



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Pertinence des marqueurs sériques du premier trimestre pour prédire les complications de la grossesse : étude prospective tunisienne



Relevance of first trimester serum markers to predict pregnancy complications: A Tunisian preliminary study

A. Bouzid ^{a,*,b}, A. Ayachi ^{a,b}, H. Dhaoui ^{a,b}, M. Mourali ^{a,b}

^a Service de gynécologie et obstétrique, hôpital Habib Bougatfa, CHU de Bizerte, rue du 13 août, 7000 Bizerte, Tunisie

^b Bio Dhaouadi, centre d'analyses médicales et biologie de la reproduction, 21, avenue de l'Algérie, 7000 Bizerte, Tunisie

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 juillet 2015

Accepté le 31 décembre 2015

Disponible sur Internet le 5 février 2016

Mots clés :

Marqueurs sériques

Premier trimestre

Complications de la grossesse

RÉSUMÉ

Objectif. – Identifier les applications et l'utilité des marqueurs sériques dosés au premier trimestre dans la prédiction, le diagnostic précoce et la prise en charge des différentes complications de la grossesse.
Méthodes. – Huit cent quatre-vingt patientes ont été incluses dans cette étude prospective menée à l'échelle régionale dans le gouvernorat de Bizerte au Nord de la Tunisie en collaboration entre les secteurs privé et public. Les marqueurs sériques du premier trimestre, PAPP A et β hCG, ont été dosés dans le même laboratoire. La performance de ces marqueurs ont été étudiés dans la prédiction des complications adverses de la grossesse.

Résultats. – La prévalence des différentes complications de la grossesse était de : 8,6 % pour l'accouché prématurément, 9,2 % pour l'hypertension ou la pré-éclampsie, 5,8 % pour le RCIU et 7,3 % pour la perte de grossesse. Les taux de PAPP A ont été plus bas dans les groupes perte fœtale ($p = 0,005$), pathologies vasculaires ($p = 0,001$) et prématurité ($p = 0,001$). De plus, un taux plus bas de β hCG était associé à la survenue de pathologies placentaires type retard de croissance ($p = 0,037$) et hypertension artérielle ($p = 0,034$) et paraît ne pas avoir de valeur prédictive dans la survenue de prématurité ($p = 0,76$) et de perte fœtale ($p = 0,189$). L'étude de régression logistique a montré une valeur prédictive significative de ces marqueurs.

Conclusion. – Les marqueurs sériques du premier trimestre semblent avoir une bonne valeur prédictive des complications adverses de la grossesse. Un modèle de prédiction de risque pourrait être conçu à partir de ces marqueurs et en associant des caractéristiques maternelles et échographiques afin de cibler en prophylaxie une population à risque.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives. – Identify applications and utility of serum markers dosed in the first trimester in predicting, early diagnosis and management of various complications of pregnancy.

Methods. – Eight hundred and eighty patients were included in this prospective regional study performed in the governorate of Bizerte in northern Tunisia in collaboration between the private and public sectors. Serum markers of the first quarter, PAPP A and β hCG, were measured in the same laboratory. The performance of these markers was studied in the prediction of adverse pregnancy complications.

Results. – The prevalence of various pregnancy complications was 8.6% for birth prematurely, 9.2% for hypertension or preeclampsia, IUGR 5.8% and 7.3% for loss pregnancy. PAPP A levels were lower in fetal loss group ($P = 0.005$), vascular disease group ($P = 0.001$) and preterm delivery group ($P = 0.001$). In

Keywords:

Serum markers

First trimester

Pregnancy complications

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : arij2009@voila.fr (A. Bouzid).

addition, a lower rate of β hCG was associated with the occurrence of placental pathologies such as growth retardation ($P=0.037$) and hypertension ($P=0.034$) and appears to have no predictive value in the occurrence of preterm birth ($P=0.76$) and fetal loss ($P=0.189$). Logistic regression analysis showed a significant predictive value of these markers.

