

Fréquence de la trisomie 21

C'est la plus fréquente des aneuploïdie autosomale

- Est présente avec la même fréquence dans toutes les ethnies
- 1/700 naissances dans la population générale

C'est la plus viable des trisomies (30% des foetus survivent)

60 000 cas en France

- **Un enfant qui naît aujourd'hui avec une trisomie 21 vivra jusqu'à 70 ans environ**

Espérance de vie et trisomie 21

- **L'espérance de vie était de 15 ans en 1935 à 25-30 ans dans les années 45-50. - Elle a depuis considérablement augmenté grâce à la bonne prise en charge de la petite enfance et à la chirurgie cardiaque**
- **- De plus, les facteurs habituels de risque de mortalité (cardiovasculaires, tumeurs solides, sclérose en plaques) sont moindres chez ces patients.**

QUELQUES DATES

- 1838: Première description clinique par Esquirol
- 1846 Seguin complète le tableau clinique
- 1856 Sir Langdon Down décrit le « faciès pseudo-mongol »
- 1959 Mise en évidence de la présence de trois chromosomes 21 par Gauthier, Lejeune, et Turpin
- 1965 Mise en évidence de l'augmentation d'activité de la SOD-1
- 1982 SOD-1 est le premier gène du 21 cloné (Epstein and Groner)
- 1985 Souris trisomiques 16 (Epstein)
- 1987 Première souris transgénique pour un gène du 21 (Tg SOD-1: Epstein)
- 1989 Première carte physique du 21 (Warren) et identification de la DCR (Delabar)
- 1992 Première carte d'un chromosome humain à l'aide des Yac (Genethon)
- 1995 Souris trisomique 16 partielles (Davisson)
- 2000 Carte complète des 33.55 Mb du bras long
- 2003 La post-génomique pour mieux comprendre la trisomie 21

Description clinique de la trisomie 21

- **Morphologie**
 - face: crâne, occiput, nez, bouche, langue
 - membres: mains, clinodactylie, dermatoglyphes, pieds, hyperlaxité
- **Viscères**
 - malformations cardiaques
 - sténose duodénale
 - Maladie de Hirschprung (1/25 au lieu de 1/5000)
- **Muscle**
 - Hypotonie
 - Anomalies des jonctions neuromusculaires
- **Système hormonal**
 - Hypo et hyperthyroïdie
 - Stérilité du garçon(?)
 - Obésité
- **Système immunitaire**
 - infections
 - involution thymique
- **Nombreuses dermatoses**
- **Cancers**
 - Leucémies(ALL et AML)↑↑↑↑↑↑
 - Tumeurs solides diminuées
- **Vieillesse précoce**: peau, cheveux, cataracte, etc...

Atteintes du système nerveux

- Retard global du développement
- Retard mental mais de degré très variable
- Atteintes des fonctions motrices (équilibre, coordination, hypotonie)
- Anomalies EEG
- Réponse plus lente à la douleur
- Anomalies du sommeil et apnées
- Déficits olfactifs
- Epilepsies
- Autisme
- Dépression
- Histopathologie de type Alzheimer
- Démence (40%??)

Anomalies morphologiques et ultrastructurales

- **Hypoplasie du cervelet (10 à 15% du volume) enfant et adulte mais peu de différences jusqu'à la 22^{ème} semaine de gestation**
- **Hypoplasie de l'hippocampe et des lobes frontaux**
- **Réduction de la densité et de la surface de contact des synapses**
- **Réduction et altération des épines dendritiques**
- **Réduction de la perméabilité au calcium et au potassium,**
- **Transport membranaire du myo-inositol est augmenté de 2-3 fois ainsi que la concentration dans le CSF mais pas dans le plasma; Les études en RMN semblent montrer qu'une concentration élevée en myo-inositol est corrélée avec de faibles performances cognitives**
- **Déficit cholinergique suggéré par l'hyper-réactivité vis-à-vis de l'atropine et confirmé par le déficit en AchE AchT:
Réduction de l'efficacité des réseaux neuronaux**

Anomalies de la morphogénèse du système nerveux central

- **Pas de modification avant la 22ème semaine de gestation**
- **Réduction du poids et du volume total du cerveau au deuxième trimestre de gestation**
- **Diminution de la densité en neurones**
- **Retard et désorganisation de la lamination**
- **Diminution très importante des ramifications des neurones**

- **De la petite enfance à l'adulte: diminution des hémisphères cérébraux et cérébelleux et de l'hippocampe**

- **Au cours du vieillissement: pas de modification alors qu'il y a diminution de la taille chez les témoins**

