

Complications obstétricales associées aux analytes anormaux des marqueurs sériques maternels

La présente mise à jour technique a été analysée par le comité sur la génétique et examinée et approuvée par le comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

R. Douglas Wilson (président), MD, Philadelphie (PA)

COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOCIÉTÉ DES OBSTÉTRICIENS ET GYNÉCOLOGUES DU CANADA

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Victoria M. Allen, MD, Halifax (N.-É.)

Claire Blight, inf.aut., Halifax (N.-É.)

Jo-Ann Brock, MD Halifax (N.-É.)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Anne Summers, MD, Toronto (Ont.)

R. Douglas Wilson (président), MD, Philadelphie (PA)

Philip Wyatt, MD, Toronto (Ont.)

Tous les membres du comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Résumé

Objectifs : Analyser les issues obstétricales associées aux taux anormalement élevés ou bas d'un ou de plusieurs des analytes des marqueurs sériques maternels les plus fréquemment mesurés dans le cadre du dépistage de l'aneuploïdie. Offrir des repères en vue de faciliter la prise en charge des grossesses présentant des taux anormaux d'un ou de plusieurs marqueurs et évaluer l'utilité de ces marqueurs à titre de test de dépistage.

Mots clés : Prenatal screening, maternal serum markers, obstetrical complications

Options : Les issues périnatales associées aux taux anormaux des analytes des marqueurs sériques maternels sont comparées aux issues des grossesses présentant des taux normaux en ce qui concerne les mêmes analytes ou à celles que l'on constate au sein de la population générale.

Résultats : Des recherches ont été menées dans la *Cochrane Library* et Medline afin d'en tirer les articles, publiés en anglais entre 1966 et février 2007, traitant des marqueurs sériques maternels et des issues périnatales. Parmi les termes de recherche utilisés, on trouvait les suivants : *PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A), AFP (alphafetoprotein), hCG (human chorionic gonadotropin), estriol, unconjugated estriol, inhibin, inhibin-A, maternal serum screen, triple marker screen, quadruple screen, integrated prenatal screen, first trimester screen et combined prenatal screen*. Tous les types d'étude ont été analysés. Les résultats issus d'essais comparatifs randomisés ont été considérés comme étant ceux qui étaient de la plus grande qualité, suivis des résultats issus d'études de cohorte. Les études clés sur lesquelles sont fondées les recommandations font l'objet de références. Les données soutenant chacune des recommandations font l'objet d'un résumé s'accompagnant de commentaires évaluatifs et de références. La qualité des résultats signalés dans le présent document a été décrite au moyen des critères établis dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Valeurs : Les données recueillies ont été analysées par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Avantages, désavantages et coûts : Nous nous attendons à ce que la présente directive clinique nous permette de faciliter la détection précoce d'issues de grossesse indésirables potentielles lorsque les risques sont identifiés au moment du dépistage sérique maternel. Cela contribuera à l'amélioration de la stratification du risque et nous offrira des options pour la prise en charge de la grossesse en vue de minimiser les effets des complications de la grossesse. Les désavantages potentiels résultant d'une telle pratique sont associés aux résultats dits « faux positifs » (c.-à-d. les grossesses non compliquées considérées comme étant exposées à des risques accrus de connaître des issues périnatales indésirables), au stress potentiel associé à la constatation de tels résultats et aux explorations menées à des fins de surveillance dans une telle situation. Nous ne disposons d'aucune analyse coût-avantage évaluant les coûts et les économies associées à la présente directive clinique.

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Déclarations sommaires

1. Un taux inexplicable d'un analyte de marqueur sérique maternel est défini comme étant un taux considéré anormal à la suite de la confirmation de l'âge gestationnel par échographie, ainsi qu'à la suite de l'exclusion des causes maternelles, fœtales ou placentaires pouvant l'expliquer. (III)
2. Les taux anormalement élevés de marqueurs sériques sont associés à des issues de grossesse indésirables dans le cadre des grossesses gémellaires, à la suite de la neutralisation de l'effet du nombre de fœtus. Les diminutions spontanées ou planifiées du nombre de fœtus peuvent entraîner des hausses anormales des taux de marqueurs sériques. (II-2)

Recommandations

1. Au cours du premier trimestre, un taux inexplicablement faible de PAPP-A (< 0,4 MoM) et/ou un faible taux de hCG (< 0,5 MoM) sont associés à une fréquence accrue d'issues obstétricales indésirables et, à l'heure actuelle, aucun protocole de traitement particulier n'est disponible. (II-2A) Au cours du deuxième trimestre, une hausse inexplicable des taux sériques maternels d'AFP (> 2,5 MoM), de hCG (> 3,0 MoM) et/ou d'inhibine-A ($\geq 2,0$ MoM) ou une baisse des taux sériques maternels d'AFP (< 0,25 MoM) et/ou d'estriol non conjugué (< 0,5 MoM) sont associées à une fréquence accrue d'issues obstétricales indésirables et, à l'heure actuelle, aucun protocole de traitement particulier n'est disponible. (II-2A)
2. Les femmes enceintes qui présentent un taux inexplicablement élevé de PAPP-A ou de hCG au cours du premier trimestre et un taux inexplicablement faible de hCG ou d'inhibine-A, ainsi qu'un taux inexplicablement élevé d'estriol non conjugué, au cours du deuxième trimestre devraient bénéficier de soins prénatals normaux, puisqu'un tel tableau d'analytes n'est pas associé à des issues périnatales indésirables. (II-2A)
3. La présence combinée d'un placenta prævia au cours du deuxième ou du troisième trimestre et d'un taux sérique maternel inexplicablement élevé d'AFP devrait éveiller les soupçons quant à la présence d'un placenta accreta, increta ou percreta. (II-2B) Une évaluation (échographie, IRM) de l'interface placenta-utérus devrait être menée. Une implantation anormale devrait être fortement soupçonnée; la planification du milieu et de la technique d'accouchement devrait donc être établie en conséquence. (III-C)
4. Une consultation prénatale auprès du service de génétique médicale est recommandée en présence de faibles taux d'estriol non conjugué (< 0,3 MoM), puisqu'il est possible qu'une telle tendance en ce qui concerne cet analyte soit associée à des pathologies génétiques. (II-2B)
5. Le protocole de prise en charge clinique pour l'identification des issues obstétricales indésirables potentielles devrait être guidé par une ou plusieurs valeurs anormales d'analyte de marqueur sérique maternel, plutôt que par les résultats de dépistage faux positifs en ce qui concerne la trisomie 21 et/ou la trisomie 18. (II-2B)
6. Les femmes enceintes qui subissent une dialyse rénale ou qui ont subi une transplantation rénale devraient se voir offrir un dépistage sérique maternel; cependant, l'interprétation des résultats de ce dernier s'avère difficile puisque le taux sérique de hCG n'est alors pas fiable. (II-2A)
7. La présence d'un Doppler de l'artère utérine maternelle anormale, en association avec un taux sérique maternel élevé d'AFP, de hCG ou d'inhibine-A ou un taux sérique maternel moindre de PAPP-A, permet d'identifier un groupe de femmes courrant des risques accrus de RCIU et d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie. Les mesures Doppler de l'artère utérine peuvent être utilisées pour l'évaluation du taux anormal expliqué de l'un ou l'autre de ces marqueurs. (II-2B)
8. La tenue d'autres recherches est recommandée en vue d'identifier le meilleur protocole de surveillance et de prise en charge de la grossesse chez les femmes identifiées comme étant exposées à des risques accrus de connaître des issues de grossesse indésirables, en fonction du caractère anormal du taux sérique maternel d'un analyte de dépistage. (III-A)
9. En l'absence de données soutenant le recours à un protocole de surveillance particulier, un obstétricien devrait être consulté afin d'établir un plan de surveillance fœtale tenant compte des risques obstétricaux accrus (maternels et fœtaux) identifiés. Ce plan peut comprendre une amélioration de la sensibilisation de la patiente quant aux symptômes des complications les plus courantes, une hausse de la fréquence des consultations prénatals, un approfondissement des examens échographiques (croissance fœtale, niveaux de liquide amniotique) et de la surveillance fœtale (profil biophysique, Doppler artériel et veineux), ainsi qu'une évaluation de la longueur cervicale. (III-A)
10. Des données limitées semblent indiquer que, chez les femmes présentant un taux élevé de hCG au cours du deuxième trimestre et/ou un Doppler de l'artère utérine anormal (à 22–24 semaines), l'administration d'aspirine à faible dose (60–81 mg par jour) est associée à un poids de naissance accru et à une incidence moindre de l'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie. Ce traitement peut être mis en œuvre chez les femmes qui sont exposées à ce risque. (II-2B)
11. La tenue d'autres études est recommandée afin d'évaluer les avantages de l'aspirine à faible dose, de l'héparine de faible poids moléculaire ou d'autres options thérapeutiques en ce qui concerne les grossesses considérées comme courant un risque accru, en fonction d'un analyte de dépistage sérique maternel anormal. (III-A)
12. Le dépistage au moyen de multiples marqueurs sériques maternels ne devrait pas être utilisé, à l'heure actuelle, à titre de méthode de dépistage en population générale des issues de grossesse indésirables (telles que la prééclampsie, le décollement placentaire et la mortinaissance), sauf dans le cadre d'un protocole de recherche établi, et ce, parce que sa sensibilité est faible, ses taux de faux positif sont élevés et aucun protocole de prise en charge n'a pu permettre de façon démontrable une amélioration manifeste des issues. (II-2D)

Lorsque le dépistage sérique maternel est mené en fonction de l'indication clinique habituelle (aneuploïdie fœtale et/ou anomalie du tube neural), les résultats anormaux quant aux analytes peuvent être utilisés pour l'identification des grossesses exposées au risque et pour diriger leur prise en charge clinique. (II-2B) La tenue d'autres études est recommandée afin de déterminer la méthode de dépistage optimale en ce qui concerne les mauvaises issues maternelles et/ou périnatales. (III-A)

ABRÉVIATIONS

AFP	Alphafœtoprotéine
AMEDS	Anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure
DFIU	Décès fœtal intra-utérin
hCG	Gonadotrophine chorionique
IC	Intervalle de confiance
MoM	Multiples de la médiane
PAPP-A	Protéine plasmatique placentaire A
RC	Rapport de cotes
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RR	Risque relatif
uE ₃	Estriol non conjugué

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs¹⁶².

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif¹⁶².