Conclusion. – Serum markers of the first trimester appear to have adequate predictive validity of adverse pregnancy complications. A risk predictive model could be designed based on these markers and involving maternal and ultrasound features in order to target prophylactically a high risk population.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Au début des années 1990, la découverte de nouveaux marqueurs biochimiques dosables dans le sang maternel a permis de généraliser une stratégie de dépistage des aneuploïdies, applicable à toutes les femmes enceintes indépendamment de leur âge [1]. La plupart des centres européens utilisent les marqueurs du premier ou du deuxième trimestre et la mesure de la clarté nucale [2].

En Tunisie, les modalités de dépistage changent d'un centre à un autre et du secteur privé au secteur public. Une politique nationale pour uniformiser le dépistage semble indispensable.

La prise en charge anténatale a également pour but d'identifier précocement les grossesses à haut risque, qu'il s'agisse d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin ou de pré-éclampsie. Multiples études récentes se sont intéressées à la valeur des marqueurs sériques maternels pour prédire ces complications.

Le but de notre étude est d'identifier les applications et l'utilité des hormones maternelles dosées au premier trimestre dans la prédiction, le diagnostic précoce et la prise en charge des différentes complications obstétricales.

2. Méthodes

Nous avons mené une étude prospective durant la période allant de janvier 2012 à juin 2014, l'étude a été menée à l'échelle régionale dans le gouvernorat de Bizerte au Nord de la Tunisie en collaboration entre les secteurs privé et public. Nous avons inclus toutes les patientes enceintes ayant eu un dosage des marqueurs sériques au premier trimestre entre 11 SA et 13 SA + 6 j.

Les marqueurs dosés étaient : *pregnancy-associated plasma protein-A* (PAPP A) et *free β -subunit of human chorio-gonadotrophin* (β hCG).

L'âge gestationnel a été identifié selon une échographie précoce avec mesure de la longueur cranio-caudale et de la clarté nucale. Les deux clichés étaient adressés au laboratoire avec la fiche de renseignements, la présence des clichés était une condition d'inclusion dans notre étude. Les patientes qui n'ont pas encore accouché ont été exclues de l'étude.

Un échographiste expérimenté a fait l'interprétation des clichés échographiques et toutes patientes avec un cliché ininterprétable, une hyper-clarté nucale (supérieur au 95^e percentile) ou un score d'Hermann inférieur à 6 a été exclue de l'étude.

Le dosage a été effectué au sein du même laboratoire, qui utilise le logiciel SsdwLab version 5 de Roche. Le laboratoire fournit les dosages en valeurs et en multiples de la médiane (MoM) selon les références de la Foetal Medecine Foundation (FMF) étant donné qu'il n'existe pas de courbes tunisiennes.

Les différentes mesures ont été corrigées selon l'IMC, la présence ou non de diabète et le tabagisme. Les différentes caractéristiques démographiques ont été fournies par les parturientes en remplissant un questionnaire au moment du prélèvement sanguin.

Étant donné l'association démontrée entre marqueurs sériques anormaux et aneuploïdies, nous les avons exclues, afin de minimiser les biais. Tous les cas d'aneuploïdies ont été confirmés par un caryotype foetal sur villosités chorionales ou sur liquide amniotique dans un laboratoire de génétique universitaire de référence. Nous n'avons pas non plus inclus les patientes enceintes de jumeaux.

Les caractéristiques maternelles relevées étaient : l'IMC, la parité, le diabète et le tabagisme.

Nous avons comparé les multiples de la médiane (MoM) des marqueurs sériques du premier trimestre pour les patientes ayant eu des complications pendant la grossesse versus celles qui ont eu une grossesse sans incidents.

Les complications dans notre étude ont été : la perte foetale définie par une mort foetale in utero au-delà de 14 SA, l'accouchement prématuré (avant 37 SA et avant 34 SA) la prématurité étant spontanée, le retard de croissance intra-utérin (RCIU, la limite étant définie par le 10^e percentile) et les désordres hypertensifs (hypertension, pré-éclampsie). Les désordres hypertensifs ont été définis par une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mm Hg au-delà de la 20^e semaine d'aménorrhée associée ou non à une protéinurie de 24 heures supérieure ou égale à 300 mg ou supérieure ou égale à 2+ à la bandelette urinaire.

