



Marqueurs sériques et diagnostic prénatal de la trisomie 21

Françoise Muller
Louis Dallaire

F. Muller: Hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue du Général-de Gaulle, 92104 Boulogne Cedex, France. L. Dallaire: Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine, 3175, côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5, Canada.

► Le diagnostic prénatal de la trisomie 21 repose sur le caryotype fœtal. Cet examen ne peut être réalisé qu'après prélèvement invasif présentant un risque de mort fœtale. Il faut donc définir les patientes à risque accru de trisomie 21. Trois groupes sont ainsi définis : les patientes d'âge maternel avancé, les patientes avec anomalie fœtale observée à l'échographie et les patientes avec marqueurs sériques maternels anormaux. En 1998, en France, 58 % des femmes enceintes ont bénéficié de ce dépistage, 72 % des cas de trisomie 21 ont été dépistés nécessitant 6,33 % d'amniocentèse. En France comme au Canada, la combinaison âge maternel, échographie et marqueurs sériques est la voie d'avenir pour limiter les gestes invasifs. ◀

TIRÉS À PART

F. Muller.

Il y a 25 ans la médecine fœtale n'existait pas. La naissance de cette hyperspécialité médicale est le fruit des avancées considérables qu'ont connues durant ces deux dernières décennies les techniques médicales. L'échographie tout d'abord, en permettant une étude de plus en plus fine de la morphologie fœtale, dépiste précocement les principales malformations de l'embryon et du fœtus. Elle a également permis, par l'échoguidage, de sécuriser l'ensemble des gestes obstétricaux liés au diagnostic prénatal (amniocentèse, cordocentèse, biopsie chorale). Puis, l'essor de la biologie moléculaire et des nouvelles techniques de cytogénétique ont apporté fiabilité et rapidité au diagnostic anténatal. Mais, sur le plan de la santé publique, c'est sans nul doute le dépistage de la trisomie 21, à l'échelon national français, qui aura constitué la plus grande avancée pour ce pays. En effet, la recherche de cette anomalie chromosomique, cause la plus fréquente de retard mental, n'était réservée, jusqu'au milieu des années 1980, qu'aux seules patientes de 38 ans et plus alors qu'il était accessible aux femmes de 35 ans et plus au Canada, et dans beaucoup

d'autres pays. De façon concomitante, l'amélioration de l'échographie recherchant les anomalies morphologiques évocatrices de trisomie 21 (plus particulièrement l'aspect de la nuque fœtale au 1^{er} trimestre, les malformations cardiaques et digestives au 2^e trimestre), et la découverte d'une modification du profil hormonal chez les patientes portant un fœtus atteint de trisomie 21 (augmentation de l'hCG et effondrement de l'AFP), ont permis de proposer à toutes les femmes un dépistage de cette anomalie chromosomique.

Une fois les aspects techniques maîtrisés, la décision de la mise en place d'une politique de dépistage des anomalies fœtales dans un pays dépend de plusieurs facteurs, en particulier de la fréquence de la maladie et de la législation concernant la grossesse. Le diagnostic prénatal est l'objet de débats pour tenter d'établir des principes éthiques consensuels. En France, avec l'avis du Comité consultatif national d'éthique, une organisation réglementaire du diagnostic prénatal a été progressivement instaurée tant du point de vue clinique qu'en ce qui concerne les laboratoires, afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des anomalies fœtales.

Législation concernant l'interruption de la grossesse

Les politiques de dépistage mises en place sont bien évidemment liées aux possibilités légales d'interruption de la grossesse. Au plan international, trois types de politiques existent concernant l'interruption volontaire de grossesse: les pays où la législation interdit l'interruption de la grossesse, les pays où elle est licite (Canada, États-Unis, Belgique) quel que soit le motif mais jusqu'à une date limite allant de 12 à 22-24 SA (semaines d'aménorrhée), et la France, où l'interruption de la grossesse est possible jusqu'à 12 semaines pour détresse maternelle (loi sur l'IVG de 1975), et sans limite d'âge gestationnel en cas de malformation grave. La loi dite «de bioéthique» (n°94-654), parue le 30 juillet 1994, précise que l'interruption ne peut se faire qu'en cas de maladie «d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic».