Variabilité dans la trisomie 21

- **Aucun patient ne présente tous les traits:** le nombre minimum de traits est de 5. La plupart ont environ 10 à 12 traits
- **Les signes les plus fréquents sont :** les anomalies des membres et de la face ainsi que l'hypotonie et l'hyperlaxité ligamentaire
- Même les signes les plus fréquents le sont à des degrés très variables
- Même des personnes dont le caryotype est normal peuvent présenter certains traits de la trisomie 21 (pli palmer, face ronde etc)
- Il existe certains cas rarissimes de trisomie 21 diagnostiquée par un grand nombre de traits sans anomalie connue du caryotype

Origine génétique de la trisomie 21

- La plupart des trisomies libres (95%) sont **d'origine maternelle** avec une non disjonction en méiose I; les autres sont d'origine paternelle en méiose II (5%)
- Il existe un petit pourcentage de trisomie (4-5% de l'ensemble des cas) correspondant à des remaniements plus complexes (plus souvent **translocations**) et dont il faut rechercher l'origine parentale
- Il existe un petit % de trisomie 21 en **mosaïque**

Causes de la trisomie 21

- **Dans le cas des trisomies libres**

Aucun facteur de risque autre que l'âge de la mère n'a été mis en évidence à ce jour mais on ne sait pas pourquoi

A 20 ans le risque est de 1/2000; entre 30 et 35 ans il est de 1/900; entre 35 et 37 ans il est de 1/250; entre 37 et 40 ans il est de 1/100 et après 40 ans il est de 1/50 à 1/30

- **Dans le cas des trisomies partielles**

Il y a lieu de rechercher l'origine parentale de la translocation

- **Dans le cas des trisomies en mosaïques**

Rien de spécial. % de cellules trisomiques varie en fonction du tissu et peut varier avec l'âge

Espérance de vie et trisomie 21

- **L'espérance de vie était de 15 ans en 1935 à 25-30 ans dans les années 45-50. - Elle a depuis considérablement augmenté grâce à la bonne prise en charge de la petite enfance et à la chirurgie cardiaque**
- **- De plus, les facteurs habituels de risque de mortalité (cardiovasculaires, tumeurs solides, sclérose en plaques) sont moindres chez ces patients.**

Les patients atteints de trisomie 21 sont protégés contre:

- Les risques d'athérosclérose
- La sclérose en plaques
- Des maladies autoimmunes?
- Certaines tumeurs solides: sein, poumon, colon,(rôle éventuel de l'endostatine sérique qui est augmentée chez les patients Ts21)

Deux hypothèses pour expliquer la trisomie 21

- **A) Amplification de l'instabilité**
- **Au cours du développement aboutissant à un déséquilibre de l'homéostasie des fonctions normales**
- *Arguments pour:*
- - chaque trait est retrouvé dans la population générale
- - il y a seulement une accumulation de traits qui conduit à la pathologie
- -Les anomalies du cervelet sont présentes dans d'autres pathologies d'origine génétique ou pharmacologique
- **B) Hypothèse du dosage génique**
- **Certains gènes en triple exemplaires et non mutés sont responsables de tel trait**
- *Arguments pour:* Trisomies partielles (DCR), souris trisomiques 16 partielles

Marqueurs du vieillissement normal et pathologique

- **Dysgénésie corticale précoce chez les patients atteints de trisomie 21**
- **L'activité de l'acétylcholine estérase décroît précocement chez les patients**
- **La différenciation des dendrites de la couche IIIc des neurones pyramidaux du cortex frontal est normale au début de la vie mais des modifications pathologiques surviennent après 3-4 mois**
- **Dégénérescence liée à l'âge des neurones cholinergiques de la base du cerveau antérieur..**

Telomères, Fibroblastes et Trisomie 21

- Télomères
 - Une seule étude (Hastie et al. 1990) perte de 133pb/ 41 chez les contrôles
- Fibroblastes

Les métabolites réactifs de l'oxygène chez les patients et en fonction de l'âge

- Les paramètres mesurés dans le sérum par des techniques spectrophotométriques montrent que:
 - Les espèces réactives de l'oxygène ↑
 - La capacité anti-oxydante ↓
 - Les groupes sulfhydriles ↓
- Mesures des activités antioxydantes dans le sang et le sérum des patients de 1 an à plus de 20 ans / contrôles (même famille) ↑SOD-1 et GPX (Muchova J. et al. 2001)
- Le malondialdehyde dans le sérum et les GR ↑ chez les patients âgés

Défauts d'homéostasie du Cuivre en fonction de l'âge des patients

- L'étude de Tordottir G. et al., 2001 montre que:

- **Dans le plasma:** Le cuivre est **stable**

- **Dans le sérum:** La concentration de céruloplasmine est **stable**

La capacité oxydative de la céruplasmine est **stable**

La capacité oxydative spécifique de la céruplasmine ↓

- **Dans les erythrocytes:** l'activité de la SOD-1 ↓ ↓

Défaut d'olfaction chez les patients

- Etude de Nijjar RN and Murphy C. (2002)
- Les patients même jeunes ont une faible capacité de discrimination des odeurs DS patients, (14.5 ans)
- Cette faible capacité décroît en fonction de l'âge spécifiquement chez ces patients (mais pas chez les contrôles ni chez d'autres patients retardés mentaux)
- Il est très important d'éduquer ces patients à détecter des odeurs dangereuses comme le gaz, la fumée, la nourriture avariée.

