

Génétique de l'hypertension artérielle essentielle

Alain Bonnardeaux

L'hypertension artérielle a des bases génétiques évidentes dont témoignent l'agrégation familiale et le taux élevé de concordance chez les jumeaux monozygotes. On considère ainsi que 30 % de la variation de pression dans la population peuvent être attribués à des facteurs génétiques. Cependant, à côté des formes rares d'hypertensions héréditaires monogéniques, l'hypertension essentielle apparaît être un trait complexe plurigénique avec influence forte de l'environnement. La détection des gènes de susceptibilité peut être fondée sur la méthode des gènes candidats ou sur une étude systématique du génome. La détection des gènes impliqués dans des hypertensions artérielles de certaines souches animales peut constituer un moyen intéressant de détection des gènes de susceptibilité dont la responsabilité chez l'homme pourra alors être testée.

L'hypertension artérielle est une cause majeure de morbidité et de mortalité par maladie cardiovasculaire et atteint 25 à 30 % des populations caucasiennes. Plusieurs types d'études familiales montrent que l'hypertension a une origine mixte, génétique et liée à l'environnement. Les causes de l'hypertension essentielle, qui représente 95 % des hypertensions, sont largement inconnues en dépit de nombreux travaux expérimentaux qui ont défini et analysé les systèmes de régulation de la pression artérielle en tentant d'en clarifier les rôles respectifs. L'analyse fonctionnelle des composantes de ces systèmes n'a pas permis de dégager de caractéristiques simples, biochimiques, pharmacologiques ou autres, associées à l'hypertension. L'épidémiologie génétique couplée

aux progrès récents de la génétique moléculaire permet d'étudier le rôle de l'hérédité dans la prédisposition à l'hypertension et donc de s'attaquer directement à sa pathogénie.

Bases génétiques de l'hypertension artérielle essentielle humaine

Il existe de nombreux éléments en faveur d'une agrégation de l'hypertension artérielle dans certaines familles. Plus généralement, il a été démontré que l'agrégation de la pression artérielle dans les familles (le caractère familial) est un phénomène qui se produit pour tout le spectre des pressions dans virtuellement toutes les populations testées (revue dans [1]). Ainsi, l'hypertension artérielle essentielle survient-elle plus sou-

ADRESSE

A. Bonnardeaux : *docteur en médecine*. Centre de recherche Guy-Bernier, hôpital Maison-Neuve-Rosemont, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T 2M4 Canada.

RÉFÉRENCES

1. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh J, Brenner B, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press, 1995: 67-88.
2. Ayman D. Heredity in arteriolar (essential) hypertension: a clinical study of blood pressure in 1,524 members of 277 families. *Arch Intern Med* 1934; 53: 792-803.
3. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell G, Zouali H, Lesage S, Velho G, Iris F, Passa P, Froguel P, Cohen D. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 721-2.
4. Lifton R, Dluhy R, Powers M, Rich G, Cook S, Ulick S, Lalouel J. A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-5.
5. Shimkets R, Warnock D, Bositis C, Nelson-Williams C, Hansson J, Schambelan M, Gill JJ, Ulick S, Milora R, Findling J, Canessa C, Rossier B, Lifton R. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79: 407-14.
6. Hansson J, Nelson-Williams C, Suzuki H, Schild L, Shimkets R, Lu Y, Canessa C, Iwasaki T, Rossier B, Lifton R. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel γ subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nature Genet* 1995; 11: 76-82.
7. Gordon R, Klemm S, Tunny T, Stowasser M. Gordon's syndrome: a sodium-volume-dependent form of hypertension with a genetic basis. In: Laragh J, Brenner B, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press, 1995: 2111-23.
8. Pérusse L, Moll P, Sing C. Evidence that a single gene with gender- and age-dependent effects influences systolic blood pressure determination in a population-based sample. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 94-105.
9. Hasstedt S, Wu L, Ash K, Kuida H, Williams R. Hypertension and sodium-lithium countertransport in Utah pedigrees: evidence for major locus inheritance. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 14-22.

vent chez les enfants lorsqu'un ou les deux parents sont hypertendus. Une étude de 277 familles nucléaires ayant défini l'hypertension comme une valeur de pression artérielle supérieure à 140/80 mmHg a révélé que 3,1 % des enfants étaient hypertendus lorsque les deux parents étaient normotendus, comparé à 28,3 % lorsqu'un parent était hypertendu et 45,5 % lorsque les deux parents étaient hypertendus [2]. En général, on considère que le caractère familial d'un trait est imputable au moins en partie à des effets génétiques, le reste de la ressemblance pouvant être attribué à des facteurs partagés liés à l'environnement. La preuve et la quantification d'un effet génétique sur la pression artérielle ont été apportées par la comparaison des corrélations des pressions entre jumeaux monozygotes (dont le génome est identique) et dizygotes (qui n'ont que la moitié de leurs gènes en commun), ainsi que par les études de familles d'adoption. A partir de ces données, il a été établi qu'environ 30 % de la variation de la pression dans la population pouvaient être attribués à des facteurs génétiques [1].