Organisation du diagnostic prénatal

Le modèle français

Les femmes enceintes bénéficient en France d'une consultation médicale à chaque mois de grossesse, avec prise en charge de 100%. Plusieurs dosages sériques maternels sont réalisés: détermination des groupes érythrocytaires ABO et rhésus, sérologie pour la toxoplasmose (si la patiente n'est pas immunisée, un contrôle est effectué tous les mois), sérologie pour la rubéole (possible mais non systématiquement réalisée) et dépistage de la trisomie 21 entre la 15^e et 17^e SA révolue, proposé avec toute l'information nécessaire et la libre décision des couples.

En France, le diagnostic prénatal est très réglementé tant en ce qui concerne les laboratoires que pour la prise en charge des grossesses pathologiques, surtout depuis la Loi de bioéthique et la parution de ses décrets d'application. Les laboratoires sont soumis à autorisation d'exercer des actes de diagnostic prénatal, six agréments recouvrant l'ensemble des explorations en vue d'un diagnostic prénatal: cytogénétique, marqueurs

sériques maternels, biochimie, hématologie, immunologie, et biologie moléculaire (décret du 6 mai 1995). L'autorisation concerne une personne donnée dans un site donné. Sur les 3000 laboratoires d'analyses médicales publics et privés, 62 sont actuellement autorisés pour les marqueurs sériques maternels, 38 pour la biochimie fœtale, 3 pour l'hématologie, 4 pour l'immunologie, 79 pour la cytogénétique et 44 pour la biologie moléculaire.

A l'issue du diagnostic prénatal, la décision de l'interruption ou de la poursuite de la grossesse doit se faire au sein d'un centre multidisciplinaire de médecine fœtale, regroupant les compétences en obstétrique, échographie, génétique médicale, pédiatrie, psychologie, fœto-pathologie et biologie et si la femme enceinte en fait la demande (décret du 28 mai 1997). Depuis cette date, trente-neuf centres publics ou, plus rarement, privés ainsi définis ont été autorisés en France.

Il n'y a pas de registre national français des malformations mais uniquement des registres régionaux dans quatre régions: Ile-de-France, Rhône-Alpes, Centre-Auvergne, Alsace-Lorraine mais des évaluations de l'activité des centres (qui sont tenus de conserver tous leurs documents) sont prévues par la loi.

Le modèle canadien

Au Canada, la population bénéficie d'un système d'assurance-santé universel régi par les provinces. Si la grossesse ne présente aucune complication, deux échographies seront pratiquées, dont une au deuxième trimestre et l'autre généralement vers la fin du dernier trimestre. Toutes les femmes enceintes de 35 ans et plus ont accès à l'amniocentèse, mais il n'existe pas de réglementation pour les actes de biologie prénatale.

Diagnostic prénatal de la trisomie 21

Organisation en France

Concernant le cas de la trisomie 21, deux grands groupes doivent être distingués: celui des femmes dont le risque est déjà connu au moment de la grossesse, et celui, survenant dans

la population générale, qui fait suite à la découverte d'une anomalie décelée grâce aux méthodes de dépistage mises en place.

1. Les patientes présentant un risque a priori

Depuis 1981, en plus des femmes appartenant à des familles avec remaniement chromosomique, l'étude du caryotype fœtal est proposée en France aux femmes enceintes âgées de 38 ans et plus, en raison du risque d'anomalie chromosomique qui croît avec l'âge maternel (cette limite a été fixée à 35 ans au Canada et dans de nombreux pays). Le nombre de femmes enceintes âgées de 38 ans et plus ne cesse d'augmenter; en 1996, il représentait 6% des femmes enceintes. Il faudrait donc effectuer 43000 caryotypes pour cette seule indication et 110000 si le seuil était abaissé à 35 ans, dans l'éventualité où toutes ces patientes choisiraient de recourir à une amniocentèse, ce qui n'est pas le cas.

2. Les femmes sans risque a priori

Pour les femmes ne présentant pas de risque *a priori*, c'est-à-dire les femmes plus jeunes, la possibilité, d'avoir accès au diagnostic prénatal constitue un progrès considérable. Deux méthodes différentes permettent de dépister les anomalies morphologiques graves et la trisomie 21: l'échographie et les marqueurs sériques dans le sérum maternel.