Cataracte chez les patients

- Ils ont tendance à avoir une cataracte précoce
- La recherche des causes de ce symptôme a conduit à tester les paramètres anti-oxydants dans le sang des patients DS ayant une cataracte. Il a été montré que les activités SOD et glutathion peroxidase sont plus élevées chez les patients que chez les contrôles mais que les activités glutathion S-transférase et glutathion réduit sont les mêmes dans les deux groupes (Cengiz et al. 2002).
- Il a été évoqué que la protéine APP pourrait être impliquée dans la formation des fibres et l'apparition précoce de cataracte

Estrogènes et performances cognitives

- L'étude de Patel BN et al. 2000 a permis de montrer que:
 - Les femmes pré ménopausées ont de meilleures performances que les hommes du même âge et aucun déclin des performances dans les deux groupes en fonction de l'âge.
 - les femmes après la ménopause ont un déclin des capacités cognitives; ce déclin n'est pas observé chez les hommes du même âge.

Ces résultats semblent montrer que les déficits cognitifs peuvent être associés à un manque d'estrogènes.

- . Dans un modèle animal la prise d'estrogène restaure les capacités cognitives et l'activité de l'acétylcholine estérase dans les neurones cholinergiques du cerveau antérieur. (Granholm AC et al. 2002)

Aspects immunitaires

- Involution thymique prématurée
- CD8+ augmentent chez DS âgés
- CD4+ et LFA1 des patients jeunes sont plus élevés que les contrôles et varient peu avec l'âge
- Les cellules CD45 à mémoire sont en plus grand nombre chez les patients jeunes ou âgés que chez les contrôles
- Il y aurait une sénescence précoce du système immunitaire et une activation des lymphocytes Tassez inefficace (voir modèle souris TgSOD)

Trisomie 21 et Alzheimer(I)

- **Modifications neurohistopathologiques sur des cerveaux post-mortem et plus récemment grâce à l'imagerie**
- **dépôts de A β dans le para hippocampe dès l'âge de 8 ans**
- **Chez les patients jeunes: plaques immatures (neurones intacts sans neurites et nonmarquées à la thioflavine**

- **perte de neurones cholinergiques du cerveau antérieur et enthorinaux**
- **Endosomes des neurones pyramidaux agrandis (même au cours de la gestation**
- **Histidine décarboxylase (HDC) diminue chez AD et DS**
- **Acétylcholine estérase (ChAE) diminue chez AD et DS**
- **Activation de la caspase 3**
- **Accumulation de la Fodrine (protéine du cytosquelette neuronal)**
- **mais signes cliniques de démence??**

Trisomie 21 et Alzheimer(II)

- **Métabolisme anormal de l'APP**
- $A\beta_{42}/A\beta_{40} = 1.5 / 5-10$ pour les AD dans le plasma
- $A\beta_{42}$ augmente avec l'âge et $A\beta_{40}$ est élevé et chez les jeunes et chez les vieux
- APP et $A\beta_{43}$ augmentent dans les neurones au départ
- $A\beta_{43}$ et $A\beta_{42}$ dans les plaques diffuses
- APP et $A\beta_{43}$ dans les axones autour des plaques séniles
- $A\beta_{40}$ dans le cœur des plaques séniles

- Différence dans les espèces d'APP: 130/ (106+110) diminue chez AD en fonction de l'âge mais pas chez DS

- Chez les patients jeunes: plaques immatures (neurones intacts sans neurites et nonmarquées à la thioflavine)

Fréquence des démences chez les patients atteints de trisomie 21

Age	contrôles	Patients
>40 ans	3%	22%
> 60ans	6%	56%
> 80ans	12%	

Facteurs de risque pour Alzheimer chez les patients

- **APP et son métabolisme**
- **S100 beta** augmente avec l'âge des patients et le nombre d'astrocytes activés surexprimant S100beta augmente en fonction de la densité des plaques amyloïdes
- **La protéine BACE 2** codée par un gène du chromosome 21 colocalise avec l'APP et a une activité sécrétase
- **Apolipoprotéine E:**
 - l'allèle $\epsilon 2$ pourrait être un facteur protecteur et augmenter la longévité et pourrait favoriser le langage
 - l'allèle $\epsilon 4$ (favorisant dans le cas de AD) pourrait diminuer l'âge de l'apparition de la démence