Si la majorité des investigateurs admettent aujourd'hui qu'il existe une composante héréditaire à l'hypertension artérielle essentielle, la plupart des gènes impliqués ne sont pas connus. Comme pour d'autres traits complexes tels que le diabète [3], les progrès les plus rapides dans l'identification des mutations se sont produits pour les formes monogéniques d'hypertension.

Formes monogéniques d'hypertension

Il existe des formes héréditaires rares d'hypertension artérielle dont le défaut génétique a été récemment caractérisé. Parmi les formes dominantes, l'hyperaldostéronisme familial de type I (suppressible par les glucocorticoïdes) [4] est causé par la présence d'un gène chimérique dupliqué résultant de la fusion de deux gènes contigus aux séquences fortement homologues (la 11 β hydroxylase et l'aldostérone synthase) (*m/s n° 3, vol. 8, p. 292*) survenant lors d'un *cross-over* méiotique inégal.

Le promoteur de la 11 β hydroxylase (sous le contrôle de l'ACTH) est alors fusionné aux séquences codantes de l'aldostérone synthase, provoquant un hyperminéralocorticisme dépendant de l'ACTH. Le syndrome de Liddle est une forme autosomique dominante d'hypertension hypokaliémique à rénine et aldostérone plasmatiques basses, résultant de mutations situées dans les portions intracytoplasmiques (carboxy-terminales) des sous-unités β (*m/s n° 2, vol. 11, p. 296*) [5] ou γ (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1619*) [6] du canal sodique épithélial du tubule rénal distal et qui induisent une activation constitutive. La réabsorption tubulaire de sodium est augmentée et par conséquent, l'excrétion du potassium. Le syndrome de Gordon ou hypertension hyperkaliémique [7], certaines tumeurs de Conn familiales, l'excès apparent de minéralocorticoïdes et les déficiences en 11 β hydroxylase ou 17 α hydroxylase constituent d'autres exemples d'hypertensions essentielles autosomiques simples.

L'hypertension essentielle est un trait complexe

Si, pour les formes autosomiques simples d'hypertension, le mode de transmission et la prépondérance génétiques sont établis et relativement simples, il en est autrement pour l'hypertension essentielle où, malgré l'existence admise de facteurs héréditaires et une certaine estimation de leur poids relatif, l'héritabilité semble beaucoup plus complexe. On entend par trait complexe tout phénotype dont la transmission n'est pas classiquement mendélienne, imputable à un seul *locus*. Cela peut être attribué à une pénétrance incomplète, aux phénocopies (phénotypes identiques résultant d'effets aléatoires et non héréditaires), à l'hétérogénéité génétique (plusieurs gènes donnant le même phénotype), ou à l'hérédité polygénique (plusieurs gènes requis pour avoir le trait). Si le mode de transmission de l'hypertension essentielle a fait l'objet d'un débat durant plusieurs années, des études complexes de ségrégation ont cependant établi que le modèle polygénique avec influence de l'environnement était le plus

probable [1]. Toutefois, une étude du groupe de Sing suggère que la pression systolique serait transmise par un gène majeur [8], c'est-à-dire un gène dont les effets sur une caractéristique biologique peuvent être distingués parmi l'ensemble des facteurs qui expliquent la variabilité de celle-ci. Un second exemple d'un phénotype associé à l'hypertension et possiblement déterminé par un effet de gène majeur dont on ne connaît pas l'identité est celui du contre-transport sodium-lithium [9]. En résumé, l'hypertension artérielle essentielle est un trait complexe impliquant des facteurs génétiques et liés à l'environnement. Contrairement aux formes monogéniques, on ne connaît pas la plupart des gènes de susceptibilité de l'hypertension essentielle, mais nous sommes actuellement à l'aube de leur identification.