• Dépistage par échographie

Trois échographies sont pratiquées au cours de la grossesse, une à chaque trimestre. Un consensus s'est maintenant établi pour que la première échographie morphologique soit réalisée vers 11-13 SA, permettant d'une part le diagnostic des malformations morphologiques les plus graves (anencéphalie, amélie), et d'autre part la mesure de la clarté nucale fœtale dans le cadre d'un dépistage de la trisomie 21. Si plus de 95% des patientes bénéficient effectivement d'une échographie au 1^{er} trimestre, 50% seulement l'ont à 11-13 SA, période optimale pour la mesure de la clarté nucale, les autres l'ayant beaucoup plus tôt, le plus souvent à 8 semaines. La 2^e échographie est réalisée vers 22 SA et la 3^e vers 33 SA. Plus de 90% des femmes en France bénéficient de ces trois écho-

graphies. Cependant, seules les malformations les plus sévères sont décelées, par exemple 100 % des anencéphalies mais seulement 50 % des spina-bifida. Si 80 % des enfants atteints de trisomie 21 présentent des anomalies cardiaques, celles-ci ne sont pas toujours dépistables par l'échographie. D'autres malformations graves (digestives, urinaires ou cardiaques) sont décelables, mais elles ne représentent que 20 % des cas.

• *Marqueurs sériques maternels pour le dépistage de la trisomie 21*

Depuis 1984, de nombreuses études ont montré que la mesure de marqueurs biochimiques dans le sérum maternel entre 15 et 17 SA peut être utile pour identifier des grossesses avec trisomie 21 fœtale. Parmi les très nombreux marqueurs étudiés depuis cette date, quatre sont utilisés à grande échelle : hCG totale ou sa fraction β -hCG libre, AFP (α -fœtoprotéine) et uE3 (œstriol). Des logiciels de calcul sont utilisés pour estimer un risque individuel de trisomie 21 fœtale. Ces logiciels intègrent à la fois le risque de trisomie 21 lié à l'âge maternel seul et celui calculé d'après la valeur des marqueurs sériques de la patiente. Le modèle mathématique est fondé sur la comparaison de deux populations, une population avec trisomie 21 fœtale et une population normale. Il repose sur la *likelihood ratio* (figure 1). Une méta-analyse montre que pour 5 % d'amniocentèses générées, le taux de détection de la trisomie 21 est de 65 % [1].

Les marqueurs sériques sont maintenant de pratique courante dans la plupart des pays mais les mécanismes physiopathologiques qui régissent leurs modifications restent inexplicables. L'AFP est synthétisée par le foie fœtal, son abaissement en cas de trisomie 21 reste incompris. L'hCG est synthétisée par le placenta. Les mécanismes de contrôle de sa synthèse dans la grossesse normale et avec trisomie 21 ne sont pas connus, mais plusieurs hypothèses ont été avancées. L'hCG augmente rapidement au cours du 1^{er} trimestre avec un pic à 9-10 semaines suivi d'une chute rapide puis d'un plateau de 20 semaines à la fin de la grossesse. L'hCG est constituée de deux chaînes, l'une α l'autre β . Il est acquis que le taux de synthèse de l'hCG totale est gouverné

par le taux de synthèse de la fraction β libre. Les modifications morphologiques du trophoblaste (invasion du tissu maternel par le trophoblaste, arrivée du flux sanguin dans la chambre intervillieuse et fusion chorioamniotique) seraient à l'origine des variations physiologiques de l'hCG. Le taux d'hCG serait régulé par un mécanisme de rétrocontrôle, la liaison de l'hCG à son récepteur entraînant une diminution de sa synthèse.

Dans la trisomie 21, la différenciation du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste est modifiée ; cette immaturité placentaire expliquerait les valeurs élevées d'hCG [2, 3]. Le rôle de facteurs régulateurs de la transcription de hCG a été avancé. La concentration en ARNm de β hCG libre dans le placenta normal est identique à celle du placenta de trisomie 21 [4]. Mais des résultats inverses ont été obtenus par Eldar-Geva [5]. La synthèse de l'hCG est sous la dépendance de six gènes dont seuls 2 sont très actifs au niveau du placenta, le 3 et le 5. Le promoteur du gène $\beta 5$ serait plus actif dans la trisomie 21 [6]. Les modifications pourraient également être post-transcriptionnelles, des anomalies de la glycosylation de l'hCG ayant été démontrées [7].