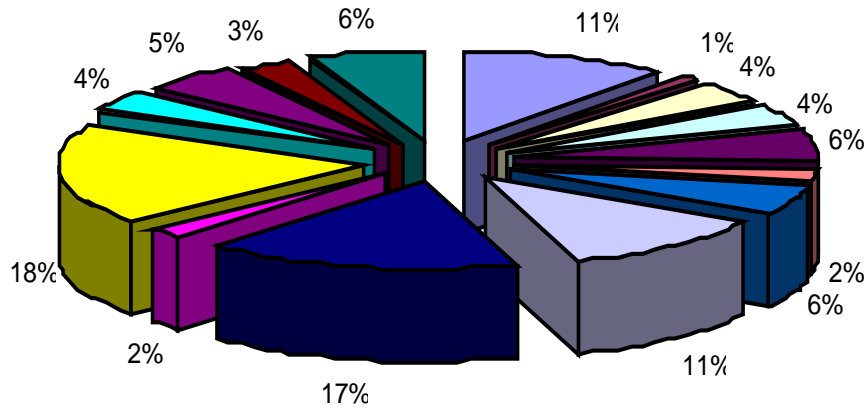
Que sait-on d'après le grand séquençage (I)

- A) Le chromosome 21 contient beaucoup moins de gènes que prévus (250)
- B) 127 gènes connus, 98 prédits et 59 pseudogènes
- C) Seulement 3% de la séquence code pour des protéines;
- D) 38% correspond à des séquences répétées (SINE, LINE et autres) le reste à des introns ou de l'ADN de fonction inconnue
- E) Densité génique très variable sur le bras long. Par exemple la moitié proximale contient 58 gènes dont seulement 7 dans la moitié et la partie distale en contient 167

Que sait-on d'après le grand séquençage(II)

- A) 127 gènes connus, 98 prédits dont 60 environ n'ont aucune homologie avec des gènes connus et 59 pseudogènes.
- B) Les gènes ont été regroupés par catégorie et sous-catégorie en fonction de leur homologie avec d'autres gènes ou d'autres gènes dans d'autres espèces
- C) Seulement 3% de la séquence code pour des protéines. Parmi celles-ci on note 10 kinases; 17 gènes codant des facteurs de transcription ,5 gènes impliqués dans l'ubiquitination; plusieurs clusters organisés en tandem: famille des récepteurs des interférons, le cluster des peptide tréfoil, le cluster des protéines associées à la kératine

Chr.21 Genes by Functional Description



- misc metabolism
- nucleotide transport and metabolism
- structural proteins
- cell division and chromosome partitioning
- cell envelope biogenesis, outer membrane
- cell motility and secretion
- inorganic ion transport and metabolism
- posttranslational modification, protein turnover, chaperones
- Signal transduction mechanism
- unknown cellular processes
- transcription
- translation, ribosomal structure and biogenesis
- amino acid transport and metabolism
- carbohydrate transport and metabolism
- energy production and conversion

MODELES MURINS de la TRISOMIE 21

A) Souris transgéniques pour un seul gène:

Les premières ont été celles surexprimant la SOD-1.

On en connaît maintenant environ 25

B) Souris transgéniques pour un ou plusieurs gènes
obtenus soit par croisement soit en utilisant des YAC ou des BAC

