéficié d'une amniocentèse (soit pour anxiété maternelle, soit pour le dépistage anténatal d'une hémoglobinopathie). Un taux de perte fœtale de 5,3% a été retrouvé dans le groupe étudié, alors qu'il était de 1,65% dans le groupe contrôle. Cette différence est significative avec un risque  $p < 0,001$ .

Le risque relatif de perte fœtale dans le groupe des faux positifs de l'HT21 est de 3,2. Ce qu'ils ont noté aussi, est que la majorité des pertes fœtales avait eu lieu après 28 SA. Dans le groupe contrôle, les pertes fœtales avaient lieu entre 20 et 24 SA.

Cette étude indique que chez les femmes de moins de 35 ans qui ont eu une amniocentèse après un HT21 normal, le taux de perte fœtale est de 1,65%, alors que ce risque est environ trois fois plus élevé après un faux positif de l'HT21. L'autre résultat intéressant, est que la plupart (soit environ la moitié) des pertes fœtales dans le groupe de femmes dépistées positives, avait lieu entre 29 et 40 SA, lorsque le fœtus est potentiellement viable.

Dans cette étude, l'augmentation de l'hCG était retrouvée chez 41,7% des pertes fœtales dans le groupe étudié.

Walton et al (252), ont étudié de manière rétrospective le pronostic de 28 743 femmes, et ont rapporté qu'un taux élevé d'hCG était associé à un taux élevé de mortalité néonatale. Cependant, ils ont conclu que les mesures du taux sérique d'hCG avaient une valeur faible pour la prédiction de complications obstétricales, et ceci à cause de la très faible fréquence de la mortalité néonatale, ce qui élimine le bénéfice de toute intervention.

Pergament et al (176), ont suggéré que des taux d'uE3 < 0,75 MoM étaient associés à des complications obstétricales chez les femmes à risque élevé de trisomie 21 (HT21>1/250). De plus Kowalczyk et al (128), utilisant le même seuil, ont rapporté que des taux faibles d'uE3 au second trimestre étaient corrélés à un RCIU, un oligoamnios.

Une réduction ou la persistance de taux faibles d'uE3 a été aussi proposée comme indicateur de mortalité fœtale.

L'oestriol représente 90% de la production d'œstrogène pendant la grossesse, et plus de 90% de celle-ci est produite à partir de précurseurs fœtaux tels que la sulfate déhydroépiandrostérone et placentaires.

Un mauvais flux sanguin utéro-placentaire est associé à une diminution de la production d'uE3. Il semble toutefois que des taux faibles d'uE3 pourraient être associés à une dysfonction placentaire qui prédisposerait à la mortalité fœtale.

Bien que plusieurs études aient plutôt révélé une association entre augmentation des taux d'αFP et complications obstétricales, Antsaklis et al ont trouvé que des taux faibles d'αFP étaient meilleurs prédicteurs de mortalité fœtale. Des taux faibles d'αFP étaient associés à une perte fœtale de 29,2% dans les cas de faux positifs de l'HT21, comparé aux 16,6% des cas ayant un taux élevés d'αFP.

Une faible augmentation du risque relatif de mortalité fœtale en présence d'un taux maternel faible d'αFP a été aussi trouvée dans une étude de Waller et al (247). Cependant, c'est une augmentation des taux d'αFP qui est associée à un risque élevé de mortalité fœtale et ce risque est plus élevé avec des taux très élevés d'αFP.

Hsieh et al (103), ont rapporté que bien que les femmes avec un faux positif de l'HT21 soient à risque de complications obstétricales variées, seules celles avec une valeur d'αFP > 2,0 MoM étaient à risque élevé de perte fœtale.

**2003 :** Anne M Summers et al (5), ont réalisé une étude rétrospective cas-contrôle afin d'étudier les implications génétiques et obstétricales des faux positifs de l'HT21. Ils ont étudié 11 581 femmes ayant un HT21+, appariées à 11 549 autres femmes selon l'âge, l'origine ethnique, et l'âge gestationnel.

L'HT21 a permis de dépister 72% des trisomies 21 avec un taux de faux positif de 7,1%. Ils ont étudié le risque d'avoir une anomalie chromosomique autre que la trisomie 21, et des complications obstétricales chez les femmes dépistées positives pour l'HT21. Les complications obstétricales étudiées étaient l'HTA gravidique, la pré éclampsie, l'hydramnios et l'oligoamnios, la MFIU, le RCIU, la MAP et la RPM.

Parmi les anomalies chromosomiques étudiées, la trisomie 13 est la seule qui avait une incidence significativement plus élevée chez les femmes HT21+.

Un taux plus élevé de trisomie 18, de Turner, et un taux plus faible de 47XYY et 47XXX, ont été retrouvés dans le groupe HT21+, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Ils n'ont pas relevé de risque plus élevé d'anomalies congénitales, ni de risque plus élevé de complications obstétricales. Cependant, ils ont retrouvé un risque de MFIU significativement plus élevé dans le groupe HT21+, et cette différence est significative même après un ajustement par rapport aux pertes fœtales dues à la réalisation de l'amniocentèse.

Bien que n'étant pas statistiquement significative, un nombre plus important de trisomie 18 a été retrouvé chez les femmes HT21+. Aucune des femmes de ce groupe n'avait un taux élevé d'hCG, elles ont été dépistées à risque à cause de leur taux faible d' $\alpha$ FP et d'uE3 et un âge maternel élevé. Ce résultat correspond bien à ce qui a été rapporté par une autre étude de Benn et al (16).

Witters et al (261), ont étudié le pronostic obstétrical et à long terme de 868 enfants nés après une amniocentèse réalisée au second trimestre pour un HT21+ et ayant un caryotype normal. Ils trouvèrent un taux significativement plus élevé (1,95) d'anomalies congénitales complexes chez ces enfants. Contrairement à Summers qui trouvait que le test de dépistage de la trisomie 21 ne paraissait pas détecter les malformations structurelles fœtales en l'absence d'anomalie chromosomique.

Ce qu'il y a d'intéressant dans l'étude de Summers, est qu'ils ont retrouvé que le risque de fausse couche était environ le double chez les femmes HT21+, et ce résultat n'est pas expliqué par la iatrogénie liée à l'amniocentèse.

**2003 :** Koraljka Duric (127) ont étudié de manière rétrospective 2384 femmes ayant eu un HT21 entre 15 et 22 SA, afin d'évaluer le risque de complications obstétricales chez 677 femmes de moins de 35 ans dépistées positives pour ce test (avec exclusion des aneuploïdies foetales). Les trois marqueurs ont été corrigés en fonction du poids maternel. Les valeurs seuils utilisées étaient :  $\alpha$ FP supérieur ou égal à 2,0 MoM, hCG supérieur ou égal à 2,5 MoM, et l'uE3 inférieur ou égal à 0,74 MoM.

40 grossesses avaient des taux élevés d' $\alpha$ FP. Parmi ces grossesses, le RCIU (OR = 2,7), la fausse couche spontanée (OR = 4,4) et la MFIU (OR = 5,8) étaient significativement plus fréquents ( $p < 0,05$ ).

Parmi les femmes présentant un résultat d'hCG atypique élevé, on a retrouvé un risque plus important de complications obstétricales telles que le RCIU (OR = 2,1 ;  $p < 0,05$ ), la fausse couche spontanée (OR = 4,0 ;  $p < 0,01$ ), l'accouchement prématuré (OR = 2,5 ;  $p < 0,05$ ), ou la MFIU (OR=4,2  $p < 0,01$ ).

Des taux faibles d'uE3 étaient plus fréquemment associés à un RCIU (OR = 2,2 ;  $p < 0,05$ ) et à un accouchement prématuré (OR = 2,6 ;  $p < 0,01$ ).

Dans cette étude des taux faibles d'uE3 étaient trouvés significativement corrélés au RCIU et à l'accouchement prématuré. Si l'élévation de l'œstriol est fréquemment considérée comme un marqueur de prématurité (89), dans cette étude et dans d'autres (265), des taux faibles d'uE3 ont montré une valeur prédictive significative pour le RCIU et la prématurité. Néanmoins l'association la plus significative a été trouvée entre les taux d'uE3 et la croissance fœtale, comme cela a été montré dans l'étude de Kim et al (123).

La réduction du flux sanguin foeto-placentaire ou utéro-placentaire est associée à une diminution de la production placentaire en oestriol, la réduction de ces taux pourrait refléter le faible potentiel de stéroïdogénèse placentaire ou fœtale et ceci secondairement à la restriction de la croissance ou à la perturbation de la circulation.