INTRODUCTION

Le dépistage sérique au cours des premier et deuxième trimestres a été utilisé pendant de nombreuses années au Canada à titre de méthode permettant d'identifier les fœtus courant des risques accrus de présenter des anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure et des anomalies chromosomiques (particulièrement les trisomies 21 et 18). L'utilisation du dépistage sérique maternel de l'aneuploïdie est décrite dans la directive clinique « Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale » publiée dans le JOGC en février 2007¹. Au fil des ans, une variété d'autres issues de grossesse ont été associées aux valeurs anormales des différents analytes utilisés dans le cadre de ces tests de dépistage. La présente directive clinique a pour objectif de fournir un résumé des risques obstétricaux associés à des valeurs ne se situant pas dans la plage normale (reportez-vous aux définitions ci-dessous) en ce qui concerne les cinq marqueurs sériques maternels couramment mesurés au cours des premier et deuxième trimestres : alphafœtoprotéine, gonadotrophine chorionique, estriol non conjugué, inhibine-A et protéine plasmatique placentaire A. Le Tableau 2 indique le moment où l'on procède habituellement à la mesure de ces analytes. La présente directive clinique offre des conseils pour l'évaluation et la prise en charge de ces variations de dépistage. Le Tableau 3 offre un résumé

des taux associés à de mauvaises issues obstétricales au cours du deuxième trimestre.

ALPHAFŒTOPROTÉINE SÉRIQUE MATERNELLE

Taux sérique maternel élevé d'AFP

La hausse inexplicée du taux sérique maternel d'AFP a habituellement été définie comme équivalant à AFP > 2,5 MoM en l'absence d'anomalies chromosomiques fœtales, d'anomalies structurales fœtales (p. ex. anomalie de la moelle épinière par défaut de soudure, anomalie de la paroi abdominale), d'anomalies placentaires (comme le chorio-angiome), d'une grossesse multiple, d'un décès fœtal ou de pathologies maternelles (telles qu'une tumeur ovarienne ou un chorio-carcinome)².

Bien que la cause exacte d'une hausse inexplicée n'ait pas encore été entièrement élucidée, certaines études de pathologie placentaire laissent entendre qu'une telle hausse est associée à une infection des villosités choriales et à la présence de lésions vasculaires placentaires³. Ces lésions permettent la fuite des AFP vers la circulation maternelle (les AFP passent alors de la circulation fœtale, où leur concentration est élevée, à la circulation maternelle, où leur concentration est faible), ce qui entraîne une hausse du taux sérique maternel d'AFP. Cette hausse a également été associée à une fréquence accrue de malformation utérine maternelle⁴, ce qui est peut-être lié à une placentation anormale.

Tableau 2 Moment où l'on procède habituellement à la mesure de différents analytes

Premier trimestre (10–14 semaines)	Deuxième trimestre (15–21 semaines)
PAPP-A	AFP
hCG	Estriol
	hCG
	Inhibine

Tableau 3 Résumé des taux d'analytes associés à de mauvaises issues obstétricales après 24 semaines

	↓	↑
PAPP-A	Oui	Non
hCG	Oui au T1	Oui au T2
AFP	Oui	Oui
Estriol	Oui	Non
Inhibine	Non	Oui

Complications obstétricales

Le Tableau 4 offre un résumé des complications associées à une hausse inexplicquée du taux sérique maternel d'AFP qui ont été décrites. Cette relation est également présente au sein de groupes exposés à des risques élevés, tels que les femmes présentant des thrombophilies^{5,6}, ainsi qu'en présence de cas d'intestin écho-gène fœtal⁷. La valeur sérique maternelle moyenne de l'AFP chez les femmes qui en viennent à présenter une hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie et de caractéristiques indésirables avant la 32^e semaine de gestation est plus élevée que chez celles qui en présentent une après la 32^e semaine de gestation⁸. Les taux sériques maternels accrus d'AFP semblent être corrélés à une incidence accrue d'issues de grossesse indésirables^{9–12}, de 19 % à 2,5–2,9 MoM à 70 % à $\geq 5,0$ MoM¹¹. Une hausse du taux d'AFP dans le liquide amniotique, associée à un taux sérique maternel d'AFP inexplicablement élevé, se traduit en un risque accru d'accouchement préterme iatrogène ou spontané (60 %, RR 4,0; IC à 95 %, 2,8–5,7)¹³. Une association entre un taux sérique maternel d'AFP $> 2,0$ ou 2,5 MoM et une fréquence accrue de placenta prævia persistant et d'implantation placentaire anormale a été décrite dans le cadre d'exposés de cas et d'études cas-témoins et de cohorte^{14–20}.

Faible taux sérique maternel d'AFP

Un faible taux sérique maternel d'AFP, défini comme une valeur sérique maternelle d'AFP $< 0,25$ MoM, a été associé à l'avortement spontané^{21,22}, à l'accouchement préterme²², à

la mortinaissance^{22,23}, à la mortalité infantile²² et à une macrosomie accrue^{24,25}.

TAUX SÉRIQUE MATERNEL DE GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

Taux élevé de hCG

Une hausse inexplicquée du taux de hCG au cours du deuxième trimestre a été définie en fonction de seuils variant de $> 2,0$ MoM à $> 4,0$ MoM en l'absence d'anomalies chromosomiques fœtales, d'anomalies placentaires (p. ex. grossesse molaire), d'une grossesse multiple ou de décès fœtal. Bien que la cause exacte d'une hausse inexplicquée n'ait pas encore été entièrement élucidée, on constate que les cytotrophoblastes hypoxiques connaissent une prolifération accrue et donnent lieu à une hausse de la production de hCG^{26,27}. Des exposés de cas ont associé la présence d'un taux élevé de hCG à celle d'une chorio-angiose du placenta (une prolifération capillaire anormale ayant été associée à l'hypoxie *in utero*)²⁸. La coexistence d'un taux inexplicablement élevé de hCG et d'un mosaïcisme placentaire confiné a été décrite²⁹. Les placentas des grossesses présentant un taux élevé de hCG étaient plus susceptibles d'être de taille importante par rapport à l'âge gestationnel et de contenir des cellules plasmiques déciduales et des hématomes rétroplacentaires³⁰.

Complications obstétricales

Le Tableau 5 résume les complications associées à la hausse isolée et inexplicquée du taux de hCG au cours du deuxième trimestre. Il semble y avoir un certain degré de corrélation entre la hausse des taux de hCG et la hausse de la fréquence de complications périnatales telles que le RCIU^{31–34}, l'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie avec ou sans caractéristiques indésirables^{33,35–37}, le travail ou l'accouchement préterme^{26,32} et la mortinaissance³⁷. Cette relation semble également s'appliquer à une population courant des risques élevés d'hypertension gestationnelle en fonction de leurs antécédents³⁸.

Au cours du premier trimestre, une hausse du taux de hCG n'a pas été associée à une hausse significative de la fréquence des complications de grossesse^{39–42}.

Faible taux de hCG

Le faible taux isolé de hCG est habituellement défini comme étant une valeur $< 0,5$ MoM, dans le contexte des valeurs normales des autres analytes sériques. Un tel taux est considéré « inexplicqué » lorsqu'il est associé à une anatomie fœtale normale dans le cadre d'une grossesse viable présentant un caryotype fœtal normal. Lorsque l'on utilise ces paramètres, les issues de grossesse semblent être

Tableau 4 Complications associées à une hausse inexplicée et isolée du taux sérique maternel d'AFP*

Complication	Fréquence (plage signalée, %)	RC ou RR (plage signalée)
Retard de croissance intra-utérin	10,9–27,1	1,6–4,0
Hémorragie antepartum (toutes les causes)	12,5	–
Décollement	4–5,6	4,8–11
Accouchement préterme	5,8–21,4	1,8–4,8
Décès fœtal > 24 semaines	3,2–7,2	4,4–9,8
Avortement spontané	4,6	3,6–10,1
Hypertension gestationnelle	5,1	1,6–1,9
Hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie	4,6–13,9	3,8
Mort infantile	–	1,9
Oligohydramnios	1,2–2,0	3,3
Morbidité périnatale (faible indice d'Apgar, asphyxie et admissions à l'unité néonatale des soins intensifs)	13,5	–
Travail préterme spontané	5,6	3,6

*Seules les valeurs significatives sur le plan statistique ont été inscrites à ce tableau.

Références : 9,11,20,22,23,25,51,73,80,81,116,145,146,149–152. Articles sélectionnés lorsque les séries « population » > 5 000 femmes ou que les séries « cas-témoins » > 100 cas.

similaires à celles de la population générale au cours du deuxième trimestre^{43–45}.

Au cours du premier trimestre, les faibles taux de hCG (< 0,4 ou 0,5 MoM) ont été associés à une incidence accrue de poids de naissance se situant en deçà du cinquième ou du dixième percentile (RC, 1,6–1,7; IC à 95 %, 1,1–2,5)^{46,47} et de fausse couche (RC, 11,7; IC à 95 %, 6,9–19,8)⁴⁸. Les taux extrêmement faibles (< 1^{er} percentile ou < 0,25 MoM) ont été associés à une hausse du risque de perte spontanée avant 24 semaines (plage RC corrigée : 3,6–62,0)^{47,48}.

TAUX SÉRIQUE MATERNEL D'ESTRIOL NON CONJUGUÉ

Taux élevé d'uE₃

Le taux élevé d'uE₃ n'a pas été associé à des issues périnatales indésirables.

Faible taux d'uE₃

Le faible taux sérique maternel d'uE₃ est défini, par la plupart des auteurs, comme étant une valeur ≤ 0,5 MoM^{49–51}. Le taux indétectablement faible d'uE₃ est fondé sur les normes de laboratoire et est habituellement constaté dans 0,14 % des prélèvements⁵². Il a été associé à des anomalies chromosomiques fœtales, à des anomalies structurelles fœtales (anencéphalie), au décès fœtal et à une variété de pathologies métaboliques fœtales (p. ex. déficit en sulfatase stéroïdienne [ichthyose liée au chromosome X], hypoplasie/hypocortisolisme surrénalien congénital, syndrome de Smith-Lemli-Opitz et déficit en aromatas

placentaire)^{1,53–64}. Dans la plupart de ces pathologies, le taux d'estriol est signalé comme étant indétectable ou < 0,2 MoM. Le déficit en sulfatase a été associé aux grossesses prolongées et aux difficultés en matière de déclenchement du travail⁵⁴. Le Tableau 6 offre un résumé des complications associées à la présence d'un taux inexplicablement faible d'uE₃. La fréquence de ces issues indésirables est inversement proportionnelle au taux d'uE₃⁶⁵. Deux séries de cas de faible envergure se penchant sur les taux indétectables d'uE₃ ont décrit des issues semblables à celles qui sont constatées en présence de taux normaux, exception faite des grossesses prolongées et des taux accrus de césarienne^{52,54}.

TAUX SÉRIQUE MATERNEL D'INHIBINE-A

L'inhibine-A est un marqueur du deuxième trimestre et est utilisée dans le cadre du dépistage quadruple (quad). Sa valeur connaît une baisse significative en présence du syndrome des antiphospholipides primaire (médiane MoM : 0,60 MoM [IC à 95 %, 0,4–0,9])⁶⁶. Le taux d'inhibine-A a également été décrit comme étant extrêmement élevé dans les cas de grossesse compliquée par une triploïdie et un syndrome HELLP, et à la suite de la perte d'un des jumeaux au cours du premier trimestre⁶⁷.