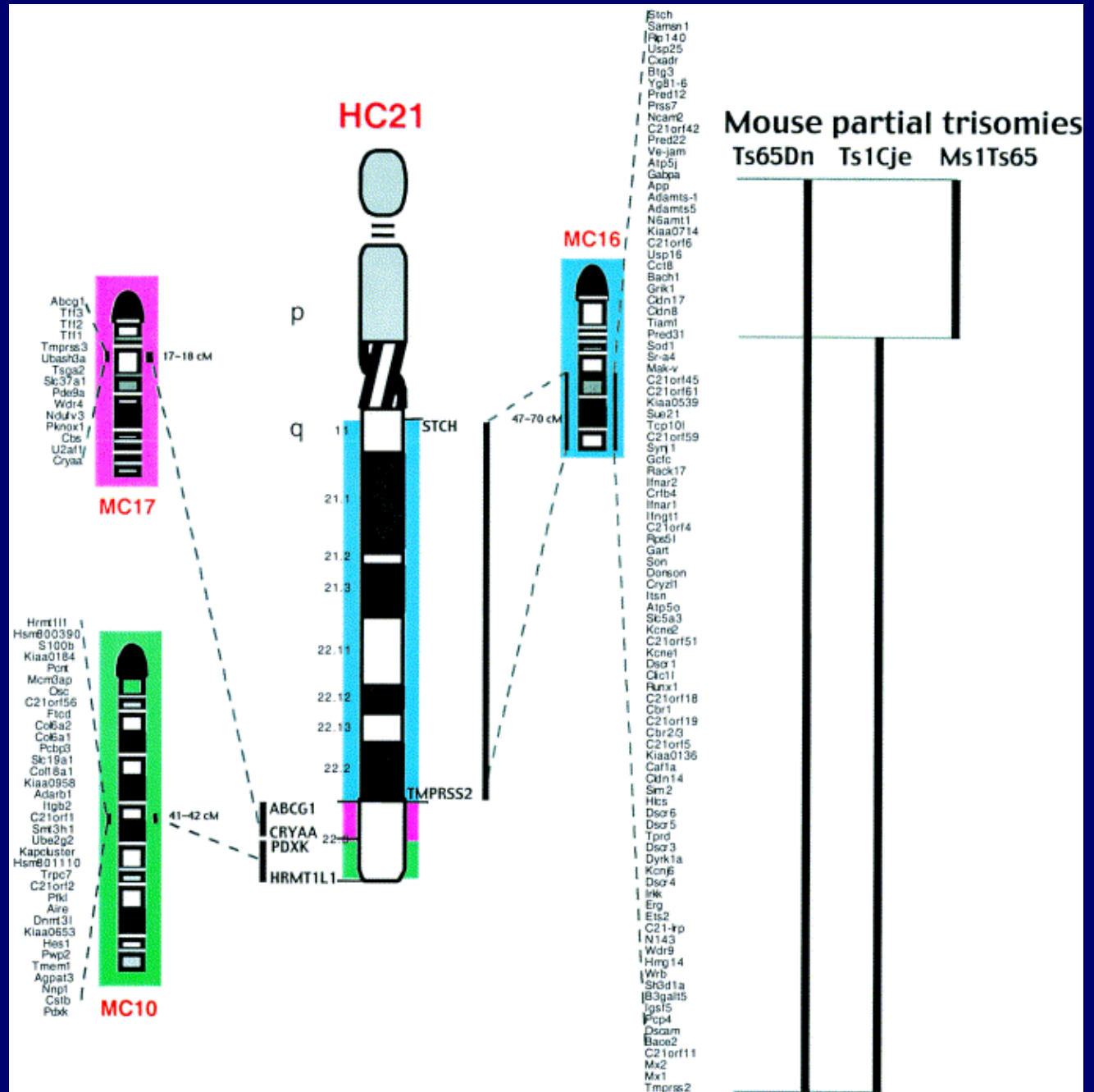
C) Souris trisomiques 16 partielles :

Elles contiennent un plus ou moins grand nombre de gènes du chromosome 16 de souris analogues à ceux du chromosome 21 humain.

Propriétés des souris transgéniques pour la SOD-1

- - Premières souris transgéniques pour un gène du 21 et pourtant on trouve encore de nouvelles propriétés
- - Anomalies des jonctions neuromusculaires de la langue et des pattes
- - Involution thymique précoce
- - Anomalie de la capture de la sérotonine dans les plaquettes
- - La SOD-1 protège contre l'apoptose des neurones et des astrocytes en culture
- - La SOD-1 pourrait protéger contre les aspects vasculaires de la maladie d'Alzheimer
- *Quels rôles in vivo dans la trisomie 21?*