De 1986 à 1991, quelques équipes françaises ont mis en place le dépistage à un échelon local. En 1991-1992, une étude multicentrique était réalisée confirmant la pertinence de ce dépistage. Depuis 1997 (arrêté du 30 septembre 1997), ce dépistage est mis en place à l'échelon national, avec une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale et accompagné, comme nous l'avons vu précédemment, d'un encadrement très rigoureux. Il comporte la nécessité d'une information et l'obtention d'un consentement éclairé signé par la patiente. Lorsque celle-ci se trouve dans le groupe à risque, une amniocentèse intégralement prise en charge lui est proposée.

Au cours de l'année 1997, première année en France de mise en place du dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels, 52 % des femmes enceintes ont choisi de faire pratiquer les dosages. Un double test (AFP et hCG ou β hCG) est pratiqué dans 75 % des laboratoires, pourcentage identique à celui observé dans les pays anglo-saxons. Au total

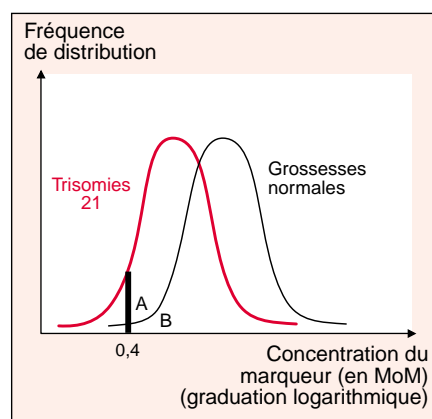


Figure 1. Exemple de calcul du facteur de multiplication en fonction de la concentration du marqueur (pour $C = 0,4$ MoM, $f = A/B = 3,1$) (d'où, pour une patiente de 35 ans, un risque cumulé de $1/386 \times 3,1 = 1/124$). MoM : multiple de la médiane.

6,08 % d'amniocentèses ont été induites chez les femmes de moins de 38 ans, permettant de déceler 318 des 443 cas de trisomie 21, soit 72 % de taux de dépistage. La valeur prédictive positive des marqueurs sériques était, pour l'année 1997, de 1 sur 71 (une trisomie 21 dépistée pour 71 caryotypes réalisés).

En 1998, 56 % des femmes enceintes ont bénéficié du dépistage, induisant 6,33 % d'amniocentèse et permettant de déceler 408 cas de trisomie 21. La valeur prédictive positive des marqueurs sériques était, pour l'année 1998, de 1 sur 90.

On remarque donc que l'adhésion des médecins et des patientes a été très forte dès la première année. Les marqueurs sériques sont extrêmement efficaces puisque leur valeur prédictive positive (VPP) est plus grande que l'âge maternel seul à 38, 39 ou même 40 ans (1/200).

Ces résultats sont connus grâce à la bonne coordination des laboratoires français regroupés en association (ABA, Association des biologistes agréés).

Organisation au Canada

Les signes d'appel échographiques au second trimestre (cardiopathie, augmentation de l'épaisseur des tissus mous du cou), en l'absence du dépistage sérique, permettent de dépister un certain nombre de cas de trisomies 21.

Tableau I

RÉSULTATS DU DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 PAR LES MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS*

	1997	1998
Patientes de moins de 38 ans		
Nombre total de patientes	372 236	426 335
Nombre de patientes avec risque $\geq 1/250$ (%)	22 647 (6,08%)	27 019 (6,34%)
Nombre total de trisomie 21	443	452
Nombre de cas de trisomie 21 avec risque $\geq 1/250$	318	325
Taux de dépistage par marqueurs sériques	71%	71%
VPP** des marqueurs sériques	1 sur 71	1 sur 83

*ABA, association des biologistes agréés; **VPP: valeur prédictive positive.

Au Québec, en 1998, 54 % des trisomies 21 ont été diagnostiquées par amniocentèse dès le deuxième trimestre de la grossesse: 76 fœtus et 65 nouveau-nés ont été recensés pour 77 800 naissances.

La trisomie 21 représente moins de 50 % de toutes les anomalies chromosomiques [8] diagnostiquées au deuxième trimestre de la grossesse chez les femmes âgées de 35 ans et plus, incluant celles pour lesquelles un ou des signes d'appel échographiques avaient été observés. On ne peut ignorer les autres trisomies, les aneuploïdies gonosomiques, les mosaïques et les remaniements chromosomiques équilibrés ou non pour lesquels une investigation parentale est indiquée. Un dépistage sérique négatif n'est donc pas une garantie de l'intégrité fœtale sur le plan chromosomique.