Taux élevé d'inhibine-A

Des taux accrus d'inhibine-A sont constatés au cours du deuxième trimestre chez les femmes qui, par la suite, en viennent à présenter une hypertension gestationnelle

Tableau 5 Complications associées à une hausse inexplicée et isolée du taux de hCG au cours du deuxième trimestre*

Complication	Fréquence (plage signalée, %)	RC ou RR (plage signalée)
Retard de croissance intra-utérin (< 10 ^e percentile ou < 3 ^e percentile)	5–15,5	1,5–4,7
Accouchement préterme	5,4–11	1,7–2,8
Travail préterme à 28 semaines ou avant	–	2,74 (1,9–4,8)
Accouchement préterme à 32 semaines ou avant	1,5	–
Avortement spontané	1,1–2,5	2,2–4,8
Décès fœtal > 20 semaines	1,2–5,9	2,7–7,08
Hypertension gestationnelle (globale)	4,1–28	1,4–4,1
Hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie	1,8–7,4	1,7–6,9
Insertion vélamenteuse du cordon	3,8	2,6

*Seules les valeurs significatives sur le plan statistique ont été inscrites à ce tableau.

Références : 20, 26, 31, 33, 51, 80, 81, 145, 152–156. Articles sélectionnés lorsque les séries « population » > 5 000 femmes ou que les séries « cas-témoins » > 100 cas.

s'accompagnant de protéinurie⁶⁸. Aucun seuil de pertinence clinique n'a été clairement décrit⁶⁹. Le Tableau 7 résume les issues indésirables associées aux taux élevés d'inhibine-A inexplicés et isolés ($\geq 2,0$ MoM).

Faible taux d'inhibine-A

Aucune issue obstétricale indésirable n'a été décrite en présence de faibles taux d'inhibine-A au cours du deuxième trimestre.

TAUX SÉRIQUE MATERNEL DE PROTÉINE PLASMATIQUE PLACENTAIRE A

La PAPP-A est l'un des deux marqueurs sériques actuellement utilisés aux fins du dépistage mené entre la 10^e et la 14^e semaine de gestation. Elle est produite par le placenta et la caduque. Elle accroît la biodisponibilité du facteur de croissance insulino-mimétique, lequel médie à son tour l'implantation du trophoblaste et module le transport du glucose et des acides aminés dans le placenta.

Taux élevé de PAPP-A

Aucune issue obstétricale indésirable n'a été décrite en présence de taux élevés de PAPP-A au cours du premier trimestre^{46,47}.

Faible taux de PAPP-A

Bien que les premières études cas-témoins n'aient pas signalé que le taux de PAPP-A était associé à quelque différence significative que ce soit en matière d'issues obstétricales⁷⁰, des études de cohorte plus récentes décrivent des issues obstétricales indésirables accrues en présence de taux de PAPP-A se situant en deçà du

cinquième ou du dixième percentile (< 0,4 MoM ou 0,5 MoM). Le Tableau 8 résume les complications associées à un taux de PAPP-A inexplicablement faible. Les faibles taux de PAPP-A sont associés à un RC accru d'issue indésirable⁴⁷.

Déclaration sommaire

1. Un taux inexplicé d'un analyte de marqueur sérique maternel est défini comme étant un taux considéré anormal à la suite de la confirmation de l'âge gestationnel par échographie, ainsi qu'à la suite de l'exclusion des causes maternelles, fœtales ou placentaires pouvant l'expliquer. (III)

Recommandations

1. Au cours du premier trimestre, un taux inexplicé de PAPP-A (< 0,4 MoM) et/ou un faible taux de hCG (< 0,5 MoM) sont associés à une fréquence accrue d'issues obstétricales indésirables et, à l'heure actuelle, aucun protocole de traitement particulier n'est disponible. (II-2A) Au cours du deuxième trimestre, une hausse inexplicée des taux sériques maternels d'AFP (> 2,5 MoM), de hCG (> 3,0 MoM) et/ou d'inhibine-A ($\geq 2,0$ MoM) ou une baisse des taux sériques maternels d'AFP (< 0,25 MoM) et/ou d'estriol non conjugué (< 0,5 MoM) sont associées à une fréquence accrue d'issues obstétricales indésirables et, à l'heure actuelle, aucun protocole de traitement particulier n'est disponible. (II-2A)
2. Les femmes enceintes qui présentent un taux inexplicé élevé de PAPP-A ou de hCG au cours du premier trimestre et un taux inexplicé faible de hCG ou d'inhibine-A, ainsi qu'un taux

Tableau 6 Complications associées à un faible taux inexpliqué et isolé d'uE₃*

Complication	Fréquence (plage signalée, %)	RC ou RR (IC à 95 %)
Retard de croissance intra-utérin (poids de naissance < 10 ^e percentile)	4,6–16	1,79 -2,89
Décès fœtal > 24 semaines	2,1	3,3 (2,2–4,9)
Perte de grossesse	1,8–8,4	3,3 -7,0
Oligohydramnios	14	3,85 (1,53–9,68)

*Seules les valeurs significatives sur le plan statistique ont été inscrites à ce tableau. Références : 49,51,54

Tableau 7 Complications associées à une hausse inexpliquée et isolée du taux d'inhibine A (≥ 2,0 MoM)*

Complication	Fréquence (%)	RC ou RR (IC à 95 %)
Retard de croissance intra-utérin	16,9	1,53 (1,27–1,85)
Accouchement préterme à 32 semaines ou avant	3,1	2,38 (1,44–3,95)
Décès fœtal > 24 semaines	0,9	2,41 (1,04–5,56)
Hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie	6,63	2,39 (1,75–3,26)

*Seules les valeurs significatives sur le plan statistique ont été inscrites à ce tableau. Références : 51

inexplicablement élevé d'estriol non conjugué, au cours du deuxième trimestre devraient bénéficier de soins prénatals normaux, puisqu'un tel tableau d'analytes n'est pas associé à des issues périnatales indésirables. (II-2A)

- La présence combinée d'un placenta prævia au cours du deuxième ou du troisième trimestre et d'un taux sérique maternel inexplicablement élevé d'AFP devrait éveiller les soupçons quant à la présence d'un placenta accreta, increta ou percreta. (II-2B) Une évaluation (échographie, IRM) de l'interface placenta-utérus devrait être menée. Une implantation anormale devrait être fortement soupçonnée; la planification du milieu et de la technique d'accouchement devrait donc être établie en conséquence. (III-C)
- Une consultation prénatale auprès du service de génétique médicale est recommandée en présence de faibles taux d'estriol non conjugué (< 0,3 MoM), puisqu'il est possible qu'une telle tendance en ce qui concerne cet analyte soit associée à des pathologies génétiques. (II-2B)

ÉVALUATION COMBINÉE DE MULTIPLES MARQUEURS

La combinaison de multiples marqueurs anormaux et leur association avec des issues périnatales indésirables ont été étudiées de diverses façons depuis l'arrivée en scène du dépistage multimarqueur. Bien que certains auteurs aient

décrit les données obstétricales associées au statut de dépistage positif en ce qui concerne la trisomie 21, la trisomie 18 et les AMEDS, d'autres se sont penchés sur des combinaisons fondées sur les seuils décrits ci-dessus en matière de hausses ou de baisses isolées et inexpliquées des taux de différents marqueurs.

Dépistage maternel positif en ce qui concerne la trisomie 21

Le modèle de marqueur sérique menant à l'obtention d'un résultat positif au dépistage constitue une variation d'un ou de plusieurs des marqueurs. Par exemple, au cours du deuxième trimestre, un dépistage positif en ce qui concerne la trisomie 21 peut être associé à un taux sérique maternel anormalement faible d'AFP ou d'uE₃ et/ou à un taux sérique maternel anormalement élevé de hCG. Globalement, dans le cadre des études cas-témoins, l'obtention d'un résultat faux positif au dépistage de la trisomie 21 a été associée à un risque accru d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie (3,6–6,9 %, RC 1,3), d'hypotrophie fœtale (5,2 %, RC 1,4) et de perte fœtale spontanée (1,5–1,7 %, RC 1,8)^{71–73}. Cette relation peut ne pas être constatée chez certaines sous-populations, comme chez les femmes hispaniques (pour lesquelles une étude cas-témoins de faible envergure n'a permis de démontrer aucune différence significative en matière d'issues obstétricales)⁷⁴.

Tableau 8 Complications associées à un faible taux inexplicé et isolé de PAPP-A (en deçà du 5^e percentile [0,4 MoM])*

Complication	Fréquence (plage signalée, %)	RC ou RR (IC à 95 %)
Retard de croissance intra-utérin (poids de naissance < 5 ^e percentile)	9,3–13,3	2,8 -3,1
Accouchement préterme	6,9–10,5	2,2–2,4
Décès fœtal > 24 semaines	0,9–2	3,9 -9,2
Hypertension gestationnelle (globale)	–	1,47 (1,20–1,82)
Hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie	6,7–14,1	2,1 (1,6–3,2)
Avortement spontané	11,26	2,5 -13,3

*Seules les valeurs significatives sur le plan statistique ont été inscrites à ce tableau.
Références : 40,46–48,128, 146,157

Dépistage maternel positif en ce qui concerne la trisomie 18

Deux études ont été publiées en ce qui concerne les issues obstétricales des femmes ayant obtenu un résultat de dépistage positif seulement en ce qui concerne la trisomie 18. Une tendance n'étant pas significative sur le plan statistique qui indiquait une fréquence accrue de retard de croissance intra-utérin (4,9 %, par comparaison avec 3,3 %) et d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie (2,9 %, par comparaison avec 1,2 %) a été identifiée⁷⁵. Dans le cadre d'une analyse de plus de 250 000 tests de dépistage trimarqueur menés en Ontario, un risque faux positif de trisomie 18 de 1 sur 1 110 ou plus a été associé à un risque global de perte fœtale de 14 % (2,0 %, lorsque le risque se situait entre 1 sur 491 et 1 sur 1 110; 35,7 %, lorsque le risque se situait entre 1 sur 46 et 1 sur 70; et jusqu'à 70 %, lorsque le risque était de 1 sur 8 ou plus)⁷³.