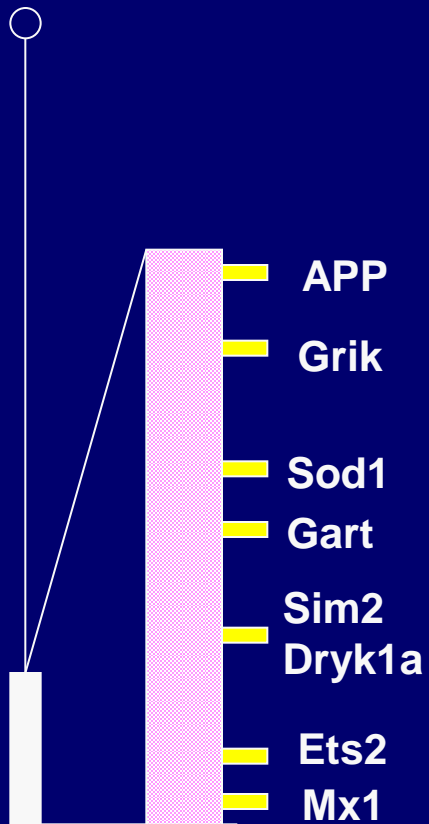
Homologues murins du chromosome 21



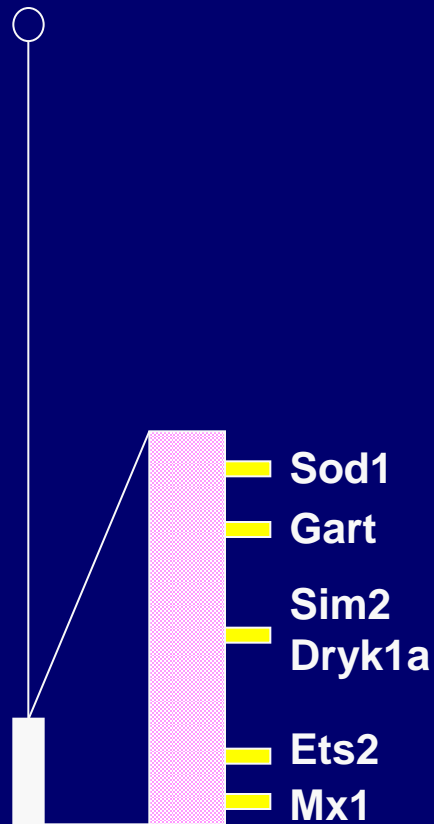
SOURIS TRISOMIQUES 16 PARTIELLES

- **1) Trisomiques 16 complètes**
Présentent plusieurs traits de la trisomie 21 mais meurent à 19 jours de gestation (cardiopathie, involution thymique, anomalies du développement)
- **2) Trisomiques 16 partielles**
 - Ts65Dn contient 109 gènes analogues au 21 (dont SOD et APP)
 - Ts1Cje contient 53 gènes analogues au 21(dont SOD)
 - Ms1Ts65 contient 14 gènes (dont SOD)
- *L'utilisation de ces différentes souris et des souris transgéniques pour un gène voire deux pourra dans un avenir proche déterminer la contribution respective de certains gènes du moins les gènes les plus importants*