Stratégies d'étude de la génétique de l'hypertension artérielle essentielle

Comme pour la plupart des maladies héréditaires complexes, il existe trois stratégies d'étude des composantes génétiques. Ce sont la stratégie du gène candidat (incluant l'étude des gènes impliqués dans les formes autosomiques simples), du *locus* can-

didat (l'analyse des gènes ou *loci* impliqués dans les hypertensions expérimentales) et l'étude systématique du génome. Toutes ces stratégies emploient les polymorphismes du génome, du type biallélique ou multiallélique, étudiés dans des populations apparentées (familles) ou non (cas-témoins). Dans le premier cas, on analyse dans des familles affectées la coségrégation d'un marqueur polymorphe et d'un trait. Contrairement aux maladies monogéniques où l'on a une bonne idée du mode de transmission, l'héritabilité du trait est pratiquement impossible à préciser dans la plupart des maladies polygéniques. Pour cette raison, on ne peut utiliser l'analyse classique des *lod scores*, qui est fondée sur l'acceptation ou le rejet d'un modèle proposé de transmission par vraisemblance maximale (on doit donc spécifier *a priori* les paramètres de transmission du trait, comme la pénétrance et la fréquence allélique). On a alors recours à des analyses de liaison qui ne font aucune hypothèse préalable sur le mode de transmission du trait. La méthode la plus utilisée est l'analyse des allèles communs entre germains atteints (*affected sib pair method*), où, sous sa forme la plus simple, le nombre d'allèles partagés par deux germains atteints est comparé à la valeur prédite. Sous l'hypothèse nulle d'absence

de coségrégation des *loci* du marqueur et de la maladie, les probabilités d'avoir 0, 1 ou 2 allèles communs sont respectivement de 25 %, 50 % et 25 %, soit une concordance moyenne de 0,5 lorsque les 4 allèles parentaux peuvent être identifiés (identité par descendance) [10]. La valeur observée est ensuite comparée à celle attendue par un test *t* unilatéral de Student (il est en effet difficile d'imaginer une maladie dans laquelle les germains atteints auraient un déficit d'allèles communs). Tant dans une maladie récessive que dominante, les germains atteints se partageront plus d'allèles que ne le voudrait le hasard pour un *locus* impliqué dans la maladie. Le nombre de germains nécessaires pour démontrer une liaison dépendra cependant de l'importance de la contribution du *locus* au trait (la fréquence et la pénétrance des allèles de susceptibilité du *locus* étudié). Le défaut majeur de ce type d'analyse est son manque de puissance.

Une méthode populaire d'épidémiologie génétique est l'étude d'association (ou cas-témoins) dans laquelle sont comparées les fréquences alléliques entre individus non apparentés atteints et individus sains. La prémisse de cette analyse est qu'il existe des déséquilibres de liaison entre les allèles d'un *locus* marqueur et ceux d'un *locus* putatif où l'on retrouve un ou plusieurs variants moléculaires fonctionnels (allèles de susceptibilité). Ces déséquilibres de liaison ne persistant que sur de courtes distances génétiques (de l'ordre du centiMorgan ou moins), cette méthode est restreinte à l'analyse des gènes candidats. Les fréquences alléliques d'un marqueur sont comparées entre les deux groupes d'individus afin d'inférer l'existence de variants fonctionnels. Le principal piège de ce type d'analyse est la stratification non reconnue ou les mélanges récents des populations. De plus, comme ces études sont fondées sur les déséquilibres de liaison entre allèle marqueur et allèle de la maladie, il se peut qu'un allèle malade soit en déséquilibre de liaison avec l'allèle A1 d'un marqueur dans une population 1 et avec l'allèle A2 dans une population 2, mais avec aucun des allèles dans une population mélangée.

Une méthode qui permet d'éviter le problème de la stratification est l'uti-

Tableau I

QUELQUES *LOCI* DE TRAIT QUANTITATIF CHEZ DES RATS HYPERTENDUS DÉCOUVERTS PAR DES ANALYSES DE CROISEMENTS

Gène/ <i>locus</i>	Chromosome	Croisement
SA	K1	SHR × WKY, Dahl S × WKY
Récepteur ANP (GCA)	K2	Dahl S × MNS, Dahl S × WKY
Endothéline 3	K3	Dahl SS × Dahl SR
Neuropeptide γ	K4	SHR × WKY
Carboxypeptidase B	K2	Lyon H × Lyon N
11 β -hydroxylase	K7	Dahl S × Dahl R
GH, NGFR, ACE	K10	SHRSP × WKY, Dahl S × MNS
Rénine	K13	Dahl S × Dahl R, Lyon H × Lyon N
Non identifié	K18	SHRSP × WKY
Non identifié	K20	SHR × WKY
Non identifié	KX	SHRSP × WKY
Non identifié	KY	SHR × WKY

RÉFÉRENCES

10. Froguel P. Un nouveau gène du diabète insulino-dépendant sur le chromosome 11q. Le DID, paradigme pour l'étude des maladies multifactorielles. *médecine/sciences* 1994; 10: 1147-9.

11. Thomson G. Mapping disease genes: family based association studies. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 487-98.

12. Walker W, Welton P, Saito H, Russel R, Hermann J. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1979; 1: 287-91.

13. Watt G, Harrap S, Foy C, Holton D, Edwards H, Davidson R, Connor J, Lever A, Fraser R. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 1992; 10: 473-82.