Positivité double (dépistage maternel positif en ce qui concerne la trisomie 21 et les AMEDS)

Cette situation est habituellement associée à une hausse des taux sériques maternels d'AFP et de hCG au cours du deuxième trimestre, ce qui mène à une double positivité. On la constate dans environ 1 sur 1 000 dépistages menés au cours du deuxième trimestre^{76,77}. La plus importante étude cas-témoins à avoir été menée a révélé une association avec une hausse du risque d'au moins une complication obstétricale (43 %, RC, 6,0; IC à 95 % : 4,3–8,5). Les risques associés à des complications particulières étaient les suivants : DFIU : 4,8 % (RC, 11,8; IC à 95 %, 3,2–52,7); accouchement préterme : 23 % (RC, 5,9; IC à 95 %, 3,8–9,3); hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie : 15,9 % (RC, 6,7; IC à 95 %, 3,8–11,6); RCIU : 12,7 % (RC, 9,7; IC à 95 %, 4,9–19,1); et rupture

prématurée des membranes préterme : 10 % (RC, 1,8; IC à 95 %, 1,01–3,2)⁷⁶. Une association avec un mosaïcisme placentaire confiné en ce qui concerne la trisomie 16 a également été décrite dans jusqu'à 30 % de ces cas⁷⁸.

Positivité double (dépistage maternel positif en ce qui concerne les trisomies 21 et 18)

Au sein d'une population de 32 femmes ayant obtenu un résultat positif au dépistage trimarqueur de la trisomie 21 et de la trisomie 18, 14 femmes comptaient un fœtus présentant une anomalie chromosomique ou structurale, huit femmes ont connu une perte spontanée et cinq femmes ont connu des complications de grossesse telles que le travail préterme et le décollement⁷⁹.

Évaluation fondée sur les valeurs individuelles des marqueurs

Le Tableau 9 résume les issues obstétricales indésirables décrites en association avec la présence de multiples marqueurs sériques maternels anormaux. En général, la tendance quant à leur fréquence ou à leur rapport de cotes connaît une hausse lorsque plus d'un marqueur anormal est identifié^{20,51,80,81}.

Recommandation

- Le protocole de prise en charge clinique pour l'identification des issues obstétricales indésirables potentielles devrait être guidé par une ou plusieurs valeurs anormales d'analyte de marqueur sérique maternel, plutôt que par les résultats de dépistage faux positifs en ce qui concerne la trisomie 21 et/ou la trisomie 18. (II-2B)

Tableau 9 Anomalies du dépistage sérique multiple et issues de grossesse indésirables qui leur sont associées (liste des associations plus fortes que celles qui sont liées à chacun des marqueurs pris seul)

↑MSAFP, ↑MShCG	Hypertension gestationnelle, retard de croissance intra-utérin (< 10 ^e percentile et < 3 ^e percentile), décès fœtal, accouchements prétermes médicalement indiqués et spontanés, grossesse abdominale, anasarque non immunitaire au moment du dépistage, avortement spontané, décollement, débit absent ou inversé en fin de diastole (DAIFD) tel que révélé par Doppler de la AU ^{20,51,80,81,91,152,158,159}
↑MSAFP, ↑MShCG, ↓MSuE ₃	Faible poids de naissance ¹⁶⁰ , hypotrophie fœtale ¹⁵² , avortement spontané ¹⁵² , décès fœtal après 24 semaines ¹⁵²
↑MSAFP, ↑Inhibine A	Accouchement préterme ≤ 32 semaines, retard de croissance intra-utérin, hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie, avortement spontané, décès fœtal ⁵¹
↑MShCG, ↑Inhibine A	Accouchement préterme ≤ 32 semaines, retard de croissance intra-utérin, hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie, décès fœtal ⁵¹
↑MSAFP, ↑MShCG, ↑Inhibine A	Accouchement préterme ≤ 32 semaines, retard de croissance intra-utérin, hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie, avortement spontané, décès fœtal ⁵¹
↑MSAFP, ↓MSuE ₃	Hypotrophie fœtale ^{152,161} , avortement spontané ¹⁵² , décès fœtal après 24 semaines ¹⁵²
↑MSAFP, ↓PAPP-A	Hypotrophie fœtale, travail et accouchement prétermes, décès fœtal après 24 semaines ¹⁴⁶
↑MShCG, ↓MSuE ₃	Hypotrophie fœtale, avortement spontané, décès fœtal après 24 semaines ¹⁵²

GROSSESSES MULTIPLES

Le dépistage de la trisomie 21 fondé sur le sérum maternel n'est pas recommandé dans le cas des grossesses multiples⁸²; cependant, pour diverses raisons (caractère multiple de la grossesse inconnu au moment du dépistage, dépistage des AMEDS, choix maternel), bon nombre de femmes connaissant une grossesse multiple obtiennent les résultats d'un dépistage sérique maternel. Dans le cas des grossesses gémellaires, la valeur de chacun des analytes semble équivaloir à 1,7–2,1 fois celle des analytes associés à une grossesse monofœtale^{83–85}. Par conséquent, la hausse anormale des taux sériques maternels d'AFP et de hCG a été étudiée à des seuils de ≥ 3,5 MoM, pour l'AFP⁸⁶, et de ≥ 5,0 MoM, pour la hCG³³, au cours du deuxième trimestre. La hausse inexplicite du taux d'AFP a été associée à une hausse du nombre d'accouchements prétermes (38 %, par comparaison avec 17 %, RC, 3,0; IC à 95 %, 1,5–6,2) et du nombre d'accouchements prétermes spontanés (31 %, par comparaison avec 16 %, RC, 2,4; IC à 95 %, 1,1–5,0)⁸⁶. La hausse isolée du taux de hCG au cours du deuxième trimestre a été associée à une hausse de la fréquence des accouchements prétermes (55 %, par comparaison avec 43 %, RC, 1,6; IC à 95 %, 1,1–2,6) et des fausses couches (3 %, par comparaison avec 0,5 %, RC, 7,1; IC à 95 %, 1,2–31,6), ainsi que de la fréquence globale des issues périnatales indésirables (71 %, par comparaison avec 55 %, RC, 2,0; IC à 95 %, 1,2–3,3)³³.

Diminution du nombre de fœtus

La diminution transabdominale du nombre de fœtus menée entre la 10^e et la 13^e semaine de gestation a été associée à des hausses significatives du taux sérique maternel d'AFP, le taux moyen d'AFP variant entre 4,6 MoM et 9,3 MoM^{87–89},

et ce, bien que d'autres auteurs ne soient pas parvenus à démontrer une telle hausse⁹⁰. Une diminution spontanée (« jumeau volatilisé ») dans les quatre semaines suivant le dépistage a été associée à des taux accrus de PAPP-A et de hCG au cours du premier trimestre⁹¹.

Déclaration sommaire

2. Les taux anormalement élevés de marqueurs sériques sont associés à des issues de grossesse indésirables dans le cadre des grossesses gémellaires, à la suite de la neutralisation de l'effet du nombre de fœtus. Les diminutions spontanées ou planifiées du nombre de fœtus peuvent entraîner des hausses anormales des taux de marqueurs sériques. (II-2)

FACTEURS AFFECTANT LES TAUX DES DIVERS MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS

Des facteurs maternels tels que l'ethnicité, le tabagisme, la consanguinité, l'altitude géographique et le taux d'hémoglobine, ainsi que le sexe du fœtus, ont été décrits comme influençant les taux des marqueurs sériques maternels. Les femmes qui subissent une dialyse rénale ou qui ont subi une transplantation rénale présentent des taux sériques maternels de hCG considérablement plus élevés que ceux que présentent les femmes des groupes témoins^{92,93}. Les technologies de procréation assistée ont été associées à une légère hausse des taux de hCG^{94–97}. Chez les femmes infectées au VIH, des variations des taux de hCG et d'AFP ont été démontrées et dépendent de la charge virale, de la numération des lymphocytes T-CD4 et de l'apport en inhibiteurs de protéase^{98,99}. Bien que ces différences soient significatives sur le plan statistique, elles ne peuvent être considérées significatives sur le plan

clinique dans le contexte de l'évaluation des complications obstétricales de la grossesse¹⁰⁰⁻¹⁰⁷. L'ethnicité et la présence d'un diabète préexistant influencent ces valeurs¹⁰⁸⁻¹¹⁴ et sont déjà prises en considération dans le calcul standard des risques. Le régime alimentaire peut exercer une certaine influence, puisque les femmes végétariennes qui comptent de faibles taux de vitamine B₁₂ présentent des taux accrus de hCG¹¹⁵. Quoi qu'il soit, l'effet d'un régime végétarien ne devrait pas, pour l'instant, être neutralisé en ce qui concerne les taux de hCG.

Recommandation

6. Les femmes enceintes qui subissent une dialyse rénale ou qui ont subi une transplantation rénale devraient se voir offrir un dépistage sérique maternel; cependant, l'interprétation des résultats de ce dernier s'avère difficile puisque le taux sérique de hCG n'est alors pas fiable. (II-2A)

ÉVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES FEMMES PRÉSENTANT DES TAUX ANORMAUX POUR UN OU PLUSIEURS MARQUEURS SÉRIQUES

L'évaluation et la prise en charge subséquente de la patiente doivent être fondées sur les complications potentielles associées au profil de marqueurs sériques et sur le risque global associé à ce profil. Plus le profil des anomalies sous-entend la présence d'une issue indésirable particulière, plus la prise en charge se doit d'être ciblée.

Évaluation au cours du deuxième trimestre

Afin d'écarter toute cause pouvant expliquer les résultats sériques anormaux, la première étape du processus d'évaluation consiste à confirmer que les résultats sont réellement inexplicables; c'est-à-dire s'assurer que rien dans les antécédents, l'examen physique et l'échographie prénatale (ainsi que dans le dépistage prénatal effractif, le cas échéant) ne permet de les expliquer. Une échographie devrait être effectuée pour confirmer l'âge gestationnel et écarter les causes courantes des taux anormaux d'analytes, telles qu'une datation erronée, des anomalies fœtales, un décès fœtal et la grossesse multiple. Lorsque les taux anormaux demeurent inexplicables, l'orientation vers des services offrant une échographie anatomique détaillée devrait être envisagée.

1. Échographie détaillée

Dans le cadre d'une échographie détaillée, une attention particulière doit être portée à l'apparence et à l'emplacement du placenta. Trois auteurs ont associé la constatation de pathologies placentaires au moment de l'échographie (hémorragie périplacentaire, lacs veineux maternels intraplacentaires ≥ 1 cm de diamètre, placenta épaissi et lésions kystiques échogènes) à une aggravation du pronostic pour les grossesses en cause¹¹⁶⁻¹¹⁸. Par contre, Kuo et coll.

ont laissé entendre que la présence d'un taux sérique maternel accru d'AFP se traduisait en un taux moindre de complications de grossesse lorsque des espaces clairs (foyer anéchogène mesurant au moins 3 mm, sans circulation sanguine décelable) étaient constatés au moment de l'échographie (44,3 %, par comparaison avec 22,2 %, $P = 0,06$)¹¹⁹.

2. Évaluation Doppler

Le Doppler de l'artère utérine mené à 22-24 semaines a particulièrement fait l'objet d'études chez les femmes présentant des taux anormaux de marqueurs sériques maternels. En présence d'une hausse inexplicquée du taux sérique maternel d'AFP, l'incisure (*notching*) de l'artère utérine et/ou un indice de résistance élevé ($> 95^{\text{e}}$ percentile ou 0,6) ont été associés à des taux accrus d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie (56 %-58 %) et d'accouchement préterme (44 %-45 %) ^{120,121} ou d'issues indésirables globales (score composite comprenant l'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie, le RCIU, le DFIU et l'accouchement préterme)^{122,123}.