<b>ANNEE</b>	<b>AUTEUR</b>	<b>ETUDE</b>	<b>N</b>	<b><math>\alpha</math>FP MoM</b>	<b>COMPLICATIONS OBSTETRIQUES</b>
<b>1981</b>	STEIN			<b>&lt; 7 UI/ml</b>	<b>29,1% PERTE FOETALE</b>
<b>1983</b>	DAVENPORT MACRI		180	<b>&lt; 0,25</b>	<b>38% PERTE FOETALE</b>
<b>1987</b>	SIMPSON		99	<b>&lt; 0,40</b>	<b>Pas de RISQUE DE RCIU Pas de RISQUE PREECLAMPSIE Pas de RISQUE D'HRP</b>
<b>1988</b>	BURTON		676	<b>&lt; 0,25</b>	<b>↑ NB DE PERTE FOETALE P&lt;0,001 Pas de RISQUE D'HYPOTROPHIE</b>
<b>1989</b>	MILUNSKY		461	<b>FAIBLE</b>	<b>&gt; RISQUE DE MFIU</b>
<b>1994</b>	WENSTROM	RETRO	126	<b>ELEVE</b>	<b>&gt; RISQUE DE RCIU</b>
<b>1997</b>	T SANG T	RETRO	176	<b>&gt; 2,0</b>	<b>&gt; ACCOUCHEMENT PREMATURE &gt;HYPOTROPHIE &gt; RCIU ET MFIU</b>

**$\alpha$ FP ET COMPLICATIONS OBSTETRIQUES : REVUE DE LA LITTERATURE**

ANNEE	AUTEUR	ETUDE	N	HT21	COMPLICATIONS OBSTETRIQUES
1994	DUNGAN		99	HT21+	Φ COMPLICATIONS OBSTETRIQUES MFIU RR=2 RCIU RR=1,78
1995	PERGAMENT		58	HT21+  uE3 <0,75	> MFIU RR=5,2 > RCIU RR=5,2 > PREMATURITE RR=2,4 > COMPLICATIONS OBSTETRIQUES P < 0,05
1996	MILUNSKY	RETRO	38	HT21+ uE3 <0,6 AFP > 2,0 hCG > 2,0	COMPLICATIONS OBSTETRIQUES RR=25 > MFIU 26,3% P < 0,00001 > HYPOTROPHIE 26,3% RR=10
1997	CHAPMAN		246	HT21+	Φ COMPLICATIONS OBSTETRIQUES MFIU RR=0,31 RCIU RR=1,09 PREMATURITE RR=0,79
1997	TSANG T	RETRO	176	AFP > 2,0	> PREMATURITE > HYPOTROPHIE > RCIU > MFIU
			416	BhCG > 2,5	> HYPOTROPHIE
			311	HT21+ > 1/270	> PREECLAMPSIE > PREMATURITE > MALFO FOETALE
1999	YARON		1601	AFP > 2,5	> HTA GRAVIDIQUE > FCS > RCIU > MFIU > HRP
			1850	hCG > 2,5	> HTA GRAVIDIQUE > FCS > MFIU
			84	AFP > 2,5 hCG > 2,5	> FCS > MFIU > HRP

2001	ANTSAKLIS	RETRO	456	HT21+ >1/250	> PERTE FŒTALE RR=3,2 P<0,001 SURTOUT >28SA
2003	SUMMERS	RETRO	11581	HT21+	> MFIU SIGNIFICATIF ×2 MFIU
ANNEE	AUTEUR	ETUDE	N	HT21	COMPLICATIONS OBSTETRIQUES
2003	DURIC	RETRO	677	HT21+	
			40	AFP>2,0	> RCIU OR=2,7 > FCS OR=4,4 > MFIU OR=5,8
				hCG>2,0	> RCIU OR=2,1 P<0,05 > FCS OR=4,4 P<0,01 > MFIU OR=4,4 P<0,01 > PREMATURE OR=2,5 P<0,05
				uE3 faible	> RCIU OR=2,2 P<0,05 > PREMATURE OR=2,6 P<0,01

## **HT21 ET COMPLICATIONS OBSTETRIQUES: REVUE DE LA LITTÉRATURE**

## Quels apports supplémentaires pourrait-on attendre des nouveaux marqueurs :

**1997 :** Plusieurs études (244) ont montré que les taux sériques maternels d'inhibine A, une protéine largement sécrétée par le placenta et les membranes fœtales (187, 245) étaient significativement élevés dans les grossesses affectées par une trisomie 21 et ceci de manière très précoce à 11 SA. De plus, il a été démontré que l'association du taux sérique maternel de l'inhibine A aux autres marqueurs déjà étudiés augmentait leur sensibilité diagnostique vis à vis de la trisomie 21 de 10 à 20% (2).

Il a été aussi montré que les taux des deux marqueurs les plus anciennement étudiés de la trisomie 21 : l'hCG et l' $\alpha$ FP étaient plus faibles chez les femmes diabétiques, et ceci pouvait affecter les résultats de l'HT21.

Wallace et al en 1997 (246), ont réalisé une étude rétrospective afin de savoir si le statut diabétique de la patiente pouvait affecter les taux de l'Inhibine A. Ils ont étudié 169 femmes qui avaient un DID au moment du dépistage, qu'ils ont comparé à un groupe contrôle de 432 femmes non diabétiques. Le taux d'inhibine A avait été ajusté en fonction du poids maternel. Ils ont trouvé qu'après ajustement en fonction du poids maternel, il existait une différence significative des taux sériques maternels de l'inhibine A entre ces deux groupes étudiés.

Il a été démontré précédemment que les taux sériques d' $\alpha$ FP et de  $\beta$ hCG maternels étaient plus faibles pour les grossesses chez les femmes diabétiques (237, 235), et ce fait pouvait altérer les performances du test de dépistage. Plus récemment, il a été noté que corriger le taux d' $\alpha$ FP en fonction du poids maternel, et ceci d'autant plus que la femme était diabétique, normalisait les taux d' $\alpha$ FP chez ces femmes diabétiques, et ceci faisait qu'en pratique courante, les

effets du diabète sur les taux sériques maternels des marqueurs n'altéraient pas de manière significative les performances du dépistage de l'aneuploïdie dans cette population (53).

Les résultats de l'étude de Wallace montrent que contrairement à l' $\alpha$ FP et à l'hCG, le taux sérique de l'inhibine A n'était pas significativement différent entre les femmes DID et celles qui ne l'étaient pas lorsque aucune correction n'avait été faite par rapport au poids maternel. Cependant, les femmes diabétiques ont en moyenne 5 kg de plus par rapport aux femmes non diabétiques, et le taux d'inhibine A est inversement proportionnel au poids maternel. Après correction de ce taux en fonction du poids maternel, on trouve que le taux d'inhibine A chez les femmes diabétiques est en moyenne significativement supérieur à celui des femmes indemnes de diabète du groupe contrôle. Il est peu probable que l'augmentation de l'inhibine A soit secondaire aux changements chez les femmes diabétiques des taux circulants d'insuline ou d'IGF dans la circulation aussi bien maternelle que fœtale, car les études in vitro n'ont pu démontrer aucun effet de l'insuline, de l'IGFI ou de l'IGFII sur la sécrétion trophoblastique d'inhibine (245). L'hyperglycémie pourrait cependant être le mécanisme réactionnel. Les taux de l'activine A, protéine appartenant à la même famille que l'inhibine A, et sécrétée par le placenta (187), sont environ 5 fois plus élevés au premier trimestre chez les femmes ayant un diabète gestationnel, et se normalisent avec les glycémies grâce au traitement par l'insuline (185).

**1998 :** Depuis 1992, les chercheurs ont testé de nouveaux marqueurs biochimiques afin de dépister les fœtus à risque d'aneuploïdie au premier trimestre de la grossesse, avec comme objectif de faire passer le test de dépistage prénatal du second au premier trimestre de la grossesse (27, 140, 234). Les marqueurs sériques les plus prometteurs du premier trimestre sont le PAPP-A et la free  $\beta$ hCG.

Morssink et al (155), ont réalisé une étude cas-contrôle rétrospective afin d'étudier l'association entre les concentrations sériques maternelles au premier trimestre de la free  $\beta$ hCG et de la PAPP-A, et le risque d'accouchement prématuré et le RCIU. Ils ont comparé des

échantillons sériques de 73 femmes qui avaient développé un RCIU à ceux de 292 femmes du groupe contrôle, et les prélèvements de 87 femmes qui avaient accouché prématurément à ceux de 348 femmes contrôle. Toutes ces femmes avaient eu une biopsie du trophoblaste dont l'indication principale était l'âge maternel. L'appariement s'était fait en fonction de l'âge maternel, l'âge gestationnel, le poids maternel, la parité et le tabagisme. Cette étude a trouvé que les taux moyens en MoM des valeurs de ces deux marqueurs sériques pour le RCIU et l'accouchement prématuré n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe contrôle.

Dans cette étude, les taux de PAPP-A et de  $\beta$ hCG n'avaient aucune valeur prédictive d'accouchement prématuré, ni de RCIU.

La PAPP-A et l'hCG sont des protéines produites le trophoblaste placentaire. Dans les années 1990, il a été trouvé que le PAPP-A et la free  $\beta$ hCG (une des sous unité de l'hCG) (141), étaient les deux marqueurs sériques les plus discriminatifs pour le dépistage de la trisomie 21 chez le fœtus au premier trimestre (217, 140, 129, 241).

Dans le début des années 1980, plusieurs auteurs ont évalué les taux de PAPP-A au second ou au troisième trimestre afin d'étudier ses relations avec les complications obstétricales. Bien qu'une association significative ait été trouvée entre les taux élevés de PAPP-A et plusieurs complications obstétricales, la majorité de ces auteurs conclut que les mesures de ce marqueur en fin de grossesse n'avaient pas de valeur clinique pour la prédiction de RCIU ou d'accouchement prématuré (106, 258,259).

Seuls quelques auteurs ont étudié la relation entre les taux de PAPP-A au premier trimestre et les complications obstétricales. Cependant ces études sont petites, et leurs objectifs souvent différents.

Johnson et al en 1993 ont mesuré les taux sériques maternels de PAPP-A et de l'hCG au premier trimestre de 62 grossesses obtenues par FIV et FIVET. Ces auteurs ont trouvé que les taux de PAPP-A étaient plus faibles chez les femmes ayant accouché prématurément.

Dans 93 grossesses, Pedersen et al (1995) (175), ont trouvé au premier trimestre des taux élevés de PAPP-A pour les grossesses à gestation plus courte. Ces mêmes auteurs ont aussi trouvé une faible corrélation entre le poids de naissance et le taux de PAPP-A ( $p < 0,02$ ).

Johnson et al en 1993 (114) ont trouvé une corrélation faible et inconstante entre les taux du PAPP-A au premier trimestre et le poids de naissance.

**1999:** Les inhibines sont membres de la famille des TGF  $\beta$  (150). Ce sont des hormones glycoprotéiques dimériques liées par des ponts disulfures. L'inhibine A est formée de la sous unité A et l'inhibine B par la sous unité B. Elles sont majoritairement produites par la granulosa ovarienne chez la femme non gravide (107). Pendant la grossesse, le placenta est la source principale d'inhibine, surtout la forme A (188, 108, 161). L'inhibine exercerait un rétrocontrôle sur l'hCG placentaire (102).