Le diagnostic de ces complications était fait rétrospectivement en contactant les patientes par téléphone, par l'intermédiaire du médecin traitant, ou au fur et à mesure par les dossiers d'hospitalisation à l'hôpital régional de Bizerte ou à la clinique de Bizerte.

Pour tous les dossiers exclus de l'étude, nous avons communiqué la cause de l'exclusion au médecin traitant par messagerie électronique.

Pour chaque complication, nous avons créé deux groupes : un groupe A (atteint) et un groupe C (contrôle ou non atteint). Nous avons cherché à identifier une association statistique entre les caractéristiques maternelles (cliniques et hormonales) et les différentes complications.

L'étude statistique a été effectuée à l'aide du logiciel de statistiques pour les sciences sociales SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, États-Unis), version 20. Pour chaque complication étudiée, nous avons cherché une association statistique entre l'état pathologique et les valeurs des marqueurs sériques (PAPP A et β hCG libre). La comparaison de deux moyennes sur séries indépendantes a été effectuée par le test non paramétrique de Mann et Whitney. La comparaison de pourcentages sur séries indépendantes a été effectuée par le test du χ^2 de Pearson. En cas de significativité au test du χ^2 et de non-validité de ce test, la comparaison des deux pourcentages a été réalisée par le test exact bilatéral de Fisher. La signification statistique p a été fixée à $p < 0,05$.

Une étude de régression logistique binaire a été établie pour identifier la relation entre les variables biochimiques et les différentes complications de la grossesse.

Tableau 1

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patientes ayant eu une perte fœtale avec celles ayant eu une naissance vivante.

	Groupe A (n=64)	Groupe C (n=816)	p
Âge (année) [écart-type]	34,5 [4,7]	31,2 [5,6]	0,034
IMC (kg/m ²)	27,3	26,5	0,035
Parité (moyenne)	0,65	1,02	0,003
Diabète (%) (n)	3,1 %	5,3 %	0,65
Tabac (%) (n)	1,5 % (n=1)	1,4 % (n=12)	0,456
PAPP A (MoM) [extrêmes]	0,47 [0,21–1,17]	1,78 [0,41–6,89]	0,005
βhCG (MoM) [extrêmes]	1,98 [0,45–9,87]	1,93 [0,18–11,67]	0,189

3. Résultats

Durant la période d'étude, 1516 patientes ont eu des marqueurs sériques au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse dont 13 avaient une grossesse gémellaire. Parmi les 1503 singletons, 1018 ont eu un dosage au premier trimestre. Les cas d'aneuploïdies, au nombre de 36, n'ont pas été inclus dans l'étude. Nous avons dû éliminer de l'étude 78 patientes à cause de la qualité des clichés d'échographie, d'un score d'Hermann jugé bas ou d'une hyper-clarté nucale. Vingt-quatre dossiers ont été également exclus à cause de données manquantes (fiche de renseignement mal remplie, patiente perdue de vue). Le nombre final de patientes incluses était de 880.

L'âge moyen des parturientes était de 31 ans [18–47], un poids moyen de 64 kg [40–135] et une taille moyenne de 161 cm [142–173] avec un IMC moyen de 27 kg/m² [18–41]. Toutes les patientes étaient caucasiennes et la parité moyenne était de 1,26 [0–5]. Le diabète compliquait 46 grossesses (5,2 %) et 13 patientes (1,4 %) ont déclaré consommer du tabac durant la grossesse.

L'âge gestationnel moyen au moment du prélèvement était de 12,3 SA [11–13,6].

Parmi les patientes incluses dans l'étude, 76 (8,6 %) ont accouché prématurément, 81 (9,2 %) ont eu une hypertension ou une pré-éclampsie tandis que 52 (5,8 %) ont donné naissance à un enfant hypotrophe avec un poids inférieur au 10^e percentile. Parmi les 76 accouchements prématurés, la prématurité était spontanée dans 46 % des cas et iatrogène dans 54 % des cas.

Le taux de naissance vivante était de 92,7 %.