Chez les femmes présentant un taux élevé de hCG ($\geq 2,0-4,0$ MoM) au cours du deuxième trimestre, la constatation d'une incisure unilatérale ou bilatérale de l'artère utérine est associée à un risque, se situant entre 25 % et 67 %, de RCIU et/ou d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie¹²⁴⁻¹²⁶.

Alkazaleh et coll. ont décrit une amélioration du coefficient de prévision d'un test positif lorsque le Doppler de l'artère utérine avec ou sans échographie placentaire était ajouté à une combinaison de taux sérique élevé d'AFP ($> 2,0$ MoM) et de taux sérique élevé de hCG ($> 2,5$ MoM) au cours du deuxième trimestre¹¹⁸.

Lorsque le taux d'inhibine-A est élevé ($> 2,8$ MoM) et qu'une incisure est constatée dans au moins une artère utérine, Emine et coll. ont décrit un coefficient de prévision d'un test positif de 100 % et une sensibilité globale de 71 % en ce qui concerne la prééclampsie au sein d'une population sans sélection préalable de 178 femmes¹²⁷.

Spencer et coll. et Pilalis et coll. ont publié un grand nombre d'articles sur la PAPP-A et le Doppler de l'artère utérine à titre de test de dépistage visant les issues de grossesse indésirables, principalement la prééclampsie et le RCIU. Au sein de leurs populations, la combinaison d'un faible taux de PAPP-A ($< 5^{\text{e}}$ percentile) et d'un Doppler de l'artère utérine anormal (IP accru ou incisure) a permis l'obtention d'une plus grande sensibilité (jusqu'à 62 %) que le taux de PAPP-A seul (14 %-23 %) ou le Doppler de l'artère utérine seul (23 %-55 %) ^{40,128,129}. Au sein de cette population de femmes présentant des taux sériques maternels anormaux

d'analytes de marqueurs, le Doppler de l'artère ombilicale à 18–20 semaines (évaluation initiale habituelle) ne contribue pas à l'identification d'un groupe courant un risque accru¹²².

3. Présence d'un placenta prævia

En présence d'un placenta prævia dans le contexte d'un taux sérique maternel accru d'AFP (reportez-vous à ce qui précède), une évaluation exhaustive du lit placentaire par échographie et/ou IRM devrait être effectuée afin d'identifier les zones semblant présenter des signes d'implantation anormale¹³⁰. Une telle situation devrait mener les fournisseurs de soins à se préparer à l'éventualité d'une perte sanguine importante au moment de l'accouchement et à envisager une hystérectomie. De plus, les méthodes conservatrices planifiées pour faire face à cette complication obstétricale potentielle devraient également faire l'objet de discussions.

Recommandations

3. La présence combinée d'un placenta prævia au cours du deuxième ou du troisième trimestre et d'un taux sérique maternel inexplicablement élevé d'AFP devrait éveiller les soupçons quant à la présence d'un placenta accreta, increta ou percreta. (II-2B) Une évaluation (échographie, IRM) de l'interface placenta-utérus devrait être menée. Une implantation anormale devrait être fortement soupçonnée; la planification du milieu et de la technique d'accouchement devrait donc être établie en conséquence. (III-C)

7. La présence d'un Doppler de l'artère utérine maternelle anormale, en association avec un taux sérique maternel élevé d'AFP, de hCG ou d'inhibine-A ou un taux sérique maternel moindre de PAPP-A, permet d'identifier un groupe de femmes courant des risques accrus de RCIU et d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie. Les mesures Doppler de l'artère utérine peuvent être utilisées pour l'évaluation du taux anormal inexplicable de l'un ou l'autre de ces marqueurs. (II-2B)

Surveillance maternelle et fœtale

Peu d'études ont évalué l'effet de la modification de la prise en charge de la grossesse sur les issues indésirables associées aux taux anormaux inexplicables des marqueurs sériques maternels. Dans le cadre d'une étude rétrospective, Huerta-Enochian et coll. n'ont constaté aucun avantage, en matière de détection précoce ou améliorée des complications périnatales, lié à l'adoption d'un programme intensifié de surveillance chez 25 femmes (comprenant la tenue bihebdomadaire d'un examen de réactivité fœtale et d'une détermination de l'indice de liquide amniotique), par comparaison avec les soins habituels offerts à 88 femmes (sans examen de réactivité fœtale ni détermination de

l'indice de liquide amniotique, sauf indication contraire)¹³¹. Un groupe courant des risques accrus a été identifié par Doppler de l'artère ombilicale en série répétitivement anormal^{132–134}.

Recommandations

8. La tenue d'autres recherches est recommandée en vue d'identifier le meilleur protocole de surveillance et de prise en charge de la grossesse chez les femmes identifiées comme étant exposées à des risques accrus de connaître des issues de grossesse indésirables, en fonction du caractère anormal du taux sérique maternel d'un analyte de dépistage. (III-A)

9. En l'absence de données soutenant le recours à un protocole de surveillance particulier, un obstétricien devrait être consulté afin d'établir un plan de surveillance fœtale tenant compte des risques obstétricaux accrus (maternels et fœtaux) identifiés. Ce plan peut comprendre une amélioration de la sensibilisation de la patiente quant aux symptômes des complications les plus courantes, une hausse de la fréquence des consultations prénatales, un approfondissement des examens échographiques (croissance fœtale, niveaux de liquide amniotique) et de la surveillance fœtale (profil biophysique, Doppler artériel et veineux), ainsi qu'une évaluation de la longueur cervicale. (III-A)

Approches et interventions thérapeutiques

L'aspirine à faible dose a été étudiée dans le cadre de l'analyse secondaire d'une étude s'étant penchée sur son influence sur le poids de naissance. Les nouveau-nés de femmes ayant présenté un taux sérique maternel de hCG $\geq 2,0$ MoM au cours du deuxième trimestre et ayant pris 60 mg d'aspirine par jour à partir d'avant la 22^e semaine de gestation avaient un poids de naissance moyen de 3 275 g \pm 412 g, par comparaison avec 2 859 g \pm 770 g chez les nouveau-nés issus de femmes ayant présenté un taux de hCG $\geq 2,0$ MoM au cours du deuxième trimestre et ayant pris un placebo au cours de la même période ($P = 0,02$)¹³⁵. Cela semblait être lié tant à un âge gestationnel accru au moment de l'accouchement qu'à un poids de naissance accru pour un âge gestationnel particulier. Aucune différence significative sur le plan statistique en matière d'incidence d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie n'a été constatée entre ces deux groupes (0/20 au sein du groupe « aspirine », par comparaison avec 3/28 au sein du groupe « placebo », $P = 0,26$); toutefois, cette étude ne disposait pas de la puissance nécessaire pour déceler cette différence.

Lorsqu'un Doppler de l'artère utérine a été effectué, une anomalie du Doppler (définie comme un indice de résistance accru ou une incisure unilatérale ou bilatérale pratiquement diastolique, selon l'étude) est susceptible d'identifier un groupe de femmes pouvant tirer avantage d'un traitement à l'aspirine à faible dose (81 mg par jour), si ce dernier est entamé entre la 17^e et la 24^e semaine de gestation. Dans le cadre d'une méta-analyse comportant cinq études, Coomarasamy et coll. ont décrit une baisse du taux d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie qui présentait un RC de 0,55 (IC à 95 %, 0,32–0,95)¹³⁶. Le nombre de femmes devant être traitées pour permettre la prévention d'un cas d'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie a été calculé comme étant de 16 (IC à 95 %, 8–316). Aucune autre amélioration significative sur le plan statistique n'a été constatée en ce qui concerne les issues. Aucune issue maternelle indésirable n'a été identifiée par ces études.

De l'héparine de faible poids moléculaire a été utilisée dans le cadre d'une étude de cohorte de faible envergure qui portait sur six femmes présentant des taux sériques maternels anormaux de hCG et/ou d'AFP au cours du deuxième trimestre, un Doppler de l'artère utérine anormal et chez lesquelles l'échographie menée à 18–26 semaines révélait la présence de lésions placentaires kystiques échogènes. Ces six femmes ont toutes accouché, entre la 33^e et la 37^e semaine de gestation, d'enfants nés vivants dont le poids de naissance se situait entre 1 000 g et 3 200 g. Une cohorte de 14 femmes présentant un état semblable et fréquentant le même centre au cours de la période d'étude a été utilisée à des fins de comparaison. Neuf de ces 14 femmes ont connu un décès périnatal¹¹⁷.

Recommandations

10. Des données limitées semblent indiquer que, chez les femmes présentant un taux élevé de hCG au cours du deuxième trimestre et/ou un Doppler de l'artère utérine anormal (à 22–24 semaines), l'administration d'aspirine à faible dose (60–81 mg par jour) est associée à un poids de naissance accru et à une incidence moindre de l'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie. Ce traitement peut être mis en œuvre chez les femmes qui sont exposées à ce risque. (II-2B)
11. La tenue d'autres études est recommandée afin d'évaluer les avantages de l'aspirine à faible dose, de l'héparine de faible poids moléculaire ou d'autres options thérapeutiques en ce qui concerne les grossesses considérées comme courant un risque accru, en fonction d'un analyte de dépistage sérique maternel anormal. (III-A)

DÉPISTAGE MULTIMARQUEUR À TITRE DE TEST DE DÉPISTAGE VISANT LES COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES

Malgré les associations manifestes (résumées ci-dessus) entre les valeurs anormales des marqueurs sériques et les issues de grossesse indésirables, aucune étude n'a à l'heure actuelle démontré que de telles méthodes de dépistage s'avèrent assez sensibles et spécifiques pour être utilisées de façon isolée à titre de test de dépistage des troubles hypertensifs de la grossesse, du retard de croissance intra-utérin, du travail préterme, de la mortalité périnatale et du placenta accreta^{14,22,25,39,40,47,51,125, 126,128,129,137–146}. Certaines études ont décrit des sensibilités se situant entre 5 % et 43 % et qui s'accompagnaient de taux de faux positif se situant entre 3 % et 30 %, les sensibilités les plus élevées étant associées aux taux de faux positif les plus élevés. Ces valeurs ne subissaient pas une modification significative à la suite de l'ajout du Doppler de l'artère utérine¹²⁴. L'approche opposée peut ne pas être vraie. L'ajout de l'inhibine-A au Doppler de l'artère utérine dans le cadre du dépistage de l'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie a amélioré la valeur du dépistage au sein d'une cohorte de faible envergure sans sélection préalable. Aquilina et coll. ont décrit une sensibilité de 60 % s'accompagnant d'un taux de faux positif de 3 % et d'un rapport de vraisemblance positif de 20,8, lorsque le Doppler de l'artère utérine et l'inhibine-A étaient combinés en un test de dépistage visant l'hypertension gestationnelle s'accompagnant de protéinurie préterme⁶⁹. Spencer a signalé des améliorations semblables en matière de sensibilité lorsque la PAPP-A a été ajoutée au Doppler de l'artère utérine dans le cadre d'un programme de dépistage (la sensibilité est alors passée de 55 % à 62 %) ⁴⁰. Wald et coll. ont publié les deux seules études cas-témoins décrivant un taux théorique de détection de la prééclampsie se situant entre 34 % et 55 % et s'accompagnant d'un taux de dépistage positif de 5 % ^{147,148}.