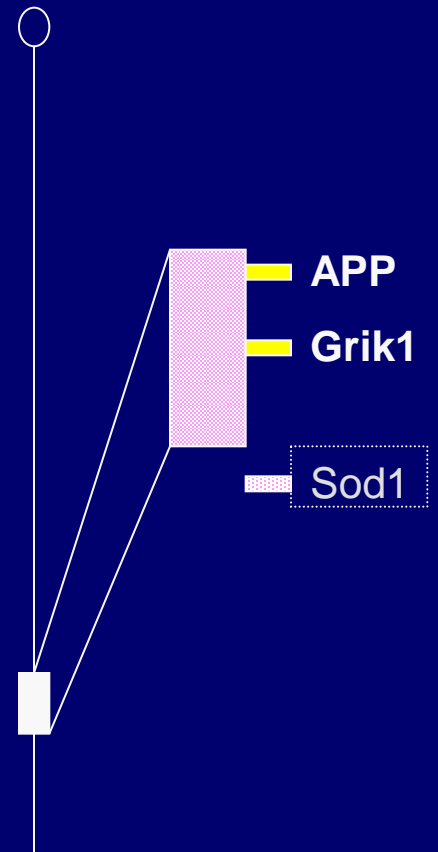
Ts65Dn



Ts1Cje



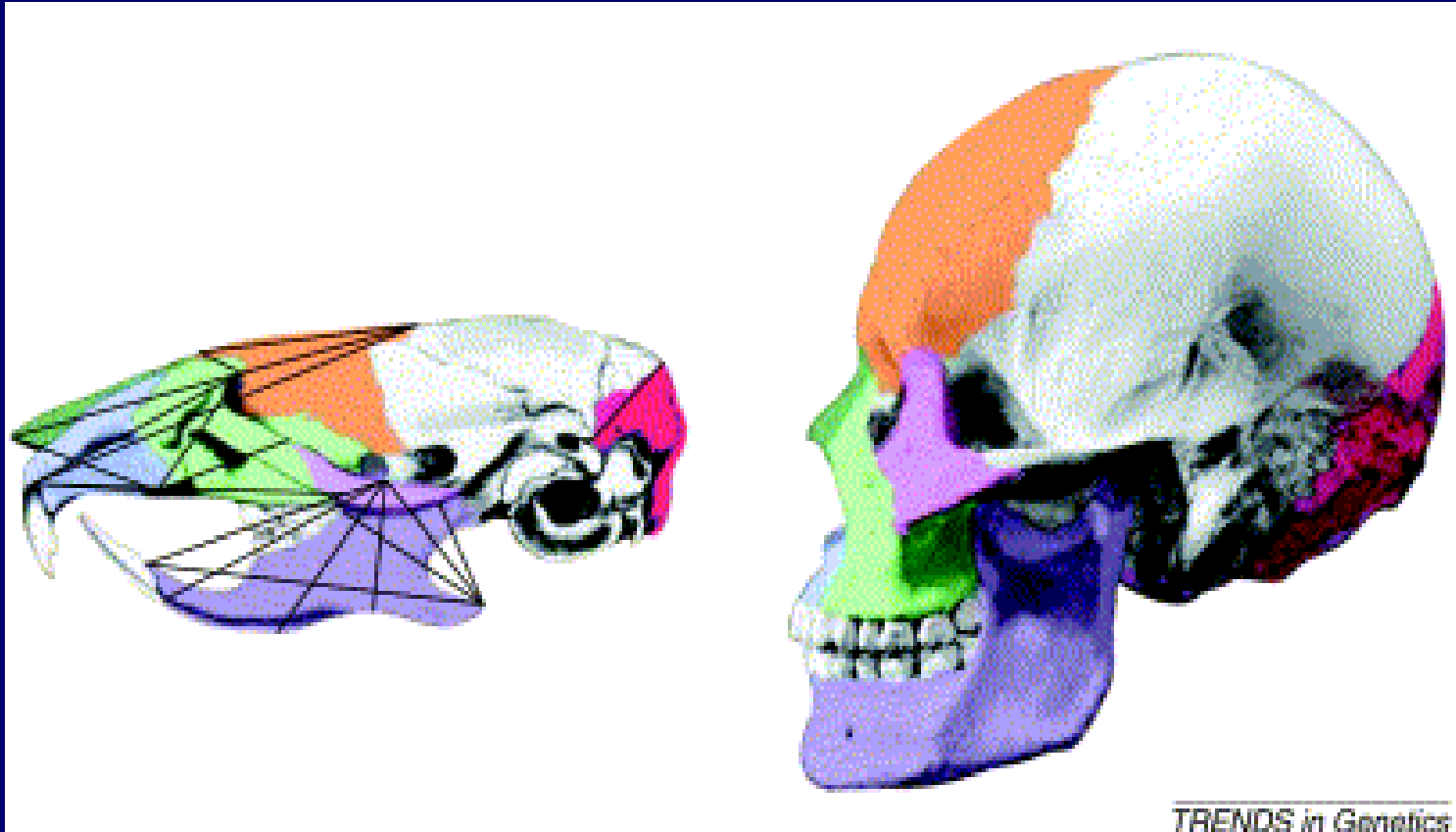
Ms1Ts65



Propriétés des souris Ts65Dn

- Elles contiennent plus de 80% de gènes homologues au 21
- Retard de développement (petite taille)
- Déficits d'apprentissage et de comportement
- (mémoire à court et à long terme)
- Hyperactivité et mouvements stéréotypiques
- Déficit des neurones cholinergiques du cerveau antérieur
- Augmentation en taille et en nombre des astrocytes
- Réduction du volume et des cellules de l'hippocampe (gyrus denté)
- Réduction de l'activité de la phospholipase C (PLC) dans le cervelet
- Anomalies craniofaciales
-

Anomalies craniofaciales des souris trisomiques 16 partielles



Anomalies craniofaciales dans les Ts65Dn et les Ts1Cje

- **Ts65Dn et Ts1Cje ont $\frac{3}{4}$ de gènes du 21 en commun et en trois exemplaires**
- **Elles présentent les mêmes anomalies craniofaciales à l'exception de l'élargissement de la voûte crâniale qui peut contribuer à la brachycéphalie**
- **L'étude de ces deux modèles en comparaison avec les souris transgéniques pour un seul gène et les traits précis de la trisomie 21 pourront permettre de mieux comprendre et de mieux intervenir sur le plan thérapeutique**

Vieillesse et souris Ts65Dn

- Pas de dépôts amyloïdes
- Augmentation des déficits cognitifs avec l'âge (LTP et LTD) mais résultats varient suivant les équipes
- NGF diminue dans le cerveau antérieur (après 8 mois)
- APP augmente dans le striatum, l'hippocampe et le cortex pariétal
- BDNF diminue dans le cortex frontal
- Déficits en AchE qui peut être restaurée par des infusions de NGF
- Augmentation de la taille des endosomes des neurones du cerveau antérieur (noyau du septum médian) due à la surexpression de l'APP
-

Les outils de la génomique fonctionnelle pour comprendre la trisomie 21

- **Expression des gènes de souris analogues aux 21 dans les différentes aires du cerveau mais aussi dans le système immunitaire et musculaire. Utilisation des modèles de souris pour mettre en évidence des modulations d'expression de gènes et de protéines par rapport aux souris témoins (puces spécifiques et pan-génomique)**
- **Utilisation des tissus de patients atteints de trisomie 21 pour mieux comprendre les déficits (Etudes du transcriptome et du protéome sur des cerveaux post-mortem)**
- **Etude sur des tissus post-opératoires**

Quelques investigations thérapeutiques

- Etude du rôle positif éventuel du donepézil (inhibiteur de l'acétylcholine estérase (premiers essais cliniques positifs)
- Etude du rôle positif de l'hormone de croissance sans effet secondaire pendant 3 ans
- Vibratine pour les spasmes du petit enfant
- Thyroxine pour les hypothyroïdies
- Appareillage pour les désordres de la conduction auditive
- Interventions précoces sur les apprentissages
- **Utilisation des souris** ex: traitement des souris Ts65Dn aux estrogènes pour récupérer les fonctions d'apprentissage dus aux déficits des neurones cholinergiques
- Utilisation de modèles de souris Tg pour des gènes impliqués dans l'AD et essais de modulation du métabolisme de l'APP