3.1. Perte fœtale

Un âge plus avancé, un IMC plus élevé et une parité plus importante sont retrouvés dans le groupe A et sont associés de façon significative à un taux plus élevé de pertes fœtales (Tableau 1). Le taux de PAPP A était plus bas dans le groupe A, avec un risque de pertes fœtales plus élevé mais cette association était non significative ($p = 0,068$) (Tableau 1).

3.2. Accouchement prématuré (avant 37 SA et avant 34 SA)

Le taux des PAPP A était significativement plus bas dans le groupe A de patientes ayant accouché prématurément avant 37 SA et dans le sous-groupe A' des accouchements avant 34 SA que dans

Tableau 2

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patientes ayant eu un accouchement prématuré et celles ayant accouché à terme.

	Groupe A (n=58)	Groupe C (n=804)	p	Groupe A' (n=18)	p
Âge (année) [écart-type]	31,2 [5,6]	31,8 [5,7]	0,691	29,6 [3,9]	0,035
IMC (kg/m ²)	26,4	27,1	0,067	26,8	0,086
Parité (moyenne)	0,48	1,1	< 0,001	0,37	< 0,001
Diabète (%) (n)	10,3 % (n=6)	4,6 % (n=37)	0,001	16,6 % (n=3)	0,001
Tabac (%) (n)	1,3 % (n=1)	1,4 % (n=12)	0,76	0 % (n=0)	
PAPP A (MoM) [extrêmes]	1,67 [0,76–1,58]	1,93 [0,41–6,89]	0,081	0,61 [0,34–1,45]	0,001
βhCG (MoM) [extrêmes]	1,89 [0,57–8,79]	1,93 [0,18–11,67]	0,79	1,87 [0,57–8,23]	0,76

Tableau 3

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patientes dont la grossesse a été compliquée d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et celles ayant eu un bébé eutrophique.

	Groupe A (n=52)	Groupe C (n=828)	p
Âge (année) [écart-type]	34,5 [4,7]	31,2 [5,6]	0,006
IMC (kg/m ²)	24,3	27,5	0,005
Parité (moyenne)	0,61	1,23	0,001
Diabète (%) (n)	3,8 (n=2)	5,3 (n=44)	0,65
Tabac (%) (n)	1,9 (n=1)	1,3 (n=12)	0,036
PAPP A (MoM) [extrêmes]	0,65 [0,33–1,17]	1,83 [0,54–6,89]	0,001
βhCG (MoM) [extrêmes]	1,64 [0,67–11,67]	1,89 [0,18–9,87]	0,037

Tableau 4

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patientes ayant eu une pathologie hypertensive durant la grossesse avec le groupe témoin.

	Groupe A (n=81)	Groupe C (n=799)	p
Âge (année) [écart-type]	31,5 [4,7]	31,2 [5,6]	0,654
IMC (kg/m ²)	26,6	27,3	0,546
Parité (moyenne)	0,57	1,19	0,001
Diabète (%) (n)	13 (n=11)	4,3 (n=35)	0,003
Tabac (%) (n)	2,4 (n=2)	1,3 (n=11)	0,076
PAPP A (MoM) [extrêmes]	0,41 [0,34–1,68]	1,87 [0,67–6,89]	0,037
βhCG (MoM) [extrêmes]	1,61 [0,41–11,67]	1,86 [0,18–10,08]	0,034

le groupe C. En revanche, la βhCG n'a pas montré de différence entre les deux groupes (Tableau 2).

3.3. Retard de croissance intra-utérin

Les deux groupes A et C ont montré une différence significative avec des taux de PAPP A et βhCG plus bas dans le groupe « RCIU » (Tableau 3).

3.4. Désordres hypertensifs

Les facteurs tels qu'un âge plus avancé, une parité moins importante, un diabète, des taux de PAPP A et de βhCG plus bas sont associés à l'hypertension de manière significative (Tableau 4).

L'étude de régression logistique (Tableau 5) a montré qu'un taux bas de PAPP A est corrélé à un risque accru de pertes fœtales (OR = 0,51) ($p = 0,005$), de RCIU (OR = 0,68) ($p = 0,001$), d'accouchements prématurés avant 34 SA (OR = 0,68) ($p = 0,001$) et de pathologies vasculaires (OR = 0,78) ($p = 0,037$).