Recommandation

12. Le dépistage au moyen de multiples marqueurs sériques maternels ne devrait pas être utilisé, à l'heure actuelle, à titre de méthode de dépistage en population générale des issues de grossesse indésirables (telles que la prééclampsie, le décollement placentaire et la mortinaissance), sauf dans le cadre d'un protocole de recherche établi, et ce, parce que sa sensibilité est faible, ses taux de faux positif sont élevés et aucun protocole de prise en charge n'a pu permettre de façon démontrable une amélioration manifeste des issues. (II-2D)

Lorsque le dépistage sérique maternel est mené en fonction de l'indication clinique habituelle (aneuploïdie fœtale et/ou anomalie du tube neural), les résultats anormaux

quant aux analytes peuvent être utilisés pour l'identification des grossesses exposées au risque et pour diriger leur prise en charge clinique. (II-2B) La tenue d'autres études est recommandée afin de déterminer la méthode de dépistage optimale en ce qui concerne les mauvaises issues maternelles et/ou périnatales. (III-A)

RÉFÉRENCES

- Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD; Comité de la SOGC sur la génétique, Comité du CCGM sur le diagnostic prénatal, Comité de la SOGC sur l'imagerie diagnostique. « Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 29, 2007, p. 146–61.
- Ollendorff DA, Goldberg JM, Abu-Jawdeh GM, Lurian JR. « Markedly elevated maternal serum alpha-fetoprotein associated with a normal fetus and choriocarcinoma of the placenta », *Obstet Gynecol*, vol. 76, 1990, p. 494–7.
- Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahoney MJ. « Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum α -fetoprotein concentration », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 158, 1988, p. 1064–6.
- Heinonen S, Rynänen, Kirkinen P, Saarikoski S. « Uterine malformation: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein concentrations », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 635–9.
- Ochshorn Y, Kupfermanc MJ, Eldor A, Wolman I, Lessing JB, Yaron Y. « Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) is elevated in women with adverse pregnancy outcome associated with inherited thrombophilias », *Prenat Diagn*, vol. 21, 2001, p. 658–61.
- Silver RM, Draper ML, Byrne JLB, Ashwood EA, Lyon JL, Branch W. « Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein in women with antiphospholipid antibodies: a harbinger of fetal death », *Obstet Gynecol*, vol. 83, 1994, p. 150–5.
- Al-Kouatly HB, Chasen ST, Karam AK, Ahner R, Chervenak FA. « Factors associated with fetal demise in fetal echogenic bowel », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 185, 2001, p.1039–43.
- Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, Volodarsky M, Peled R, Segal S. « Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe pre-eclampsia », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 579–82.
- Cusick W, Rodis JF, Vintzileos AM, Albini SM, McMahon M, Campbell WA. « Predicting pregnancy outcome from the degree of maternal serum α -fetoprotein elevation », *J Reprod Med*, vol. 41, 1996, p. 327–32.
- Nelson WH, Bensen J, Burton BK. « Outcomes in patients with unusually high maternal serum α -fetoprotein levels », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 157, 1987, p. 572–6.
- Crandall BF, Robinson L, Grau P. « Risks associated with an elevated maternal serum α -fetoprotein level », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 165, 1991, p. 581–6.
- Killam, WMP, Miller RC, Seeds JW. « Extremely high maternal serum alpha-fetoprotein levels at second trimester screening », *Obstet Gynecol*, vol. 78, 1991, p. 257–61.
- Wenstrom KD, Owen J, Davis RO, Brumfield CG. « Prognostic significance of unexplained elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein », *Obstet Gynecol*, vol. 87, 1996, p. 213–6.
- Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. « Risk factors for placenta accreta », *Obstet Gynecol*, vol. 93, n° 4, 1999, p. 545–50.
- Koster EL, Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM. « Association of maternal serum α -fetoprotein with persistent placenta previa », *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 16, 2004, p. 3–7.
- Kupfermanc MJ, Tamura RK, Wigton TR, Glassenberg R, Socol ML. « Placenta accreta is associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein », *Obstet Gynecol*, vol. 82, n° 2, 1993, p. 266–9.
- McDuffie RS, Harkness L, McVay RM, Haverkamp AD. « Midtrimester hemoperitoneum caused by placenta percreta in association with elevated maternal serum α -fetoprotein level », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 171, 1994, p. 565–6.
- McCool RA, Bombard AT, Bartholomew DA, Calhoun BC. « Unexplained positive/elevated maternal serum α -fetoprotein associated with placenta increta-a case report », *J Reprod Med*, vol. 37, n° 9, 1992, p. 827–8.
- Zelop C, Nadel A, Frigoletto Jr. FD, Pauker S, MacMillan M, Benacerraf BR. « Placenta accreta/percreta/increta: A cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein », *Obstet Gynecol*, vol. 80, 1992, p. 693–4.
- Van Rijn M, Van Der Schouw YT, Hagens AM, Visser GHA, Christiaens GCML. « Adverse obstetric outcome in low- and high-risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening », *Obstet Gynecol*, vol. 94, n° 6, 1999, p. 929–34.
- Doran TA, Valentine GH, Wong PY, Wielgosz G, Benzie RJ, Soltan HC et coll. « Maternal serum α -fetoprotein screening: report of a Canadian pilot project », *CMAJ*, vol. 137, 1987, p. 285–93.
- Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Norgaard-Pedersen B et coll. « Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome », *Obstet Gynecol*, vol. 97, 2001, p. 277–82.
- Burton BK. « Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein », *Obstet Gynecol*, vol. 72, 1988, p. 709–13.
- Baschat AA, Harman CR, Farid G, Chodirker BN, Evans JA. « Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight », *Obstet Gynecol*, vol. 99, 2002, p. 531–6.
- Kiran TS, Bethel J, Bhal PS. « Correlation of abnormal second trimester maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) levels and adverse pregnancy outcome », *J Obstet Gynecol*, vol. 25, n° 3, 2005, p. 253–6.
- Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE et coll. « An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 168, 1993, p. 1852–7.
- Fox H. « Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. A morphologic and autoradiographic study », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 107, 1970, p. 1058–64.
- Stroustrup-Smith A, Huang WY, Wong G, Levine D. « Placental chorangioma associated with markedly elevated maternal chorionic gonadotropin: a case report », *J Reprod Med*, vol. 48, 2003, p. 827–30.
- Morssink LP, Sikkema-Raddatz B, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Mantingh A. « Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels, but not with elevation of MSAFP levels », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 845–51.
- Liu DF, Dickerman LH, Redline RW. « Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels », *Am J Clin Path*, vol. 111, 1999, p. 209–15.
- Heinonen S, Rynänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. « Elevated midtrimester maternal serum hCG in chromosomally normal pregnancies is associated with preeclampsia and velamentous umbilical cord insertion », *Am J Perinatol*, vol. 13, n° 7, 1996, p. 437–41.
- Hershkovitz R, Erez O, Sheiner E, Landau D, Mankuta D, Mazor M. « Elevated maternal mid-trimester chorionic gonadotropin ≥ 4 MoM is associated with fetal cerebral blood flow redistribution », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 82, 2003, p. 22–7.
- Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. « Association between second-trimester isolated high maternal serum maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 188, 2003, p. 1354–9.