In vitro, l'hCG stimule la sécrétion trophoblastique d'inhibine A, et réciproquement l'inhibine A inhibe la sécrétion hCG (183).

L'inhibine A est élevée pour les grossesses affectées de trisomie 21 (240).

L'inhibine est un nouveau marqueur sérique maternel. Il est parfois recommandé comme quatrième marqueur sérique de la trisomie 21. Haddow et al (97) ont trouvé dans un groupe de 52 femmes étudiées (en comparaison à un groupe contrôle), que l'addition de la mesure de l'inhibine améliorerait le dépistage des trisomies 21 en le faisant passer de 66% à 75%, avec un taux de faux positif de 5%.

L'association entre l'inhibine A et la pré éclampsie a été rapportée pour la première fois par Muttukrishna et al (162), qui ont trouvé que les taux de ce marqueur étaient significativement plus élevés chez les femmes qui avaient développé une pré éclampsie au troisième trimestre par rapport aux femmes normo tendues.

Joseph Aquilina et al (115), ont réalisé une analyse rétrospective de 685 femmes qui avaient eu un HT21 par le dosage des quatre marqueurs:  $\alpha$ FP, hCG, uE3, et l'inhibine A entre 15 et 19 SA. La valeur seuil retenue pour l'inhibine A était de 2,0 MoM, et ce taux était corrélé au poids maternel. Le taux sérique maternel de l'inhibine A est élevé dans la pré éclampsie confirmée. Le but de cette étude était de savoir si ce fait existe avant les signes classiques de la pré éclampsie.

Parmi les femmes étudiées, 35 avaient développé une pré éclampsie, soit 5,5%. Ils ont retrouvé chez les femmes avec des taux élevés d'inhibine A, un risque significativement plus élevé de développer une pré éclampsie, d'avoir un RCIU, ou une MFIU. Ils n'ont pas retrouvé un risque plus élevé de développer une HTA gravidique. Cette étude a montré une association significative entre un taux sérique maternel élevé d'inhibine A au second trimestre et le développement d'une pré éclampsie. L'OR plus élevé pour les pré éclampsie ayant nécessité un accouchement prématuré, suggère que l'inhibine A est un marqueur d'autant plus sensible, que la pré éclampsie est sévère et entraîne une prématurité induite. Cette association reste significative lorsque les analyses sont restreintes aux femmes nullipares.

Cette étude suggère aussi que l'inhibine A n'est pas un marqueur pour l'HTA gravidique, allant dans le sens des autres études qui ont classé l'HTA gravidique comme étant une pathologie différente de la pré éclampsie.

L'inhibine A est préférentiellement localisée à l'intérieur du syncytiotrophoblaste (étude immuno-histo-chimique) (145).

Dans la pré éclampsie et les autres pathologies associées à une pathologie vasculaire placentaire telle que le RCIU, il y a deux mécanismes possibles entraînant une élévation du taux d'inhibine. Cette augmentation pourrait provenir aussi bien de la réaction hyperplasique du cytotrophoblaste, entraînant une augmentation de la production d'inhibine, ou de l'altération fonctionnelle du syncytiotrophoblaste, permettant le passage dans la circulation maternelle des protéines cellulaires placentaires.

L'inhibine A a été démontré comme étant un marqueur plus sensible que l'hCG dans la pré éclampsie (162). Ces résultats suggèrent que l'inhibine A pourrait être aussi un marqueur précoce plus sensible que l'hCG.

Un test de dépistage utilisable en clinique courante doit avoir une sensibilité élevée, une VPP rtinente, et un taux de faux positif acceptable (donc une haute spécificité). Parmi toutes les femmes, les femmes nullipares incluses, des taux élevés d'inhibine A du second trimestre ont été retrouvés chez une femme sur deux ayant développé une pré ampsie (donc une sensibilité de 50%) et chez deux femmes sur trois  qui ont eu une délivrance prématurée suite à leur pré ampsie (Se = 67%).

**2000 :** La méthode biologique la plus efficace actuellement pour le dépistage des anomalies chromosomiques semble être la combinaison de la clarté nucale au MS $\beta$ hCG et au PAPP-A entre 10 et 14 SA (219). La sensibilité du dépistage passe à 90% avec un taux de faux positif de 5% (219, 263, 242, 93).

Ong C et al (171), ont étudié la valeur du MS $\beta$ hCG et du PAPP-A au premier trimestre comme indicateur de complications obstétricales. Dans cet objectif, ils ont étudié 5 297 femmes ayant eu un HT21 par le dosage de ces deux marqueurs entre 10 et 14 SA. 81,1% de cette population n'avaient pas d'anomalie chromosomique, ni de malformation fœtale, et un suivi obstétrical normal. Ces femmes constituaient le groupe ntrôle. Le risque de trisomie 21 n'a pas été pris en compte dans cette étude, dans les deux groupes étudiés (résultat final du calcul de l'HT21).

Le MSPAPP-A augmentait significativement avec la gestation.

Ils ont trouvé que le taux de PAPP-A était significativement plus faible pour les grossesses se compliquant par la suite de FCS, d'HTA gravidique, de toxémie gravidique, de RCIU, et enfin de diabète gestationnel et d'accouchement prématuré.

Le MS $\beta$ hCG diminue significativement avec la gestation. Son taux est significativement plus faible pour les grossesses compliquées de toxémie gravidique et de diabète gestationnel.

Cette étude a trouvé que les deux marqueurs étaient abaissés tous les deux au premier trimestre pour les grossesses à risque chez les femmes diabétiques et pour celles qui développeront plus tard un diabète gestationnel.

Le fait de trouver que les grossesses qui vont se compliquer d'une FCS ont un taux de PAPP-A faible est compatible avec les résultats des études antérieures (56). Il est possible que des taux maternels faibles soient la conséquence d'une mauvaise placentation et/ou d'un dysfonctionnement placentaire conduisant à une fausse couche spontanée.

**2002 :** La PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A), est produite par le trophoblaste, et a été démontré récemment comme étant une protéase de la protéine porteuse de l'IGF IV (47, 132).

Des taux faibles de PAPP-A sériques maternels au cours du premier trimestre sont prédictifs d'aberration chromosomique telles que la trisomie 21, 13, 18, la triploïdie et les aneuploïdies sexuelles (266, 26, 139, 170).

Yaron Y et al (264), ayant réalisé une étude rétrospective sur le risque de complications obstétricales associées des taux faibles de PAPP-A. L'HT21 réalisé entre 10 et 13SA associait un dosage de la PAPP-A, de la forme libre de la  $\beta$ hCG et la mesure de la clarté nucale. Les complications obstétricales étudiées étaient : l'accouchement prématuré, le RCIU, l'HTA gravidique, la pré éclampsie, la MFIU, la FCS, l'HRP et l'*oligoamnios*. Ils ont trouvé que les femmes avec un taux de PAPP-A inférieur ou égal à 0,25 MoM avaient un risque significativement plus élevé de RCIU (RR = 3,12), de toxémie gravidique (RR = 6,09), de FCS (RR = 8,76). Cette association reste partiellement confirmée pour un seuil de 0,5 MoM: RR de RCIU = 3,30 et RR de FCS = 2,18.

Il faut noter que les fœtus étaient viables au moment du dépistage puisque toutes les femmes avaient eu une échographie obstétricale pour la mesure de la clarté nucale. Des taux faibles de PAPP-A sont prédictifs de perte fœtale imminente (Cuckle et al 1999 (55)). Ces résultats sont en accord avec les publications antérieures.

Lorsque Morssink et al (155), ont affirmé que de taux faibles de PAPP-A au premier trimestre n'étaient pas associés à un RCIU, il faut noter malgré tout que dans leur étude, la moyenne du PAPP-A en MoM dans les grossesses compliquées de RCIU, étaient de 0,83 en comparaison au groupe contrôle qui avait 0,98 ; cette différence n'est pas significative ( $p = 0,08$ ).

**2003 :** une étude cas-contrôle a été réalisée par Natasa Tul et al (163), afin d'évaluer le rôle potentiel des  $\beta$ hCG, du PAPP-A et de l'inhibine A au premier trimestre dans le dépistage des complications obstétricales. Ils ont mené une analyse rétrospective de 1136 grossesses entre 10 et 14 SA. Ces trois marqueurs ont été corrigés en

fonction du poids maternel, et toutes les femmes étudiées étaient caucasiennes.

Dans le groupe des fumeuses, les taux de PAPP-A étaient significativement réduits, et ceux de l'inhibine-A, significativement plus élevés. Des taux faibles de PAPP-A chez les fumeuses ont été rapportés par d'autres auteurs (222, 63). L'explication proposée serait une inhibition de l'apoptose des syncytiotrophoblastes par le tabac, et la conséquence en serait une perturbation des échanges foeto-placentaires (63). Il est bien connu que fumer affecte de manière négative la vascularisation placentaire et l'apport nutritionnel au fœtus, affectant aussi la production de PAPP-A en abaissant les Fs qui agiraient de manière synergique sur la croissance fœtale.

Les taux de PAPP-A sont significativement plus bas dans les hypotrophies. Toutefois le risque d'avoir un bébé hypotrophe est 3,4 fois plus élevé chez les fumeuses, entraînant une valeur prédictive faible de ce marqueur chez les femmes fumeuses. Cependant le taux de PAPP-A est aussi faible chez les femmes non fumeuses ayant un bébé hypotrophe.

Un taux faible de PAPP-A en présence d'une pathologie hypertensive représente une variable significative dans la prédiction d'une hypotrophie.

A l'inverse, le risque de macrosomie augmente avec le taux de PAPP-A.

Dans ce modèle multivarié, les marqueurs foeto-placentaires étudiés au premier trimestre n'étaient pas utiles dans le dépistage des femmes à risque de diabète gestationnel après ajustement en fonction de l'âge maternel, du poids, du tabagisme et de la parité.