Une seule province, l'Ontario*, offre le dépistage sérique maternel sous forme du triple test depuis 1993 [9]. Quelques provinces ont récemment entrepris un dépistage fondé sur les besoins de leur population.

Au Québec, le Conseil d'évaluation des nouvelles technologies de la santé recommandait en 1999 au ministère de la Santé d'implanter un dépistage sérique du deuxième trimestre pour toutes les femmes enceintes. Mais depuis le dépôt de ce document, les avantages d'un dépistage précoce à l'aide de la clarté nucale et des marqueurs sériques dont la PAPP-A et l'hCG ont été rapportés. Les responsables canadiens s'interrogent toutefois sur la façon

selon laquelle ce dépistage précoce pourrait être implanté compte tenu du risque d'avortements spontanés provoqués par la biopsie chorale ou l'amniocentèse à cette période de la grossesse. Une approche intégrée du dépistage des premier et deuxième trimestres est à l'étude.

Le mieux, ennemi du bien

La bonne adhésion en France des patientes au dépistage échographique fait que de nombreuses amniocentèses sont induites par la seule échographie. L'absence de registre national des prélèvements ovulaires réalisés pour cette indication ne permet pas d'en connaître le nombre.

La moitié environ des femmes enceintes bénéficie de trois dépistages successifs, échographie du 1^{er} trimestre, marqueurs sériques à 11-13 semaines, marqueurs sériques maternels à 15-16 semaines et échographie à 22 semaines. En admettant que chacun de ces examens n'induit que 5 % d'amniocentèses, ce qui semble raisonnable, au total c'est dans près de 15 % des grossesses qu'une amniocentèse devrait être pratiquée. Étant donné le risque de mort fœtale résultant de la ponction (estimé à 1 cas sur 200), cette pratique serait contraire aux objectifs fixés en politique de Santé publique. Il faut donc rapidement s'orienter vers d'autres programmes. En l'absence d'une technique permettant le diagnostic direct de trisomie 21 par simple prise de sang maternel, les deux méthodes complémentaires utilisées depuis 5 à 10 ans doivent être combinées, conduisant à un unique calcul de risque, et non plus être réalisées successivement.

Marqueurs sériques au 1^{er} trimestre

En France

La combinaison marqueurs biologiques et marqueurs échographiques est la voie d'avenir proche, pouvant raisonnablement être mise en place rapidement. Deux marqueurs sont actuellement retenus comme efficaces au 1^{er} trimestre, la β -hCG libre et la PAPP-A (*pregnancy associated placental protein of type A*). Aucune étude à grande échelle en population à bas risque n'a été publiée. Ce dépistage par les marqueurs sériques maternels au 1^{er} trimestre n'est pas autorisé actuellement en France. Deux grandes études multicentriques combinant marqueurs sériques (au 1^{er} et au 2^e trimestre) et mesure de la clarté nucale à 12 semaines ont débuté en 1999, leurs résultats ne devraient pas être connus avant la fin de l'an 2000.

Aucun marqueur révolutionnaire du 2^e trimestre susceptible de remplacer la β hCG libre n'a été trouvé à ce jour.

Au Canada

Les programmes de santé étant universels et accessibles à tous, les contraintes budgétaires sont énormes et, face à la situation actuelle où l'on retrouve 2 programmes (premier et deuxième trimestres), il faut faire un choix si aucun des deux n'est encore accessible.

En Ontario, on devra choisir d'intégrer la clarté nucale au triple test déjà en place, comme cela est suggéré dans les îles Britanniques. Ainsi, les patientes considérées comme

* La valeur prédictive du dépistage en Ontario était de 1/80 soit un ratio comparable aux données françaises.

* GLOSSAIRE *

Mesure de clarté nucale: évaluation de la distance séparant la partie interne de la peau fœtale de la partie externe des tissus mous rétro-cervicaux. Cette mesure s'effectue exclusivement entre 11 SA et 13 SA. Une valeur inférieure à 3 mm peut être considérée comme normale.

Likelihood ratio, ou facteur de vraisemblance: mesure du rapport entre la courbe des cas de trisomie 21 et celle des cas normaux.