34. 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*, vol. 87, 1996, p. 217–22.
35. Heikkilä A, Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. « Elevated maternal serum hCG in the second trimester increases prematurity rate and need for neonatal intensive care in primiparous preeclamptic pregnancies », *Hypertens Pregnancy*, vol. 20, n° 1, 2001, p. 99–106.
36. Shenhav S, Gemer O, Volodarsky M, Zohav E, Segal S. « Midtrimester triple test levels in women with severe preeclampsia and HELLP syndrome », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 82, 2003, p. 912–5.
37. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. « Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy », *NEJM*, vol. 341, n° 27, 1999, p. 2033–8.
38. Hershkovitz R, de Swiet M, Kingdom J. « Mid-trimester placentation assessment in high-risk pregnancies using maternal serum screening and uterine artery Doppler », *Hypertens Pregnancy*, vol. 24, 2005, p. 273–80.
39. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan, H. « The efficacy of first-trimester PAPP-A and free β hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome », *J Perinat Med*, vol. 34, 2006, p. 145–8.
40. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otiqbah C, Nicolaides KH. « Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 949–53.
41. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. « First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome », *Fetal Diagn Ther*, vol. 17, 2002, p. 352–6.
42. De Leon J, Sifuentes G, Hopkins C, Noble V, Gimpel T, Myles T et coll. « Maternal serum free beta-hCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th-15th week of gestation and the development of obstetric complications », *J Reprod Med*, vol. 49, 2004, p. 89–92.
43. Endres LK, Krotz S, Grobman WA. « Isolated low second trimester maternal serum β -human chorionic gonadotropin is not associated with adverse pregnancy outcome », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, 2003, p. 755–77.
44. Santolaya-Forgas J, Burd LI, Burton BK. « Clinical significance of low levels of second-trimester maternal serum human chorionic gonadotropin », *Fetal Diagn Ther*, vol. 9, 1994, p. 362–6.
45. Sharony R, Grinshpun-Cohen J, Rabi K, Amiel A, Fejgin M. « Low maternal serum concentrations of human chorionic gonadotropin as part of the triple test screening: a follow-up study », *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 13, 2003, p. 300–4.
46. 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*, vol. 87, 2002, p. 1762–7.
47. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH et coll. « First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER trial) », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, 2004, p. 1446–51.
48. Rissanen A, Niemimaa M, Suonpää M, Rynnänen M, Heinonen S. « Pregnancy-associated plasma protein A, free human chorionic gonadotropin and nuchal translucency as predictors of miscarriage », *Clin Genet*, vol. 69, 2006, p. 287–9.
49. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. « Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome », *Obstet Gynecol*, vol. 91, 1998, p. 396–400.
50. 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*, vol. 41, n° 2, 2000, p. 226–9.
51. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA et coll. « Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome », *Obstet Gynecol*, vol. 106, n° 2, 2005, p. 260–7.
52. Bradley LA, Canick JA, Palomaki GE, Haddow JE. « Undetectable maternal serum unconjugated estriol levels in the second trimester: risk of perinatal complications associated with placental sulfatase deficiency », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 176, 1997, p. 531–5.
53. Keren DF, Canick JA, Johnson MZ, Schaldenbrand JD, Haning RV, Hackett R. « Low maternal serum unconjugated estriol during prenatal screening as an indication of placental steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis, Case report », *Am J Clin Pathol*, vol. 103, 1995, p. 400–3.
54. Schleifer RA, Bradley LA, Richards DS, Ponting NR. « Pregnancy outcome for women with very low levels of maternal serum unconjugated estriol on second-trimester screening », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 173, 1995, p. 1152–6.
55. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. « Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions », *Obstet Gynecol*, vol. 102, 2003, p. 167–72.
56. Ahmed MN, Killam A, Thompson KH, Qumsiyeh MB. « Unconjugated estriol as an indication for prenatal diagnosis of steroid sulfatase deficiency by in situ hybridization », *Obstet Gynecol*, vol. 92, 1998, p. 687–9.
57. David M, Israel N, Merksamer R, Bar-Nizan N, Borochowitz Z, Bar-El H et coll. « Very low maternal serum unconjugated estriol and prenatal diagnosis of steroid sulfatase deficiency », *Fetal Diagn Ther*, vol. 10, 1995, p. 76–80.
58. Kashork CD, Sutton VR, Fonda-Allen JS, Schmidt DE, Likhite ML, Potocki L et coll. « Low or absent unconjugated estriol in pregnancy: an indicator for steroid sulfatase deficiency detectable by fluorescence in situ hybridization and biochemical analysis », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 1028–32.
59. Glass IA, Lam RC, Chang T, Roitman E, Shapiro LJ, Shackleton CHL. « Steroid sulphatase deficiency is the major cause of extremely low oestrial production at mid-pregnancy: A urinary steroid assay for the discrimination of steroid sulphatase deficiency from other causes », *Prenat Diagn*, vol. 18, 1998, p. 789–800.
60. Peter M, Partsch CJ, Dörr HG, Sippell WG. « Prenatal diagnosis of congenital adrenal hypoplasia », *Horm Res*, vol. 46, 1996, p. 41–5.
61. Zalel Y, Kedar I, Tepper R, Chen R, Drugan A, Fejgin M et coll. « Differential diagnosis and management of very low second trimester maternal serum unconjugated estriol levels, with special emphasis on the diagnosis of X-linked ichthyosis », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 51, n° 3, 1996, p. 200–3.
62. Bradley LA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Opitz JM, Irons M et coll. « Levels of unconjugated estriol and other maternal serum markers in pregnancies with Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome fetuses. Letter to the Editor », *Am J Med Genet*, vol. 82, 1999, p. 355–8.
63. Angle B, Tint GS, Yacoub OA, Clark AL. « Atypical case of Smith-Lemli-Opitz syndrome: implications for diagnosis », *Am J Med Genet*, vol. 80, 1998, p. 322–6.
64. Bick DP, McCorkle D, Stanley WS, Stern HJ, Staszak P, Berkovitz GD et coll. « Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome in a pregnancy with low maternal serum oestrial and a sex-reversed fetus », *Prenat Diagn*, vol. 91, 1999, p. 68–71.
65. Santolaya-Forgas J, Jessup J, Burd LI, Prins GS, Burton BK. « Pregnancy outcome in women with low midtrimester maternal serum unconjugated estriol », *J Reprod Med*, vol. 41, 1996, p. 87–90.
66. Maymon R, Sehmi IK, Herman A, Jones RG, Sherman D, Cuckle H. « Serum inhibin A levels in pregnant women with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 12–6.
67. Goodwin KM, Sweeney PJ, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. « High maternal serum inhibin A levels following the loss of one fetus in a twin pregnancy », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 1015–7.

68. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Shin JS et coll. « Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia », *J Korean Med Sci*, vol. 21, 2006, p. 452–6.
69. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. « Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 17, 2001, p. 477–84.
70. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, De Wolf BTHM et coll. « Maternal serum levels of free β -hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery », *Prenat Diagn*, vol. 18, 1998, p. 147–52.
71. Summers A, Huang T, Meier C, Wyatt PR. « The implications of a false positive second-trimester serum screen for Down syndrome », *Obstet Gynecol*, vol. 101, 2003, p. 1301–6.
72. 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*, vol. 86, 1995, p. 255–8.
73. Huang T, Owolabi T, Summers AM, Meier C, Wyatt PR. « The identification of risk of spontaneous fetal loss through second-trimester maternal serum screening », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, 2005, p. 395–403.
74. Naylor CS, Porto M, Cohen B, Garite TJ. « Pregnancy outcome in Hispanic patients with unexplained positive triple marker screening for Down syndrome », *J Matern Fetal Med*, vol. 10, 2001, p. 20–2.
75. Wenstrom KD, Owen J, Brumfield CG, Davis RO, Dubard M, Garcia T. « Significance of a false-positive trisomy 18 multiple-marker screening test », *Obstet Gynecol*, vol. 90, 1997, p. 938–42.
76. Chitayat D, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR, Summers AM. « Double-positive maternal serum screening results for Down syndrome and open neural tube defects: an indicator for fetal structural or chromosomal abnormalities and adverse obstetric outcomes », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 187, 2002, p. 758–63.
77. Zanini R, Tarantini M, Cerri V, Jacobello C, Bellotti D, Lancetti S et coll. « 'Dual positivity' for neural tube defects and Down syndrome at maternal serum screening: Gestational outcome », *Fetal Diagn Ther*, vol. 13, 1998, p. 106–10.
78. Zimmerman R, Lauper U, Streicher A, Huch R, Huch A. « Elevated alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin as a marker for placental trisomy 16 in the second trimester? », *Prenat Diagn*, vol. 15, 1995, p. 1121–4.
79. Summers AM, Huang T, Wyatt PR. « Pregnancy outcomes of women with positive serum screening results for Down syndrome and trisomy 18. Letter to the Editor », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 266–71.
80. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van den Hof M. « Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, n° 3, 2003, p. 775–81.
81. Morssink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Mantingh A. « Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery », *Prenat Diagn*, vol. 15, 1995, p. 1041–6.
82. Barrett J, Bocking A. « La prise en charge des grossesses gémellaires. Déclaration de consensus de la SOGC n° 91 », *J Soc Obstet Gynaecol Can*, vol. 22, n° 7, 2000, p. 519–29.
83. Watt HC, Wald NJ, George L. « Maternal serum inhibin-A levels in twin pregnancies: Implications for screening for Down's syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 927–9.
84. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. « Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 29–34.
85. Wald N, Cuckle H, Wu T, George L. « Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 98, 1991, p. 905–8.
86. Hong S, Berkowitz G, Wang W, Stone J, Ainbender E. « Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and pregnancy outcome in twins », *Obstet Gynecol*, vol. 88, 1996, p. 337–42.
87. Rotmensch S, Celentano C, Shalev J, Vishne TH, Lipitz S, Ben-Rafael Z et coll. « Midtrimester maternal serum screening after multifetal pregnancy reduction in pregnancies conceived by in vitro fertilization », *J Assist Reprod Genet*, vol. 16, n° 1, 1999, p. 8–12.
88. Shulman LP, Phillips OP, Cervetti TA. « Maternal serum analyte after first-trimester multifetal pregnancy reduction », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 174, n° 3, 1996, p. 1072–4.
89. Grau P, Robinson L, Tabsh K, Crandall BF. « Elevated maternal serum alpha-fetoprotein and amniotic fluid alpha-fetoprotein after multifetal pregnancy reduction », *Obstet Gynecol*, vol. 76, 1990, p. 1042–5.
90. Groutz A, Amit A, Yaron Y, Yovel I, Wolman I, Legum C et coll. « Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated oestriol after early transvaginal multifetal pregnancy reduction », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 723–7.
91. Chasen ST, Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA. « Does a "vanishing twin" affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 195, 2006, p. 236–9.
92. Karidas CN, Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. « Biochemical screening for Down syndrome in pregnancies following renal transplantation », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 226–30.
93. Cheng PJ, Liu CM, Change SD, Lin YT, Soong YK. « Elevated second-trimester maternal serum hCG in patients undergoing haemodialysis », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 955–8.
94. Hui PW, Tang MHY, Lam YH, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. « Maternal serum hCG and alpha-fetoprotein levels in pregnancies conceived after IVF or ICSI with fresh and frozen-thawed embryos », *Hum Reprod*, vol. 18, n° 3, 2003, p. 572–5.
95. Maymon R, Shulman A. « Comparison of triple serum screening and pregnancy outcome in oocyte donation versus IVG pregnancies », *Hum Reprod*, vol. 16, n° 4, 2001, p. 691–5.
96. Rätty R, Virtanen A, Koskinen P, Anttila L, Forsström J, Laitinen P et coll. « Serum free β -hCG and alpha-fetoprotein levels in ICSI and frozen embryo transfer pregnancies in maternal mid-trimester serum screening for Down's syndrome », *Hum Reprod*, vol. 17, n° 2, 2002, p. 481–4.
97. Frishman GN, Canick JA, Hogan JW, Hackett RJ, Kellner LH, Saller DN. « Serum triple-marker screening in vitro fertilization and naturally conceived pregnancies », *Obstet Gynecol*, vol. 90, 1997, p. 98–101.
98. Gross S, Castillo W, Crane M, Espinosa B, Carter S, DeVeaux R et coll. « Maternal serum α -fetoprotein and human chorionic gonadotropin levels in women with human immunodeficiency virus », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 188, 2003, p. 1052–6.
99. Einstein FH, Wright RL, Trentacoste S, Gross S, Merkatz IR, Bernstein PS. « The impact of protease inhibitors on maternal serum screening analyte levels in pregnant women who are HIV positive », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, 2004, p. 1004–8.
100. Ghidini A, Spong CY, Grier RE, Walker CN, Pezzullo JC. « Is maternal serum triple screening a better predictor of Down syndrome in female than in male fetuses? », *Prenat Diagn*, vol. 18, 1998, p. 123–6.
101. Spong CY, Ghidini A, Stanley-Christian H, Meck JM, Seydel FD, Pezzullo JC. « Risk of abnormal triple screen for Down syndrome is significantly higher in patients with female fetuses », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 337–9.