Pour ce qui est des pathologies hypertensives, aucune différence significative n'a été retrouvée dans la comparaison des taux des trois marqueurs entre les femmes présentant une pathologie hypertensive et le groupe contrôle, et ce à l'inverse de Sebire et al (199) qui ont trouvé un taux significativement plus élevé d'inhibine A chez 9 femmes qui ont développé une pré éclampsie. Petraglia (1997) (184), propose comme théorie que le trophoblaste augmente la production d'inhibine A afin de s'adapter à des conditions pathologiques.

Les femmes qui ont accouché avant 34 SA avaient un taux significativement plus élevé d'inhibine A, alors que l'on ne note aucune différence pour ce qui est des accouchements entre 34 et 37

SA. Ceci va bien avec l'hypothèse que la physiopathologie de la grande prématurité pourrait être différente de celle de la prématurité modérée (167).

Cette étude est la première qui démontre une corrélation entre l'existence d'un taux faible de PAPP-A et de l'hypotrophie, et d'un taux élevé de ce marqueur et de la macrosomie dans une même population.

Avant 1999, la fonction de la PAPP-A était inconnue. Lawrence et al en 1999 (132), ont affirmé que la PAPP-A était une (protéase de la protéine porteuse de l'IGF (IGFBP-). Après clivage, l'affinité de la protéine porteuse pour l'IGFI et l'IGFII est réduite. Les facteurs qui régulent la quantité de protéolytique régulent l'action des IGF (46). La synthèse locale d'IGF entraîne la mitose et la différenciation cellulaire, et les IGFs sont probablement importants à la fois pour l'embryogenèse et la régulation de la croissance fœtale et placentaire (46, 233). A terme, la concentration dans le sang du cordon de l'IGFI est positivement, et celle de l'IGFBPI inversement corrélées au poids de naissance (86).

Le taux sérique maternel de PAPP-A pourrait refléter le taux local de PAPP-A et la disponibilité des IGFs. Des taux faibles de PAPP-A pourraient indiquer des taux faibles d'IGFs et un développement foeto-placentaire pauvre. Toutefois, on ne sait toujours pas si un développement fœtal faible est une conséquence d'un faible développement de la fonction placentaire, ou si les deux développements sont pauvres à cause de l'influence des mêmes facteurs (faible taux de facteurs de croissance tels que les IGFs).

L'association de taux faibles de PAPP-A dans la première moitié de la grossesse à un RCIU a été rapportée antérieurement par d'autres auteurs (257, 175, 171, 219). Cependant deux autres études n'ont pas retrouvé ces résultats (264, 113). Dans l'une d'elles, seules les femmes suivies pour infertilité ont été incluses, ceci ayant pu fausser les résultats (113).

Les études sur l'utilité des marqueurs biochimiques du premier trimestre comme marqueur de complications obstétricales, ont montré que des taux faibles de  $\beta$ hCG et de PAPP-A entre 10 et 14 SA étaient associés à l'apparition de complications obstétricales (175, 171, 209).

A l'opposé de l'étude de Morsink et (155), qui a montré que des taux faibles de ces deux marqueurs au premier trimestre n'étaient pas associés à un RCIU ou à un accouchement prématuré.

L'inhibine A sérique maternelle augmente significativement (de 4-7%) le taux de dépistage de la trisomie 21 au second trimestre (4), mais pas au premier trimestre (Spencer et al 2001 (215)). L'augmentation des taux de l'inhibine A dans les grossesses atteintes de trisomie 21 apparaît après 13 SA (4), et la différence entre les grossesses affectées et celles qui ne le sont pas augmente avec la gestation (215).

L'inhibine A est produite en priorité par le syncytiotrophoblaste et aussi par la déciduale et l'amnios, et sa synthèse est inhibée par la libération d'hCG, cette inhibition étant âge gestationnel dépendante et sans effet au premier trimestre (149).

L'inhibine A diminue avec la gestation après 10 SA (Spencer et al) (215). La régulation de l'expression placentaire de l'inhibine A n'est pas claire, cependant il a été démontré que l'hCG, les prostaglandines, l'EGF et le TGF $\alpha$  stimulent cette expression, alors que l'activine et le TGF $\beta$  suppriment la production placentaire de cette molécule (109).

## CONCLUSION

L'HTA gravidique et le RCIU sont souvent responsables d'une morbidité fœtale, néonatale et maternelle élevée (164, 99). La pré-éclampsie se manifeste par une augmentation des résistances vasculaires périphériques avec spasme artériolaire et lésions endothéliales.

Il est suggéré que le traitement par aspirine diminuerait l'incidence et la sévérité de l'HTA gravidique (13, 147, 232, 191). Ce traitement préventif est plus efficace quand il est administré tôt au cours de la grossesse, avant 20 SA (191). Ces grossesses à risque sont identifiées sur les antécédents, mais dans les pays développés où le nombre d'enfant par famille dépasse rarement deux, cette prévention arrive souvent trop tard. Trouver un marqueur susceptible d'identifier ces femmes à risque permettrait de démarrer ce traitement préventif même chez les primipares.

Notre étude a porté sur une population Afro-caribéenne où le taux de complication vasculaires (prééclampsie essentiellement et HTA gravidique) est de 7,16% et de RCIU de 9,55%. Dans ce département d'outre mer, le taux de faux positifs de l'HT21 est de 10 %, très élevé quoiqu'on en dise.

Notre étude a trouvé que le risque d'avoir un enfant hypotrophe est plus élevé, et ceci de manière significative chez les mères ayant eu un faux positif de l'HT21. La sensibilité de dépistage des hypotrophes avec un HT21 pathologique est de 25%, et la spécificité de 86%.

Lorsque l'on évalue le risque d'hypotrophie en fonction des taux sériques maternels d'alpha foeto-protéine et de  $\beta$ hCG, on se rend compte que même si le risque d'avoir un enfant hypotrophe augmente de manière significative avec l'augmentation du taux de ces deux marqueurs, le choix d'un seuil classique à 2,5 MoM ne permet pas de distinguer deux populations, l'une à risque et l'autre non à risque de voir se développer un RCIU.

Pour ce qui est des complications vasculaires, on retrouve en moyenne des taux plus élevés d'alpha foeto-protéine et de  $\beta$ hCG chez les femmes ayant présenté des complications obstétricales, mais cette différence n'est significative que pour les  $\beta$ hCG. Lorsque l'on prend pour seuil 2,5 MoM, le risque de complications vasculaires augmente

significativement pour des taux de ces deux marqueurs supérieurs à cette valeur seuil.

Le risque de développer une pathologie vasculaire au cours de la grossesse est significativement plus élevé chez les mères ayant présenté des taux de  $\beta$ hCG  $>$  2,5 MoM. La sensibilité demeure toutefois modeste à 23%, la spécificité étant de 91%.

Le risque d'avoir un enfant hypotrophe lorsque l'on a développé des complications vasculaires est significativement plus élevé que lorsque l'on a été indemne de ce type de complication : 47,5% des hypotrophies constatées dans notre population accompagnent des complications vasculaires maternelles.

Un aspect du test de dépistage sérique maternel de la trisomie 21 est l'impact émotionnel d'un résultat positif. Bien que celui-ci soit difficilement quantifiable, il est normal de s'attendre à ce que les patientes soient anxieuses inévitablement lorsqu'un résultat anormal de ce dépistage leur est annoncé. Le meilleur moyen de faire face à cette anxiété est de préparer la femme avec des conseils adéquats avant même l'obtention des résultats du prélèvement (203). Ceci inclut d'informer ces dernières que le tri test de dépistage a un fort taux de faux positifs, encore plus dans la population caribéenne. De plus ces femmes doivent être informées sur le fait qu'un test négatif n'exclue pas la possibilité d'avoir une trisomie 21.

Depuis l'introduction du tri test de dépistage de la trisomie 21, plusieurs travaux ont été réalisés afin d'évaluer l'implication de taux atypiques d' $\alpha$ FP, d'hCG et d'uE3 dans les complications obstétricales (14, 221). La réponse n'est pas univoque, et les études parfois contradictoires, au point que certains auteurs mettent en doute la valeur prédictive de ces marqueurs (221, 69).

La répartition spécifique des valeurs des marqueurs et des complications obstétricales dans les différentes populations pourrait être l'explication d'une telle controverse.

## Références bibliographiques :

1. Ahmet A. Baschat, MD, Chris R. Harman, MD, Gehan Farid, MD, Bernard N. Chodirker, MD, and Jane A. Evans, PhD. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. 2002; 99: 531-536.
2. Aiken DA, Wallace EM, Crossley JA, van Pareren Y, et al. Dimeric inhibin-A as a marker for Down syndrome in early pregnancy. N Engl J Med 1996; 334: 1321-1326.
3. Aitken DA, Mc Caw G, et al. 1993. First trimester biochemical screening for fetal chromosome abnormalities and neural tube defects. Prenat. Diagn. 13: 681-689. 45
4. Aitken DA, Wallace EM, Crossley EM, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. N Engl J Med 1996; 334: 1231-1236.
5. Anne M Summers, Tianhua Huang, Chris Meier, and Philip R Wyatt. The implications of a false positive second-trimester serum screen for Down syndrome. Obstet Gynecol 2003; 101: 1301-6.
6. Aris J Antsaklis, Nikolaos E Papantonou, George J Daskalakis, Spyros A Mesogitis, Stylianos Kitmirides, Stylianos Michalakis. False positive serum biochemical screening and subsequent fetal loss in women less than 35 years of age. Br J Obstet Gynecol 2001; 108: 589-593.
7. Aritidou, A, Van Den Hof, MC, Campbell, S, Nicolaides, K. Uterine artery Doppler in the investigation of pregnancies with raised maternal serum alpha-fetoprotein. Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 431-435.
8. Ascheim S, Zondek B. Die schwangerschafts diagnose aus dem Harn durch nachweis des Hypophysenvorderslappenhormons. Klin Wochenschr 1927; 7: 1404.
9. Aubrey Milunsky, Linda Nebiolo. Maternal serum triple analyte screening and adverse pregnancy outcome. Fetal Diagn Ther 1996; 11: 249-253.
10. Barford DH, Dickerman LH, Johnson WE. Alpha-fetoprotein: relationship between maternal serum and amniotic fluid levels. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 1038-41.