Un taux plus bas de βhCG était corrélé à un risque accru de pathologies placentaires type RCIU (OR = 0,78) ($p = 0,037$) et désordres hypertensifs (OR = 0,69) ($p = 0,034$) mais n'était pas corrélé à un sur-risque de pertes fœtales (OR = 1,02) ($p = 0,189$) ou d'accouchement prématuré (OR = 0,95) ($p = 0,76$).

4. Discussion

Notre étude montre que les PAPP A et βhCG peuvent avoir une valeur prédictive pour certaines dysgravidies. Des taux plus bas de PAPP A sont retrouvés dans les groupes perte fœtale, pathologies

Tableau 5

Résultats de l'étude de modèle de régression logistique dans la prédiction des différentes complications de la grossesse.

	Naissance vivante, OR (95 % IC)	RCIU, OR (95 % IC)	Prématuré < 34, OR (95 % IC)	HTA et pré-éclampsie, OR (95 % IC)
Âge	1,11 (1,03–1,12)	1,17 (0,98–1,2)	0,94 (0,8–0,97)	1,01 (0,98–1,04)
IMC	1,14 (0,78–1,54)	0,89 (1,04–1,10)	0,97 (0,95–1,45)	0,98 (0,84–1,63)
Parité	0,78 (0,54–0,98)	0,86 (0,65–1,45)	0,67 (0,66–2,24)	0,79 (0,44–2,46)
Diabète	0,97 (0,77–1,13)	0,96 (0,87–1,1)	0,67 (0,45–1,21)	0,89 (0,87–1,34)
Tabac	0,54 (0,22–1,33)	0,49 (0,27–0,89)	0,67 (0,65–0,98)	0,76 (0,75–1,12)
PAPP A	0,51 (0,34–1,77)	0,68 (0,38–2,49)	0,95 (0,87–1,34)	0,78 (0,54–1,23)
βhCG	1,02 (0,81–1,29)	0,78 (0,60–1,62)	0,68 (0,38–2,49)	0,69 (0,52–1,67)

vasculaires et prématurité. De plus, un taux plus bas de βhCG est associé à la survenue de pathologies placentaires type retard de croissance et hypertension artérielle et paraît ne pas avoir de valeur prédictive dans la survenue de prématurité et de perte fœtale.

De nombreuses études ont décrit une association significative entre baisse des taux de PAPP A et dysgravidies [3–9], cependant la spécificité et la valeur prédictive positive du risque individuel restent basses et variables d'une étude à l'autre. Deux larges études avec un niveau de preuve puissant ont pu conclure à la valeur prédictive positive des taux bas de PAPP A en matière de complications : hypertension, perte fœtale et prématurité [10,11]. De même, l'étude de Canini et al. [12] a conclu à une association entre les taux de PAPP A et le poids de naissance.

Nous retrouvons les mêmes résultats en matière d'accouchement prématuré que Dane et al. [13], qui a étudié les PAPP A entre 11 SA et 14 SA. De même, Stout et al. [14] ont conclu que cette association était corrélée au MoM, c'est-à-dire que plus les PAPP A sont bas plus le risque est significatif avec une sensibilité de 77 % pour une spécificité fixée à 95 %. Ainsi, la plupart des cohortes conclut que la spécificité des PAPP A, pour prédire les complications de la grossesse, est élevée, lorsque le taux est inférieur au 5^e ou au 10^e percentile, ce qui correspond à un taux respectivement inférieur à 0,4 ou à 0,5 MoM [3].