102. Rudnicka AR, Wald NJ, Huttly W, Hackshaw AK. « Influence of maternal smoking on the birth prevalence of Down syndrome and on second trimester screening performance », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 893–7.
103. Spencer K. « The influence of fetal sex in screening for Down syndrome in the second trimester using AFP and free β -hCG », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 648–51.
104. Khan NR, Saeed M, Cuckle HS. « Maternal serum screening maker levels in consanguineous couples. Letter to the Editor », *Prenat Diagn*, vol. 21, 2001, p. 1175–9.
105. Nuttall KL, Lenke RR, Ashwood ER. « Maternal serum α -fetoprotein and altitude », *Med Hypotheses*, vol. 54, n° 3, 2000, p. 498–500.
106. Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW, Royston P, Knight GJ, Haddow JE et coll. « The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 97, 1990, p. 272–6.
107. Bartha JL, Omar KM, Soothill PW. « The relationship between maternal serum alpha-fetoprotein and maternal haemoglobin », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 609–12.
108. Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. « Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependant diabetes mellitus », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 804–7.
109. Wald NJ, Watt HC, George L. « Maternal serum inhibin-a in pregnancies with insulin-dependent diabetes mellitus: implications for screening for Down's syndrome », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 923–6.
110. Sancken U, Bartels I. « Biochemical screening for chromosomal disorders and neural tube defects (NTD): is adjustment of maternal alpha-fetoprotein (AFP) still appropriate in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)? », *Prenat Diagn*, vol. 21, 2001, p. 383–6.
111. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Stone RB. « Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in pregnancies with insulin-dependent diabetes: implications for screening for Down's syndrome », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 99, 1992, p. 51–3.
112. Bazzett LB, Yaron Y, O'Brien JE, Critchfield G, Kramer RL, Ayoub M et coll. « Fetal gender impact on multiple-marker screening results », *Am J Med Genet*, vol. 76, 1998, p. 369–71.
113. Benn PA, Clive JM, Collins R. « Medians for second-trimester maternal serum α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups », *Clin Chem*, vol. 43, n° 2, 1997, p. 333–7.
114. Simpson JL, Elias S, Morgan CD, Shulman L, Umstot E, Andersen RN. « Second trimester maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol in blacks and whites. Letter to the Editor », *Lancet*, vol. 335, 1990, p. 1459–60.
115. Cheng PJ, Chu DC, Chueh HY, See LC, Chang HC, Weng DRH. « Elevated maternal midtrimester serum free β -human chorionic gonadotropin levels in vegetarian pregnancies that cause increased false-positive Down syndrome screening results », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, 2004, p. 442–7.
116. Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, Luthy DA, Kimelman J, Nyberg DA et coll. « Elevated maternal serum α -fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse pregnancy outcomes », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 167, 1992, p. 1032–7.
117. Alkazaleh F, Viero S, Simchen M, Walker M, Smith G, Laskin C et coll. « Ultrasound diagnosis of severe thrombotic placental damage in the second trimester: an observational study », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 23, n° 5, 2004, p. 472–6.
118. Alkazaleh F, Chaddha V, Viero S, Malik A, Anastasiades C, Sroka H et coll. « Second-trimester prediction of severe placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 194, 2006, p. 821–7.
119. Kuo PL, Lin CC, Lin YH, Guo HR. « Placental sonolucency and pregnancy outcome in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein levels », *J Formos Med Assoc*, vol. 102, n° 5, 2003, p. 319–25.
120. Konchak PS, Bernstein IM, Capeless EL. « Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein levels », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 173, 1995, p. 1115–9.
121. Chung JE, Cho JS, Han SS, Park YW, Kim JW. « Uterine artery Doppler velocimetry in the prediction of adverse obstetric outcomes in unexplained MSAFP elevations », *Yonsei Med J*, vol. 41, n° 1, 2000, p. 17–21.
122. Bromley B, Frigoletto Jr FD, Harlow BL, Pauker S, Benacerraf BR. « The role of Doppler velocimetry in the structurally normal second-trimester fetus with elevated levels of maternal serum α -fetoprotein », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 4, 1994, p. 377–80.
123. Palacio M, Jauniaux E, Kingdom J, Dell E, Sheldrake A, Rodeck CH. « Perinatal outcome in pregnancies with a positive serum screening for Down's syndrome due to elevated levels of free β -human chorionic gonadotropin », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 13, 1999, p. 58–62.
124. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. « Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry », *Fetal Diagn Ther*, vol. 20, 2005, p. 48–53.
125. Barkehall-Thomas A, Wilson C, Baker L, Bhuinain M, Wallace EM. « Uterine artery Doppler velocimetry for the detection of adverse obstetric outcomes in patients with elevated mid-trimester β -human chorionic gonadotrophin », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 84, 2005, p. 743–7.
126. Elsandabese D, Srinivas M, Kodakkattil S. « The clinical value of combining maternal serum screening and uterine artery Doppler in prediction of adverse pregnancy outcome », *J Obstet Gynaecol*, vol. 26, n° 2, 2006, p. 115–7.
127. Emine AY, Kavak ZN, Elter K, Gokaslan H, Pekin T. « Screening for pre-eclampsia by using maternal serum inhibin A, activin A, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, and alpha-fetoprotein levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy », *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, vol. 45, 2005, p. 283–8.
128. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S et coll. « Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 29, 2007, p. 135–40.
129. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. « First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility as markers of pre-eclampsia », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 29, 2007, p. 128–34.
130. Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey RF, Benirschke K et coll. « Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta », *Obstet Gynecol*, vol. 108, n° 3 (partie 1), 2006, p. 573–81.
131. Huerta-Enochian G, Katz V, Erfurth S. « The association of abnormal α -fetoprotein and adverse pregnancy outcome: does increased fetal surveillance affect pregnancy outcome? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 184, 2001, p. 1549–55.
132. Wilkins-Haug L. « Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein: what is the appropriate follow-up? », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 10, 1998, p. 469–74.
133. Jaffa A, Yaron Y, Har-Toov J, Amster R, Legum C, Lessing JB. « Doppler velocimetry of the umbilical artery as a predictor of pregnancy outcome in pregnancies characterized by elevated maternal serum alpha-fetoprotein and

- normal amniotic fluid alpha-fetoprotein », *Fetal Diagn Ther*, vol. 12, 1997, p. 85–8.
134. Yaron Y, Jaffa AJ, Har-Toov J, Lavi H, Legum C, Evans MI. « Doppler velocimetry of the umbilical artery as a predictor of outcome in pregnancies characterized by elevated beta-subunit human chorionic gonadotropin », *Fetal Diagn Ther*, vol. 12, 1997, p. 353–5.
 135. Wenstrom KD, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Lea C. « The effect of low-dose aspirin on pregnancies complicated by elevated human chorionic gonadotropin levels », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 173, 1995, p. 1292–6.
 136. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. « Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis », *Obstet Gynecol*, vol. 98, 2001, p. 861–6.
 137. Chard T, Rice A, Kitau, MJ, Hird V, Grudzinskas JG, Nysenbaum AM. « Mid-trimester levels of alpha-fetoprotein in the screening of low birthweight », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 93, 1986, p. 36–8.
 138. Miyakoshi K, Tanaka M, Gabionza D, Ishimoto H, Miyazaki T, Yoshimura Y. « Prediction of smallness for gestational age by maternal serum human chorionic gonadotropin levels and by uterine artery Doppler », *Fetal Diagn Ther*, vol. 16, 2001, p. 42–6.
 139. Ashour AMN, Lieberman ES, Wilkins Haug LE, Repke JT. « The value of elevated second-trimester β -human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 176, n° 2, 1997, p. 438–42.
 140. Luckas M, Hawe J, Meekins J, Neilson J, Walkinshaw S. « Second trimester serum free β human chorionic gonadotropin levels as a predictor of pre-eclampsia », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 77, 1998, p. 381–4.
 141. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. « Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, n° 3, 2000, p. 589–94.
 142. Butler EL, Dashe JS, Ramus RM. « Association between maternal serum alpha-fetoprotein and adverse outcomes in pregnancies with placenta previa », *Obstet Gynecol*, vol. 97, n° 1, 2001, p. 35–8.
 143. Leung TN, Chung TKH, Madsen G, Lam CWK, Lam PKW, Walters WAW et coll. « Analysis of mid-trimester corticotrophin-releasing hormone and α -fetoprotein concentrations for predicting pre-eclampsia », *Hum Reprod*, vol. 15, n° 8, 2000, p. 1813–8.
 144. Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, Harrington K. « Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotropin for the prediction of pre-eclampsia », *Placenta*, vol. 21, 2000, p. 487–92.
 145. Smith GCS, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. « Maternal and biochemical predictors of spontaneous preterm birth among nulliparous women: a systematic analysis in relation to the degree of prematurity », *Int J Epidemiol*, vol. 35, 2006, p. 1169–77.
 146. Smith GCS, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM et coll. « Pregnancy-associated plasma protein A and Alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome », *Obstet Gynecol*, vol. 107, n° 1, 2006, p. 161–6.
 147. Wald NJ, Morris JK. « Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia », *J Med Screen*, vol. 8, 2001, p. 65–8.
 148. Wald N, Morris JK, Ibbison J, Wu T, George LM. « Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 559–64.
 149. Akinbiyi AA. « Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein in singleton pregnancies as a predictor of fetal risk », *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 53, 1996, p. 17–21.
 150. Davis RO, Goldenberg RL, Boots L, Hoffman JH, Copper R, Cutter GR et coll. « Elevated levels of midtrimester maternal serum α -fetoprotein are associated with preterm delivery but not with fetal growth retardation », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 167, 1992, p. 596–601.
 151. Spencer K. « Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome », *Prenat Diagn*, vol. 20, 2000, p. 652–6.
 152. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP et coll. « Second trimester maternal serum marker screening: Maternal serum α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 181, n° 4, 1999, p. 968–74.
 153. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. « The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications », *Obstet Gynecol*, vol. 80, n° 1, 1992, p. 83–6.
 154. Fejgin MD, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim B, Chen R, Petel Y et coll. « Elevated hCG as an isolated finding during the second trimester biochemical screen: genetic, ultrasonic, and perinatal significance », *Prenat Diagn*, vol. 17, n° 11, 1997, p. 1027–31.
 155. Towner D, Ghandhi S, El Kady D. « Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 194, 2006, p. 1676–82.
 156. 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*, vol. 169, 1993, p. 834–8.
 157. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM et coll. « First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 60, n° 4, 2005, p. 211–2.
 158. Kuller JA, Sellati LE, Chescheir NC, Helwick JJ, Lincoln-Boyea B, Boor-Smith C et coll. « Outcome of pregnancies with elevation of both maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin », *Am J Perinatol*, vol. 12, n° 2, 1995, p. 93–7.
 159. Saller DN, Canick JA, Oyer CE. « The detection of non-immune hydrops through second-trimester maternal serum screening », *Prenat Diagn*, vol. 16, 1996, p. 431–5.
 160. Milunsky A, Nebiolo L. « Maternal serum triple analyte screening and adverse pregnancy outcome », *Fetal Diagn Ther*, vol. 11, 1996, p. 249–53.
 161. Benn PA, Craffey A, Horne D, Ramsdell L, Rodis JF. « Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with low unconjugated estriol and the risk for lethal perinatal outcome », *J Matern Fetal Med*, vol. 9, 2000, p. 165–9.
 162. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207–8.