11. Baschat AA, Harman CR, Farid G, Chordiker BN, Evans JA. 2002. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: association with high birth weight. *Obstet. Gynecol.* 99: 531-536.
12. Baumgarten A. 1986. Racial differences and biological significance of maternal serum AFP. *Lancet* ii: 573.
13. Beautifils M, Uzan S, Donsimon R, Colau JC. Prevention of preclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985; 1: 840-2.
14. Beekhuis, J.R., Van Lith, J.M.M., De Wolf, B.T.H.M., Mantingh, A., 1992. Increased maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin and in compromised pregnancies other than for neural tube defects or Down's syndrome, *Prenat. Diagn.*, 12, 643-647.
15. Benirschke, K., Kaufmann, P., 1990. Pathology of the human placenta, 2<sup>nd</sup> edn, Berlin: Springer-Verlag, 537-538.
16. Benn PA, Ying J, Beazoglou T, Egan JF. Estimates for the sensitivity and false-positive rates for second trimester serum screening for Down syndrome and trisomy 18 with adjustment for cross-identification and double-positive results. *Prenat Diagn* 2001; 21: 46-51.
17. Benn, PA, Horne, D, Briganti, S, Rodis, JF, Clive, JM. Elevated second trimester maternal serum HCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 217-222.
18. Bennett MJ, Solymar M, Turnbull AC, Cuckle HS, Wald NJ. 1979. Pregnancies associated with low maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 535-546.
19. Bennett MJ, Solymar M, Turnbull AG, Cuckle HS, Wald NJ. Pregnancies associated with low maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135: 545- 6.
20. Bennett, M. J., Solymar, M., Turnbull, A. C., Cuckle, H. S., and Wald, N. J. 1979: Pregnancies associated with low maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135, 545-546.

21. Berkeley AS, Killackey MA, Cederqvist LL. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels associated with breakdown in fetal-maternal placental barrier. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 859-61.
22. Bewley, S, Chard, T, grudzinskas, G, Campbell, S. The relationship of uterine and umbilical Doppler resistance to fetal and placental protein synthesis in the second trimester. *Placenta*, 1993; 14: 663-670.
23. Bogart MH, Golbus MS, Sorg ND, et al. HCG levels in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenat. Diagn.* 1989; 9: 379-84.
24. Bogart MH, Jones OW, Felder RA, Best RG, Bradley L, Butts W, Crandal B, MacMahon W, Wians FH, Loeh Pv. 1991. Prospective evaluation of maternal serum human chorionic gonadotrophin levels in 3428 pregnancies. *Am J Obstet and Gynecol* 165: 663-667.
25. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal HCG levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat. Diagn.* 1987; 7: 623-630.
26. Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet gynecol* 1993; 100: 324-326.
27. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, Shrimanker K, et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 324-326.
28. Brambati B, Simoni G. Fetal chromosome aneuploidies and maternal serum alpha-fetoprotein levels in first trimester. *Lancet* 1986; 2:166.
29. Branch, D.W., Scott, F.R., Kochenaur, N.K., Hershgold, E. 1985. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant, *N. Engl. J. Med*, 313, 1322-1326.
30. Brock DJ, Barron L, Raab GM. The potential of mid-trimester maternal plasma alpha-fetoprotein measurement in predicting infants of low birth weight. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1980; 87: 582-5.

31. Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; 1: 197-9.
32. Brumfield CG, Cloud GA, Davis RO, Finley SC, Hauth JL, Boots L. The relationship between maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein in women undergoing early amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 903-5.
33. Bryant-Greenwood PK, O'Brien JE, Huang X, Yaron Y, Ayoub M, Johnson MP, Evan MI. 1998. Maternal weight differences do not explain ethnic difference in biochemical screening. *Fetal Diagn Ther* 13: 46-48.
34. Bryne JLB, Waller DK, Rose E, Elias S. 1997. Effect hispanic ethnicity on interpretation of maternal serum screening. *Fetal Diagn Ther* 12: 102-106. [16](#)
35. Burton BK, Dillard RG. Outcome in infants born to mothers with unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Pediatrics* 1986; 77: 582-6.
36. Burton BK, Nieb, B. 1991. Effect on maternal race and weight on HCG and uE3, levels in mid-trimester. *Am J Hum Genet* 49: A212.
37. Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alfa-fetoprotein. *Obstet. Gynecol.* 1988; 72: 709-13.
38. Candall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165: 581-586.
39. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 330-3.
40. Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R. Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenatal Diagn* 1990; 10: 546-8.
41. Canick JA, Panozza DS, Palomaki GE. 1990. Prenatal screening for Down's syndrome using AFP, uE3, and HCG: effect of maternal race, insulin-dependant diabetes and twin pregnancy. *Am J Hum Genet* 47: A270.

42. Chamberlain, G.V.P. 1995a. *Obstetrics by Ten Teachers*, 16<sup>th</sup> edn, Sevenoaks: Edward Arnold, 141.
43. Chamberlain, G.V.P. 1995b. *Obstetrics by Ten Teachers*, 16<sup>th</sup> edn, Sevenoaks: Edward Arnold, 102.
44. Chapman SJ, Brumfiel CG, Wenstrom KD, DuBard MD. Pregnancy outcomes following false positive multiple marker screening tests. *Am J Perinatol* 1997; 14: 475-478.
45. Chen EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, HCG, and uE3. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 72-7.
46. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF action. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 19-24.
47. Conover CA, Oxvig C, Overgaard MT, Christiansen M, Giudice LC. Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovarian follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4742-45. [261](#)
48. Cowan LS, Phelps-Sandall B, Hanson FW, Peterson AG, Tennant FR. A prenatal diagnostic center's first-year experience with the California alpha-fetoprotein screening program. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1496-504.
49. Cox SM, Klein VR. Partial molar pregnancy associated with severe pregnancy-induced hypertension. *J Perinatol* 1993; 13: 103-6.
50. Crandall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 581-6
51. Crosignani PG, Trojsi L, Attanasio AE. Value of HCG and HCS measurements in clinical practice. *Obstet. Gynecol.* 1974; 44: 673-681.
52. Crosignani PG. Correlation of human chorionic somatomammotropin (HCS) with fetal nutrition. In: Josimovich JB, ed. *Lactogenic hormones, fetal nutrition, and lactation*. New York: John Wiley, 1973: 203-20.

53. Crossley JA, Berry E, Aitken DA, Connor JM. Insulin dependant diabetes mellitus and prenatal screening results: current experience from a regional screening program. *Prenat Diagn* 1996; 16: 1039-42.
54. Cuckle H. 2000. Biochemical screening for Down's syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol* 92: 97-101.
55. Cuckle HS, Sehmi IK, Jones Rg, Masson G. Low maternal serum pregnancy associated plasma protein A and fetal viability. *Prenat Diagn*. 1999; 19: 787-792.
56. Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum AFP, estriol, HCG, Progesterone, and dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 272-6. [93](#)
57. Cuckle HS, Wald NJ. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down's syndrome. *Lancet* 1984; 1:926.
58. Daniel, D.G, Reynolds, T., Penney, M.D. 1994. Calculation of Down's syndrome risk, *Lancet*, 343, 400.
59. Davenport DM, Macri JN. 1983. The clinical significance of low maternal serum alpha-fetoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 146: 657-661.
60. Davenport DM, Macri JN. The clinical significance of low maternal serum alpha-fetoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 146: 657-61.
61. David L. Walton, Carol T. Norem, Edgar J. Schoen, G. Thomas Ray, and Christopher J; Colby. Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *The New Engl J of Med* 1999; 341: 2033-2038.
62. Davies JA, Gallivan S, Spencer JAD. Randomised controlled trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet* 1992; 340: 1299-303.
63. De Graaf IM, Cuckle HS, Pajkrt E, Leschot NJ, Bleker OP, Van Lith JMM. Co-variables in first trimester maternal serum screening. *Prenat Diagn* 2000; 20: 186-189.
64. De Wolf, F., Carreras, L.O., Moerman, P., et al. 1982. Dceidual vasculopathy and extensive placental infarction in patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal

- loss, and a lupus anticoagulant, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142, 829-834.
65. Del Valle, GO, Wolf, GC, Baker, CA. Free alpha-HCG: a potential marker for severe preeclampsia. *J Matern Fetal Invest*, 1993; 3: 137-140.
  66. DiMaio MS, Baumgarten A, Greenstein RM, Saal HM, Mahomey MJ. Screening for fetal Down's syndrome in pregnancy by measuring maternal serum alpha-fetoprotein levels. *N Engl J Med* 1987; 317: 342-6.
  67. Doran TA, Cadesky K, Wong PY, Mastrogiacomo C, Capello T. Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal autosomal trisomies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 277.
  68. Drugan A, Dvorin E, Koppitch FC, Creb A, Krivchenia EL, Evans MI. 1989. Counseling for low maternal serum alpha-fetoprotein emphasize all chromosome anomalies, not just Down's syndrome! *Obstet. Gynecol.* 73: 271-274.
  69. Dungan JS, Shulman LP, Phillips OP, Simpson JL, Meyer NL, Greengood C, Elias S. Positive serum screening for fetal Down syndrome does not predict adverse pregnancy outcome in absence of fetal aneuploidy. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 55-58.
  70. E Jauniaux, B Gulbis, S Tunkel, B Ramsay, S Campbell and S Meuris. Maternal serum testing for alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in high-risk pregnancies. *Prenat Diag* 1996; 16: 1129-1135.
  71. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and pre-eclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1061.
  72. Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC, Chand S, Gant NF. Vascular reactivity to angiotensin II in human pregnancy. *Semin Perinatol* 1978; 2: 3-13.
  73. Feinberg RF, Kliman HG, Cohen AW. Pre-eclampsia, trisomy 13 and the placenta bed. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 505-508.
  74. Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, Fitzgerald GA. Decreased prostacycline biosynthesis preceding the clinical

- manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75: 956-63.
75. Fox H. Effect of hypoxemia on trophoblast in organ culture: a morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 1058-64.
  76. Fox H. The effect of hypoxia on trophoblast in organ culture: a morphologic and autoradiologic study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1970; 107: 1058-64.
  77. Françoise Muller, Lionel Savey, Bernard Le Fiblec, Laurence Bussièrès, Gérard Ndayizamba, Jean Claude Colau, and Paul Giraudet. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 37-40.
  78. Françoise Muller, Sophie Dreux, Corinne Sault, Armelle Galland et al, for ABA Group, 2003. Very low alpha-fetoprotein in Don's syndrome maternal serum screening. *Prenat. Diag.* 23: 584-587.
  79. Frusca T, Morassi L, Pecorelli S, Gastaldi A. Histological features of uteroplacental vessels in normal and hypertensive patients in relation to birthweight. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 835-9.
  80. Fuhrmann W, Wendt P, Weitzel HK. Maternal serum AFP as screening test for Down's syndrome. *Lancet* 1984; 2: 413.
  81. G. Barkai, B. Goldman, L. Ries, R. Chaky and H. Cuckle. Effect of gravity on maternal serum markers for Down's syndrome. 1996. *Prenat Diagn*, 16: 319-322.
  82. Gabbe SG, Niebyl JL, Simpson JL. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. New York: Churchill Livingstone, 1986.
  83. Gatenby, P. 1994. Antiphospholipid antibodies, *Med. J. Aust.*, 160, 171-172.
  84. Gillian Blundell, J. Peter Ashby, Cameron Martin, Catherine H. Shearing, Barbara Langdale-Brown, et al. Clinical follow-up of high mid-trimester maternal serum intact human chorionic gonadotropin concentrations in singleton pregnancies. *Prenat Diag* 1999; 19: 219-223.
  85. Gitlin, D. Normal biology of alpha-fetoprotein. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 259: 7-16.
  86. Giudice LC, de Zengher F, Gargosky SE, et al. Insulin-like growth factors and their binding protein in term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of

- intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1548-1555.
87. Gonen R, Perz R, David M, et al. The association between unexplained second trimester maternal serum HCG elevation and pregnancy complications. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 83-5.
  88. Gonen, R., Perez, R., David, M., et al. 1992. The association between unexplained second-trimester maternal serum HCG elevation and pregnancy complications, *Obstet.gynecol.*, 80, 83-36.
  89. Goodwin TM. A role for estriol in human labor. *Am j Obstet Gynecol* 1999; 180: 208-13.
  90. Gravett CP, Buckmaster JC, Watson PT, Gravett MG. Elevated second trimester maternal serum B-HCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcomes. *Am J Med genet* 1992; 44: 485-6.
  91. Gravett, C.P., Buckmaster, J.G., Watson, P.T., Gravett, M.G., 1992. Elevated second trimester maternal serum beta-HCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcome, *Am. J. Med. Genet.*, 44, 485-486.
  92. Greenberg F, Faucett A, Rose E, et al. 1992. Congenital deficiency of alpha-fetoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167: 509-511.
  93. Grudzinkas JG, Ward HT. Recommendations arising from the 32<sup>nd</sup> study group: screening for Down syndrome in the first trimester. RCOG Press: London 1997.
  94. Haddow J.E., Palomaki GE, Knight GJ, et al. 1992. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N. Engl. J. Med.* 327: 588-593.
  95. Haddow JE, Hill LE, Palomaki GE, Knight GJ. 1987. Very low versus undetectable maternal serum alpha-fetoprotein values and fetal death. *Prenat. Diag.* 7: 401-406.
  96. Haddow JE, Kloza EM, Smith DE, Knight GJ. Data from an alpha-fetoprotein pilot screening program in Maine. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 556-60.
  97. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Goster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *J Med Screen* 1998; 5: 115-9.

98. Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Knight, G.J. 1995. Effect of parity on human chorionic gonadotrophin levels and Down's syndrome screening, 2, 28-30.
99. Harrington K, Campbells S. Fetal size and growth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5: 186-94.
100. Hay DL. Placental histology and the production of human choriogonadotropin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 95: 1268-75.
101. Hay, DL. Placental histology and the production of human choriogonadotropin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 1268-1275.
102. Healy DL, Polson D, Yohkachiya T, de Krestser DM. Inhibin and related peptides in pregnancy. *Baillieres Clin Endoc Metab* 1990; 4: 233-47.
103. Hsieh TT, Hung TH, Hsu JJ, Shau WY, Su CW, Hsieh FJ. Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an asian population. *Obstet gynecol* 1997; 89: 937-940.
104. Hsu JJ, Hsieh FJ, Hsieh FJ. Down syndrome screening in an Asian population using alpha-fetoprotein and free B-HCG: A report of the Taiwan Down Screening Group. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 943-7.
105. Hsu, CD, Chan, DW, Itiye, B, Johnson, TRB, Hong, SF, Repke, JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1135-1138.
106. Hughes G, Bischof P, Wilson G, Klopper A. Assay of a placental protein to determine fetal risk. *Br Med J* 1980; 280: 671-67
107. Illingworth PJ, Reddi K, Wickings EJ, Baird DT. The course of inhibin secretion during human menstrual cycle. *J clin Endocrinol Metabol* 1991; 73: 667-73.
108. Illingwoth PJ, groome NP, Duncan WC, Grant V, Tovanabutra S, Baird DT, et al. Measurement of circulating inhibin forms.
109. Jackson M, Dudley DJ. Endocrine assays to predict preterm delivery. *Clin Perinatol* 1998; 25: 837-857.

110. Jaffa A, Yaron Y, Har-Toov, Amster R, Legum C, Lessing JB. Doppler velocimetry of the umbilical artery as a predictor of outcome pregnancies characterized by elevated maternal serum and normal amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 85-8.
111. Jeffrey S Drungan, Lee P Shulman, Owen P Phillips, Joe Leigh Simpson, Norman L Meyer, et al. Positive serum screening for fetal Down syndrome does not predict adverse outcome in absence of fetal aneuploidy. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 55-8.
112. Johnson AM. 1985. Racial differences in maternal serum alpha fetoprotein screening. In *Alpha-fetoprotein and Congenital Disorders, Proceeding of the Fourteenth Annual New York State Health Department Birth Defect Symposium*, Mizejewski GJ, Porter IH. London: Academic Press; 183-196.
113. Johnson MR, Riddle AF, Grudzinkas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. *Hum Reprod* 1993; 8: 1942-1947.
114. Johnson MR, Riddle AF, Grudzinkas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth of weight. *Hum Reprod* 1993; 8: 1942-1947.
115. Joseph Aquilina, Adrian Barnett, Olaleye Thompson, and Kevin Harrington. Second trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 131-6.
116. Katharine D. Wenstom, MD, John Owen, Larry R. Boots, PhD, and Mary B. DuBard, MA. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-41.
117. Katz UL, Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal serum AFP. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 719-26.

118. Katz UL, Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 719-726.
119. Katz UL, Chester NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal serum AFP. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1990; 45: 719-726.
120. Kevin Spencer, Charas Y. T; Ong, Adolfo W. J. Liao and Kypros H. Nicolaides. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenatal Diagnosis* 2000, 20: 491-494.15
121. Kevin Spencer. Second trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000; 20: 652-656.
122. Khong, T.Y., Sawyer, I.H. 1991. The human placental bed in health and disease, *Reprod. Fertil. Dev.*, 3, 373-377.
123. Kim SY, Kim SK, Lee JS, Kim Ik, Lee K. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome. *Yonsei Med J* 2000; 41: 226-9.
124. Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein: a problem with a test kit. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314-316.
125. Knowles, S., Flett, P. 1994. Multiple marker screen positivity in the presence of hydrops fetalis, *Prenat. Diagn.*, 14, 403-405.
126. Konchak, PS, Berstein, IM, Capeless, EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels, *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 1115-1119.
127. Koraljka Duric, Snjezana Skrablin, Josko Lesin, Drzislav Kalafatic, et al. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Euro J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2003; 110: 12-15.

128. Kowalczyk Td, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 396-400.
129. Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening: free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 612-616.
130. Kristin Craig, Michael G. Pinette, Jacquelyn Blackstone, Renee Chard, and Angelina Cartin. Highly abnormal maternal inhibin and BHCG levels along with severe HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome at 17 weeks' gestation with triploidy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 737-9.
131. Kulch P, Heener S, Matsumoto M, Crandall BF. 1993. Racial differences in maternal serum human chorionic gonadotrophin and unconjugated oestriol levels. *Prenat Diagn* 13: 191-195.
132. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblast is pregnancy-associated protein A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3149-3153.
133. Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L, Van Dorsten JP, Loadholt CB. Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become pre-eclamptic. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1050-2.
134. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE, Luthy DA. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1852-1857.
135. Lockwood CJ, Peters JH. Increased plasma levels of ED1+ cellular fibronectine precede the clinical signs of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 358-62.
136. Lockwood, C.J., Romero, R., Feinberg, R.F., et al. 1998. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161, 369-373.