La PAPP A est un produit du placenta et de la caduque, sécrétée dans la circulation maternelle pendant la grossesse. Elle a été identifiée comme une protéine de liaison de l'IGF (IGFBP)-4 protéase qui protéolyse IGFBP-4 et augmente ainsi la biodisponibilité de l'insuline growth factor (IGF). Un taux bas de PAPP A est ainsi associé à un taux sanguin plus élevé de cette protéine de liaison et par conséquent, un taux plus bas d'IGF libre. Cet IGF joue un rôle majeur dans la régulation de la croissance fœtale en contrôlant la consommation du glucose et des acides aminés par le trophoblaste. De plus, cette protéine paraît jouer un rôle dans le contrôle [15–17] hormonal de l'invasion trophoblastique. Ceci explique d'un point de vue biologique l'association entre des taux bas de PAPP A et les complications d'une mauvaise invasion trophoblastique au premier trimestre (pré-éclampsie, perte fœtale, faible poids de naissance et retard de croissance intra-utérin). Les infarctus placentaires, une villite chronique, une lésion des vaisseaux utéroplacentaires à type de thrombose, d'hématome expliqueraient le risque accru d'accouchement prématuré [18].

L'étude de Dugoff et al. [10] a trouvé une corrélation entre des taux bas de βhCG (< 5^e percentile) et retard de croissance intra-utérin mais ne retrouve aucun rapport avec les autres complications de la grossesse. Dans notre étude, nous avons retrouvé des taux bas de βhCG pour prédire le retard de croissance et les désordres hypertensifs.

Le caractère rétrospectif du recueil des données constitue une limite à notre étude. Cependant, le fait que l'étude ait été effectuée conjointement entre secteur privé et public à l'échelle régionale rend difficile le recueil prospectif d'informations surtout en l'absence d'une base de données régionales.

Le recueil des renseignements cliniques et les résultats des marqueurs était aisé, et ce grâce à la collaboration entre le service de gynécologie-obstétrique et le laboratoire ayant effectué les dosages. Une fiche de renseignement a été spécialement conçue pour permettre le recueil de données ainsi que les coordonnées des patientes et des médecins traitants.

Cette étude préliminaire a montré une association significative entre les taux anormalement élevés des biomarqueurs et certaines complications de la grossesse. Ces résultats constituent une première étape, le but étant d'établir un modèle prédictif pour chaque complication, fondé sur les caractéristiques cliniques, échographiques et biologiques.

Le nombre important de patientes et le fait que les dosages aient été effectués dans le même laboratoire sont des points forts de notre étude.

5. Conclusion

La recherche de l'ADN fœtal dans le sang maternel pourrait compléter les marqueurs sériques dans le dépistage des aneuploïdies. Cependant, le recours aux marqueurs sériques n'est pas uniquement une nécessité de moyens, mais aussi la conviction que ces marqueurs ont une grande valeur prédictive, certes dans les aneuploïdies, mais aussi dans les complications adverses de la grossesse.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions tous les gynécologues du gouvernorat de Bizerte, Tunisie pour leur collaboration et leur contribution à la réalisation de ce travail.

Références

- [1] Roux F, Davios P, Roux N, Pellissier MC. Évaluation du facteur de risque de trisomie 21 fœtale. Comparaison de deux combinaisons de marqueurs sériques maternels : hCG + AFP + uE 3 versus βhCG libre + AFP. *Immunoanal Biol Spec* 1995;10:167–8.
- [2] Skjoth M, Draborg E, Pedersen CD, Hansen HP, Lamont RF, Jorgensen JS. Providing information about prenatal screening for Down syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:125–8.
- [3] Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762–7.
- [4] Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KP. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265–70.
- [5] Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778–82.

- [6] 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* 2002;17:352–6.
- [7] Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, et al. 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* 1998;18:147–52.
- [8] Johnson MR, Riddle AF, Grudzinskas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KP. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. *Hum Reprod* 1993;8:1942–7.
- [9] Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:505–8.
- [10] Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446–51.
- [11] Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452–8.
- [12] Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Gallo Afflitto C, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008;89:174–84.
- [13] Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery Doppler indices and pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70 (Suppl. 2):126–31.
- [14] Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta* 2013;34:14–5.
- [15] Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulin-like growth factors: their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994;39:249–56.
- [16] Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:19–24.
- [17] Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:S90–6.
- [18] Salafia CM, Ghidini A, Lopez-Zeno JA. Uteroplacental pathology and maternal arterial mean blood pressure in spontaneous prematurity. *J Soc Gynecol Invest* 1998;5:68–74.