Quelques pistes importantes pour la trisomie 21

- Mieux comprendre les déficits de développement du cervelet et de l'expression des gènes du cervelet au cours des deux premières années de vie pour pouvoir mieux intervenir sur la plasticité cérébrale ;il semble que la stimulation précoce induit la plasticité du cervelet ce qui permettrait de réconcilier les thérapeutiques d'intervention et pharmacologiques)
- Mieux comprendre l'expression des gènes au cours du vieillissement; (œil, cervelet, peau, système immunitaire)
- Mieux comprendre les rôles de la protéine amyloïde dans le développement et le métabolisme anormal présent très tôt chez les Ts21
- Sélénium et Zinc diminuent chez les Ts21 pourquoi? Intervention possible?

Quelles retombées pour d'autres aspects pathologiques

- - **Mieux comprendre certains aspects du vieillissement** : peau, cheveux , cataracte
- - **Mieux comprendre les étapes précoces de la maladie d'Alzheimer**: en effet le métabolisme de l'APP est anormal dès 6-10 ans chez les patients et tous ne développeront pas une AD pourquoi?
 - pourquoi les plaques sont différentes entre Ts21 et AD?
- - **Mettre en évidence les gènes impliqués dans la moindre fréquence des tumeurs solides chez les TS21** (il existe quelque pistes S100 β ,tTiam augmentés, endostatine diminuée)
- **Mieux comprendre les moindres risques d'athérosclérose** (pressions sanguines sont plus faibles) et de **sclérose en plaques** (sont-ils protégés contre les maladies autoimmunes , rôle éventuel de l'involution thymique précoce)

LES GENES du CHROMOSOME 21

C'est le plus petit chromosome
(1-1.5% du génome humain)

A) Avant le grand séquençage

1985: premier gène du 21 cloné: SOD-1

1989: on connaît 14 gènes dont l'APP

1994: 34 gènes sont identifiés

1999: 150 gènes identifiés sur le 600 à 1000 estimés

Le grand séquençage

carte de liaison (1993), cartes physiques (1993 -1999)

La séquence du bras long (2000) : 99.7% du bras long avec une précision de 99.99% **127 gènes connus, 98 prédits** dont 60 environ n'ont aucune homologie avec des gènes connus et 59 pseudogènes.

Actuellement: on connaît 262 gènes

DEPISTAGE(I)

Marqueurs sériques du second trimestre

- Les hormones: α fetoprotéine, β HCG (hormone gonadotrophique du chorion) oestradiol non conjugué varient lorsqu 'il y a une grossesse présentant un risque d 'aneuploïdies (Ts13,Ts18,Ts21), de spina bifida etc.
 - α fetoprotéine diminuée si ts21
 - β HCG augmentée si Ts21
 - oestradiol libre diminué si Ts21
- Ces tests sanguins doivent être effectués entre la 14ème semaine d 'aménorrhée et la 17ème semaine +6 jours
- Ces tests ne donnent qu'un intervalle de risque déterminé grâce à des courbes étalons

DEPISTAGE(II)

Marqueurs sériques du second trimestre

- Si l'intervalle de risque est positif, il faut alors le confirmer par une amniocentèse
- En 2001 en France, 750 000 grossesses ont eu lieu et 550 000 ont été dépistées pour la Trisomie 21 par 70 laboratoires ayant l'autorisation au niveau national
- 72% des cas de trisomie 21 ont été dépistés par les marqueurs sanguins

DEPISTAGE(III)

Marqueurs sériques du second trimestre

- Utilisation d'un nouveau marqueur qui est la PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) dont le niveau est fortement diminué dans la trisomie 21
- Les trois premiers marqueurs ainsi que celui ci constituent dans les pays anglo-saxons le quadruple test qui n'est pas utilisé en France.
- Le quadruple test détecte 81.5% de Ts21 avec 6.9% de faux positifs (étude américaine 2002)

DEPISTAGE(IV)

Tests échographiques (ultrasounds)

- Echographie du premier trimestre obligatoire et permet de dater la grossesse ce qui est indispensable pour les tests sériques du deuxième trimestre
- Echographie à 11-12 semaines permet de déceler l'augmentation de la clarté nucale, signe d'appel de la trisomie 21
- Echographie de la 22ème semaine permet de détecter d'autres signes d'appel de la trisomie 21: les longueurs plus petites du fémur et de l'humérus, l'hypoplasie du cinquième doigt, atresie du duodénum.
- Une étude américaine montre (2002) que si l'échographie pour l'ensemble des signes est pratiquée à 14-16 semaines de gestation elle permet de détecter 100% des cas mais avec 21.2% de faux positifs; si elle est pratiquée à 16-24 semaines elle ne permet de détecter que 61.6% des cas mais avec 4.8% seulement de faux positifs
- Seule l'échographie de la clarté nucale est systématiquement pratiquée en France