137. Loraine JA, Matthew GD. Chorionic gonadotrophin in toxæmias of pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Empire* 1950; 57: 542-51.
138. MacDonald ML, Wagner RM, Soltnick RN. Sensitivity and soecificity of screening for Down syndrome with alpha-fetoprotein, HCG, unconjugated estriol, and maternal âge. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 63-68.
139. Macintosh MC, Brambati B, Chard T, Grudzinkas JG. Predicting fetal anomalies in the first trimester using pregnancy associated plasma protein-A: a comparison of statistical methods. *Methods Inf Med* 1993; 32: 175-179.
140. Macintosh MCM, Iles R, Teisner B, Sharma K, et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A, markers for fetal Dow syndrome at 8-14 SA weeks. *Prenat Diagn* 1994; 14: 203-208.
141. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1248-1253.
142. Magann, EF, Martin, JN. The laboratory evaluation of hypertensive gravidas. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 138-146.
143. Maher, JE, Davis, RO, Goldenberg, RL, Boots, LR, DuBard, MD. Unexplained elevation in maternal serum alpha-fetoprotein and subsequent fetal loss. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 138-41.
144. Martin AO, Liu K. Implications of low maternal serum AFP levels. *Prenat. Diagn.* (in press).
145. McCluggâge WG, Ashe P, McBride H, Maxwell P, Sloan JM. Localization of the cellular expression of inhibin in trophoblastic tissue. *Histopathology* 1998; 32: 252-6.
146. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *New Engl J Med* 1985; 312: 82-90.
147. McParland P, Pearce JM, Chamberlain GVP. Doppler ultra sound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990; 335: 1552-5.
148. Merkatz JR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and

- fetal chromosome abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 148:886.
149. Mersol-barg MS, Miller KF, Choi CM, Lee AC, Kim HM. Inhibin suppresses human chorionic gonadotropin secretion in term, but not in first trimester, placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1294-1298.
  150. Messague J. The transforming growth factorbeta family. *Ann Rev Cell Biol* 1990; 6: 597-641.
  151. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:291-297.
  152. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, Jick H, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 291-7.
  153. Mizejewski G.I., 2001. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp. Biol. Med.* 226: 377-408.
  154. Morssink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein in the second trimester: Relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenat. Diag.* 1995; 15: 1041-6.
  155. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, et al. Maternal serum levels of free beta-HCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998; 18: 147-152.
  156. Muller F, Boue A. 1990. A single chorionic gonadotrophin assay for maternal serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diag* 10: 389-398.
  157. Muller F, Forestier, Dingeron B, for ABA Group. 2000a. Second-trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a countrywide study of 854 902 patients. *Prenat. Diagn.* 22: 605-608.

158. Muller F, Sault C, Lemay C, Roussel-Mizon N, Forestier F, Frendo JL. 2002b. Second-trimester two-step trisomy 18 screening using maternal serum markers. *Prenat. Diag.* 22: 605-608.
159. Muller F, Savey L, Le Fibler F, Bussieres L, Nyadizimba G, Colau JC, Giraudet P. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 37-40.
160. Muller, F, Aegerter, P, Boue, A. Prospective maternal serum human chorionic gonadotropin screening for the risk of fetal chromosome anomalies and subsequent fetal or neonatal deaths. *Prenat Diag*, 1993; 13: 29-43.
161. Muttukrishna S, George L, Fowler PA, Groome NP, Knight PG. Measurement of serum concentrations of inhibin-A (alpha<sub>2</sub> dimer) during human pregnancy. *Clin Endocrinol* 1995; 2: 391-7.
162. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin-A and inhibin-A as a possible endocrine marker for pre-eclampsia. *Lancet* 1997; 349: 1285-8.
163. Natasa Tul, Stanko Pusenjak, Josko Osredkar, Kevin Spencer and Ziva Novak-Antolic. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-BHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diag* 2003; 23: 990-996.
164. National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1691-712.
165. Nelson LH, Bensen J, Burton BK. Outcome in patients with unusually high maternal alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 572-6.
166. Nelson, LH, Bensen, BK. Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 572-576.
167. Novy MJ, McGregor JA, Iam JD. New perspectives on the prevention of extreme prematurity. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 790-808.
168. O' Brien JE, Dvorin E, Drugan A, Johnson MP, Yaron Y, Evans MI. 1997. Ethnic and racial specific variation in multiple

- marker biochemical screening: HCG and uE3 also require separate databases. *Obstet Gynecol* 89: 355-358.
169. Obiekwe, B.C., Chard, T; 1980. Human chorionic gonadotropin levels in maternal blood in late pregnancy: relation to birthweight, sex and condition of the infant at birth, *BR. J. Obstet. Gynaecol*, 89, 543-546.
  170. Ochshorn Y, Kupferminc MJ, Wolman I, Orr-Urtreger A, Jaffa AJ, Yaron Y. First trimester PAPP-A in the detection of non-Down syndrome aneuploidy. *Prenat Diagn* 2001; 21: 547-549.
  171. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as a predictor of pregnancy complications. *Br J Obstet gynecol* 2000; 107: 1265-1270.
  172. Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy JE, Haddow JE, Donhowe JM. 1997. Maternal serum screening for Down's syndrome in the United States: a 1995 survey. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 176: 1046-1051.
  173. Palomaki GE, Williams J, Haddow JE. Combining maternal serum alpha-fetoprotein measurements and age to screen for Down syndrome in pregnant women under age 35. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 575-81.
  174. Pattison, N.S., Chamley, L.W., McKay, E.J. et al. 1993. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 100, 909-913.
  175. Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet gynecol Scand* 1995; 74: 505-508.
  176. Pergament E, Stein AK, Fiddler M, Cho NH, Kupferminc MJ. Adverse pregnancy outcome after a false positive screen for Down syndrome using multiple markers. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 255-258.
  177. Perkes EA, Baim RS, Goodman KJ, Macri Jn. Second trimester placental changes associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 935-8.

178. Perkes EA, Baim RS, Goodman KJ, Macri JN. Second-trimester placental changes associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 44: 935-8.
179. Peter A benn. Preliminary evidence for associations between second-trimester human chorionic gonadotropin and unconjugated oestiol levels with pregnancy outcome in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1998; 18: 319-324.
180. Peter A. Benn, Donna Horne, Susan Briganti, John F Rodis, and Jonathan M Clive. Elevated second trimester maternal serum HCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 217-22.
181. Pijnenborg, R, Bland, JM, Robertson, WB, Brosens, I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy, *Placenta*. 1983; 4: 397-414.
182. Predersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 505-508.250
183. Pretaglia F, Sawchenko P, Lim AT, Rivier, Vale W. Localisation, secretion, and action of inhibin in human placenta. *Science* 1987; 237: 187-9.
184. Pretaglia F. Inhibin, activin, and follistatin in the human placenta: a new family of regulatory proteins. *Placenta* 1997; 18: 3-8.
185. Pretraglia F, de Vita D, Gallinelli A et al. Abnormal concentration of maternal serum activin-A in gestational diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 558-561.
186. Purdie DW, Young JL, Guthrie KA, Picton CE. Fetal growth achievement and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 433-6.
187. Qu J, Thomas k. Inhibin and activin production in human placenta. *Endoc Rev* 1995; 16: 485-507.
188. Qu J, Thomas K. Inhibin and activin production in the human placenta. *Endoc Rev* 1995; 16: 485-507.
189. R.E. Lieppman, M.A. Williams, Cheng, R. Resta, R. Zingheim, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1852-7.

190. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Pre-eclampsia; an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200-4. [102](#)
191. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Maternal uterine vascular lesion in the hypertensive complications of pregnancy. In: Lindheimer M, Katz A, Zuspan FP, editors. *Hypertension in pregnancy*. New York: John Wiley, 1976: 115-28.
192. Robinson L, Grau P, Crandall BF. Pregnancy outcomes after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 17-20.
193. Salafia CM, Silberman C, Herrera NE, Mahomey MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum AFP concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1064-6.
194. Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahomey JH. Placenta pathology at term associated with elevated mid-trimester maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1064-6.
195. Saller DN Jr, Canick JA, Schwartz S, Blitzer MG. Multiple marker screening in pregnancies with hydropic and nonhydropic Turner syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1021-4.
196. Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Hypothesis: inhibition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of pre-eclampsia . *Lancet* 1990; 336: 1030-2.
197. Schmidt D, Shaffer L, McCaskill C, Rose E, Greenberg F. Very low maternal serum chorionic gonadotropin levels in association with fetal triploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 170: 77-80.
198. Scottish Stillbirth and Infant Death Report (1995). 23.
199. Sebire NJ, Roberts L, Noble P, Wallace E, Nicolaides KH. Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 795-797.
200. Seppälä, M., and Ruoslahti, E., 1972. Alpha-fetoprotein in abortion. *Br. Med. J.*, 4, 769-771.
201. Seppälä, M., Bagshawe, K. D., and Ruoslahti, E. 1972. Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein: a contribution to

- diagnosis of choriocarcinome and hydatiforme mole. *Int. J. Cancer*, 10, 478-481.
202. Sher C, Shohat M. 1997. Congenital deficiency of AFP and Down's syndrome screening. *Prenat. Diag.* 17: 884-885.
203. Shulman LP. Perspectives on counselling in maternal serum alpha-fetoprotein screening. In: Elias S, Simpson JL, eds. *Maternal serum screening for fetal genetic disorders*. New York: Churchill Livingstone, 1992: 121-131.
204. Siiteri PK, MacDonald PC. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 26: 751-61. [185](#)
205. Silver, R. M., Draper, M.L., Byrne, J.L., et al. 1994. Unexplained elevation maternal serum alpha-fetoprotein in women with antiphospholipid antibodies: a harbinger of fetal death, *Obstet. Gynecol.*, 83, 150-155.
206. [Simpson JL, Baum LD, Depp R, Elias S, Somes G, Marder R. Low maternal serum alpha-fetoprotein and perinatal outcome. \*Am. J. Obstet. Gynecol.\* 1987; 156: 852-62.](#)
207. Simpson JL, Baun LD, Depp R, Elias S, Somes G, Marder R. 1987. Low maternal serum alpha-fetoprotein and perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gyencol.* 156: 852-859.
208. Simpson JL, Elias S, Morgan CD, Schulman L, Umstot E, Anderson NR. 1990. Second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin and unconjugated oestriol levels in blacks and whites. *Lancet* i: 1459-1460.
209. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1762-1767.
210. Smith GV, Smith OW. Excessive anterior-pituitary like hormone and variations in oestrin in toxemias of late pregnancy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1933; 30: 918-919.
211. Sorensen, T.K., Williams, M.A., Zingheim, et al. 1993. Elevated second-trimester human chorionic gonadotrophin and subsequent pregnancy-induced hypertension, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 169, 834-838.