Méta-analyse: ensemble des résultats publiés pour une même étude.

plus à risque au premier trimestre pourraient être réévaluées au second trimestre et une décision sera alors prise sur la nécessité d'utiliser une technique plus invasive comme l'amniocentèse. Les résultats du premier trimestre pourraient à la rigueur ne pas être dévoilés avant la 15^e ou 16^e semaine [10]. Pour les autres provinces, le choix d'un programme de santé n'est pas encore arrêté. L'idéal serait d'identifier un marqueur sérique spécifique à la trisomie 21 au lieu d'évaluer des protéines normales dont les taux sont sujets à des variations physiologiques importantes.

Dans un avenir plus lointain, en France comme au Canada, le diagnostic des anomalies chromosomiques pourra probablement se faire sur les cellules fœtales présentes dans le sang maternel, par simple prise de sang, avec étude chromosomique ou moléculaire de l'ADN fœtal, un défi pour ce nouveau millénaire !

Conclusions

Désormais, le diagnostic prénatal n'est plus destiné à une fraction minime de la population, mais à toutes les femmes enceintes. Cette pratique, soit au moment de l'échographie précoce, soit lors du dépistage par les marqueurs sériques, soit encore à l'échographie de 22 semaines engendre la prise de conscience d'un risque et des angoisses que les équipes médi-

cales sont amenées à prendre en charge.

Un bilan complet des examens pratiqués pendant la grossesse dans les laboratoires autorisés et l'analyse de l'activité des centres pluridisciplinaires devraient permettre d'orienter au mieux les axes de recherche et la poursuite d'une politique de Santé publique ■

RÉFÉRENCES

1. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4: 181-246.
2. Jauniaux E, Hustin J. Chromosomally abnormal early ongoing pregnancies: correlation of ultrasound and placental histological findings. *Hum Pathol* 1998; 29: 1195-9.
3. Chard T. Biochemistry and endocrinology of the Down's syndrome pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1991; 626: 580-96.
4. Brizot ML, Jauniaux E, McKie AT. Placental expression of alpha and beta subunit of human chorionic gonadotrophin in early pregnancies with Down's syndrome. *Hum Reprod* 1995; 10: 2506-9.
5. Eldar-Geva T, Hochberg A, de Groot N. High maternal serum chorionic gonadotrophin level in Down's syndrome pregnancies is caused by elevation of both subunits messenger ribonucleic acid level in trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3528-31.
6. Goshen R, Gonik B, Ariel I. High levels of maternal serum human chorionic gonadotropin in Down syndrome pregnancies: the possible role of transcription factor on chromosome 21. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 106-11.
7. Cole L, Omnari A, Cernik D, Bahado Singh R, Mahoney M. Hyperglycosylated hCG, a potential alternative to hCG in Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 1998; 18: 926-33.
8. Caron, L, Tihy, F, Dallaire, L. Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. *Am J Med Genet* 1999; 82: 149-54.
9. Carroll JC, Reid AJ, Woodward CA, et al. Ontario maternal serum screening program: practices, knowledge and opinions of health care providers. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 775-84.
10. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-7.

MS2000

Summary

Serum screening of antenatal diagnosis of Down syndrome

Trisomy 21 prenatal diagnosis is based on fetal karyotyping. Due to the risk of fetal loss related to invasive sampling of fetal tissue, karyotyping is limited to patients at increased risk for trisomy 21. Three at risk groups are defined: (1) advanced maternal age patients, (2) patients with abnormal fetal morphology at ultrasound examination and (3) patients with abnormal maternal serum markers. In 1998, 58% of pregnant women in France benefited from this maternal serum marker screening, which detected 71% of the trisomy 21 cases for an amniocentesis rate of 6.33%. In France, as in Canada, invasive procedures can be limited in the future by using a combination of maternal age, ultrasound signs and maternal markers.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Monoxyde d'azote et système cardiovasculaire

Coordonnateur: Professeur Pierre Corvol
(INSERM - Collège de France)

**Mercredi 17 mai 2000,
16 heures**

Institut des Cordeliers,
Amphithéâtre Bilski-Pasquier,
15-21, rue de l'École-de-Médecine,
75006 Paris, France

Renseignements :

Secrétariat de la Société de Biologie,
Collège de France, 3, rue d'Ulm,
75231 Paris Cedex 05, France,
Tél./Fax : 01 44 27 13 40