212. Sorensen, TK, Williams MA, Zingheim, RW, Clement, SJ, Hickok, DE. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension, *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169: 834-838.
213. Spencer K, C. Y. T. Ong, A. W. J. Nicolaides. The influence of parity and gravidity on first trimester markers of chromosomal abnormality. 2000; 20: 792-794.
214. Spencer K, Harding CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. 2000. OSCAR- One stop clinic for assessment of risk for fetal abnormalities: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gyneacol* 107. (Submitted).
215. Spencer K, Liao AW, Ong CYT, Geerts L, Nicolaides KH. Maternal serum levels of dimeric inhibin A in pregnancies affected by trisomy 21 in the first trimester. *Prenat Diagn* 2001; 21: 441-444.
216. Spencer K, Liao AWJ, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. 2000c. Screening for triploidy by nuchal translucence and maternal serum free BHCG and PAPP-A at 10-14weeks of gestation. *Prenat Diagn* 20: 495-499.
217. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta HCG as first trimester maker for fetal trisomy. *Lancet* 1992; 339: 1480.
218. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicholaides KH. 2000a. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free BHCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diag* 20: 411-416.
219. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH.1999. A rapid screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free-BHCG and PAPP-A. *Ultrasound obstet gynecol* 13: 231-237.
220. Spencer K. 1995. The influence of gravidity on Down's syndrome screening with free BHCG , *Prenat Diagn*, 15, 87-89.
221. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta HCG: a seven year review. *Br. J. Obstet. Gynecol* 2000; 88: 635-639.

222. Spencer K. The influence of smoking on maternal serum PAPP-A and free BHCG levels in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diag* 1999; 19: 1065-1066.
223. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GVP. Early Doppler ultrasound in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990; 335: 1548-51.
224. Stein SM, Watt MS, Scrimgeour JB. Very low maternal plasma alpha-fetoprotein concentration. An indication for follow-up. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1981; 88: 635-9.
225. Stein SM, Watt MS, Scrimgeour JB. Very low maternal serum alpha-fetoprotein concentration: An indication for follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:635-9.
226. Stewart MO, Whittaker PG, Persson B, et al. A longitudinal study of circulating progesterone, oestradiol, HCG and HPL during pregnancy in type 1 diabetic mothers. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989; 96: 415-23.
227. T'Sang T Hsieh, Tai H Hung, Jenn J Hsu, Wen Y SHAU? Ching W Su, and Fon J Hsieh. Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an Asian population. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 937-40.
228. Taita Stojilkovic Mikic, Pam Johnson. Second trimester maternal serum B human chorionic gonadotropin and pregnancy outcome. *British J of Obstet and Gynecol* 1999; 106: 598-600.
229. Tanaka, M, Natori, M, Kohno, H, Ishimoto, H, Kobayashi, T, Nozawa, S. Fetal growth in patients with elevated maternal serum HCG levels, 1993; 81: 341-343.
230. Tanya K, Sorensen, MD, Michelle A, Williams, SD, Rosalee W, Zingheim, RN, MN, Susan J et al. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 834-8.
231. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicholaides KH. 1999. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta HCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 19: 1035-1042.
232. Uzan S, Beaufile M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low dose aspirin: findings of the Eprea trial. *Lancet* 1991; 337: 1427-31.

233. Van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF action. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 129-135.
234. Van Lith JMM. First trimester screening for Down syndrome (Dissertation, University of Groningen, The Netherlands), Amsterdam: Rodopi. 1994.
235. Wald N, Cuckle HS, Densen JW, Stone RB. Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with insulin-dependent diabetes: implications for screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 51-53.
236. Wald NJ, Cuckle H, Stirrat GM, Bennett MJ, Turnbull AC. Maternal serum alpha-fetoprotein and low birthweight. *Lancet* 1977; 2: 268-70. [112](#)
237. Wald NJ, Cuckle H, Boreham J, Stirrat GM, Turnbull AC. Maternal serum alpha-fetoprotein and diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 101-105.
238. Wald NJ, Cuckle H, Brock DJH, Petro R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy: report of UK collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. *Lancet* 1977; 1: 323-332.
239. Wald NJ, Cuckle HS. 1987. Recent advances in screening for neural tube defects and Down's syndrome. In *Fetal Diagnosis of Genetic Defects, Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, Rodeck CH(ed). Vol.1 no3, London: Bailliere Tindall; 649-679.
240. Wald NJ, Densen JW, Georges L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn* 1996; 16: 143-5.
241. Wald NJ, Georges L, Smith D, Densen JW, Petterson K. On behalf of the International Prenatal Screening Research group. Serum screening for Down syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*; 196: 103: 407-412.

242. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's Syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 821-829.
243. Wald NJ., Kennard A., Hackshaw A., McGuire A. 1997. Antenatal screening for Down's syndrome. *J. Med. Screen.* 4: 181-246.
244. Wallace EM, Healy DL. Inhibins and activins: roles in clinical practice. *Br J Obstet Gynecol* 1996, 103: 945-956.
245. Wallace EM, Riley SC, Crossley JA, et al. Dimeric inhibins in amniotic fluid and maternal and fetal serum in human pregnancy. *J Clin Endocrinol metab* 1997; 82: 218-222.
246. Wallace M, Crossley A, Ritoe C, Groome P, Aitken A. Maternal serum inhibin-A in pregnancy complicated by insulin dependent diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 946-948.
247. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Feuchtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, pre-eclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 816-822.
248. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Golbus MS, Hook EB. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. *N Engl J Med* 1991; 325: 6-10.
249. Waller, K. D., Lustig, L.S., Smith, A. H., Hook, E. B. Alpha-fetoprotein: a biomarker for pregnancy outcome. *Epidemiology* 1993; 4: 471-476.
250. Walter, B.N.J., Lao, T., Smith, V., De Swiet, M. 1985. Alpha-fetoprotein elevation and proteinuric pre-eclampsia, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 92, 341-344.
251. Walter, BNJ, Lao, T, Smith, V, De Swiet, M. Alpha-fetoprotein elevation and proteinuric pre-eclampsia, *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 341-344.
252. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. 1999. Second trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and outcome of pregnancy. *N. Engl. Med.* 341: 2033-2038.

253. Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. 1996. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 16: 691-698.
254. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-41.
255. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, Du Bard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-1041.
256. Wenstrom, KD, Sipes, SL, Williamson, RA, Grant, SS, Trakwick, DC, Estle, LC. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1529-1533.
257. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy associated protein A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 67-69.
258. Westergaard JG, Teisner B, Hau J, Grudzinskas JG. Placental protein measurements in complicated pregnancies. III. Premature labour. *Br J Obstet Gynecol* 1984b; 91, 1230-1233.
259. Westergaard JG, Teisner B, Hau J, Grudzinskas JG. Placental protein measurements in complicated pregnancies. I. Intrauterine growth retardation, *Br J Obstet Gynecol* 1984a; 91, 1216-1223.
260. Williams, MA, Hockok, DE, Zingheim, RW, Luthy, DA, Kimelman, J, Nyberg, DA, Mahony, BS. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 167: 1032-1037.
261. Witters I, Legius E, Devriendt K, Moerman P, Van Schoubroeck D, Van Assche A, et al. Pregnancy outcome and long term prognosis in 868 children born after second trimester amniocentesis for maternal serum positive triple test screening and normal prenatal karyotype. *J Med Genet* 2001; 38: 336-8.

262. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urteger A. decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 778-782.[221](#)
263. Yaron Y, Sapir Y, Ochshorn Y, Orr-Urtreger A. Elevated first trimester free beta human chorionic gonadotropin is not associated with adverse pregnancy outcome. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 228.
264. Yaron Yuval, Sigal Heifetz, Yifat Ochshorn, Ofer Lehavi and Avi Orr-Urtreger. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 778-782.
265. Yuval Yaron, Michele Cherry, Ralph L Kramer, Joseph E O'Brien , et al. second trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, BHCG, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 968-74.
266. Zimmermann R, Hucha A, Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Grudzinskas JG. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosome abnormalities. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 1009-1014.

NOM : **GUEYE**

PRENOM : **HENRIETTE**

**Titre de Thèse :**

**EVALUATION DES MARQUEURS SÉRIQUES DE LA TRISOMIE 21  
DANS LES COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES.**

La population Martiniquaise est caractérisée par une forte proportion de faux positifs des marqueurs sériques du dépistage de la trisomie 21, tels que l'hCG et l' $\alpha$ FP vis à vis du diagnostic d'aneuploïdie. Cette population a également comme caractéristique un taux élevé de complications obstétricales vasculaires et de RCIU.

Nous avons mené une étude de cohorte afin de savoir si les taux anormalement élevés de ces deux marqueurs, ainsi que les faux positifs de l'HT21 pouvaient permettre de dépister les femmes à risque de complications vasculaires et d'hypotrophie.

L'étude a trouvé qu'un faux positif de l'HT21 exposait à un risque plus élevé d'hypotrophie, alors qu'un taux d'hCG supérieur à 2,5 MoM accroissait le risque de complications vasculaires.

Ces deux tests présentent toutefois une sensibilité médiocre, les rendant décevants pour une exploitation à plus grande échelle.

**Marqueurs sériques de la trisomie 21 – hCG –  $\alpha$ FP – HT21 -  
Complications vasculaires – Hypotrophie – Population  
Martiniquaise.**