14. Ohkubo H, Kawakami H, Kakehu Y, Takumi T, Arai H, Yokota Y, Iwai M, Tanabe Y, Masu M, Hata J, Iwao H, Okamoto H, Yokoyama M, Nomura T, Katsuki M, Nakanishi S. Generation of transgenic mice with elevated blood pressure by introduction of the rat renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5153-7.

15. Ménard J, El Amrani AI, Savoie F, Bouhnik J. Angiotensinogen: an attractive and underrated participant in hypertension and inflammation. *Hypertension* 1991; 18: 705-6.

16. Gardes J, Bouhnik J, Clauser E, Corvol P, Ménard J. Role of angiotensinogen in blood pressure homeostasis. *Hypertension* 1982; 4: 185-9.

17. Fukamizu A, Takahashi S, Seo M, Tada M, Tanimoto K, Uehara S, Murakami K. Structure and expression of the angiotensinogen gene: identification of a unique and highly active promoter. *J Biol Chem* 1990; 265: 7576-82.

18. Kotelevtsev Y, Clauser E, Corvol P, Soubrier F. Dinucleotide repeat polymorphism in the human angiotensinogen gene. *Nucleic Acids Res* 1991; 24: 69-78.

19. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, Clark A. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1629-33.

lisation d'un « génotype contrôle » composé des allèles non transmis au(x) sujet(s) atteint(s) d'une famille, que ce soit une famille simplexe ou une famille multiplex avec plusieurs germains affectés. Dans une de ces méthodes (AFBAC ou *affected-family-based controls*), les allèles parentaux sont répartis en deux groupes: ceux qui sont transmis aux enfants affectés et ceux qui ne le sont pas. Les allèles non transmis constituent un échantillon non biaisé des allèles de la population générale formant un groupe témoin apparié ethniquement [11].

Exemple d'un gène candidat associé et lié à l'hypertension: l'angiotensinogène

La stratégie du gène candidat est la première à avoir été utilisée dans l'hypertension. Le principe est de tester un gène qui, à partir de données physiopathologiques humaines ou animales, puisse raisonnablement être impliqué. L'angiotensinogène (chromosome 1q42) est certainement l'exemple le plus convaincant à ce jour, d'un gène candidat impliqué dans l'hypertension essentielle

humaine (*m/s n° 9, vol. 8, p. 992*). Cette glycoprotéine d'origine hépatique, substrat de la rénine, était un candidat intéressant *a priori* puisque: (1) sa concentration plasmatique est voisine du Km de la réaction de la rénine et de son substrat, ce qui veut dire qu'une variation de sa concentration peut affecter la production d'angiotensine I; (2) une corrélation significative entre la concentration d'angiotensinogène (AGT) plasmatique et la pression artérielle a été observée [12, 13]; (3) les souris transgéniques pour ce gène présentent une hypertension fulminante (*m/s n° 8, vol. 6, p. 826*) [14]; (4) l'administration d'angiotensinogène [15] ou d'anticorps anti-angiotensinogène [16] à des rats fait respectivement monter ou baisser la pression artérielle. Après le clonage du gène humain [17] et la découverte d'un microsatellite polymorphe dans la région 3' [18], deux études ont montré une liaison du gène à l'hypertension [19, 20]. De plus, deux études chez des femmes enceintes ont montré une association [21] et une liaison [22] du gène à la prééclampsie. Dans le travail initial de Jeunemaître *et al.*, un faible excès d'allèles communs était

Tableau II		
LOCUS QUI ONT ÉTÉ ÉTUDIÉS DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE HUMAINE		
Locus impliqué	Locus à confirmer	Gènes/loci « exclus »
Angiotensinogène (a,l)	6-PGD (l) Récepteur AT1 (a) Groupe sanguin MN (l) Récepteur insuline (a) Récepteur œstrogène (a)	Rénine (a,l) ACE, GH (a,l) NHE1 (l) ANP (a) HLA (a, l) Insuline (a) NO synthase/ endothéliale (a,l) Gène SA (a,l) Récepteur α2 adrénergique (a) Antithrombine III (a,l) Récepteur β1 adrénergique (a) Kallicréine rénale (a) Récepteur LDL (a) Endothéline 1 (a)

a: étude cas-témoins.

l: étude de liaison.

NHE1: échangeur sodium-proton; 6-PGD: 6-phosphogluconate déshydrogénase; gène SA: gène à la fonction inconnue qui ségrège avec la pression artérielle dans une population de rats japonais (SHR); ANP: atrial natriuretic peptide; ACE: enzyme de conversion de l'angiotensinogène.

RÉFÉRENCES

20. Jeunemaître X, Soubrier F, Kotelevse YV, Lifton RP, Williams CS, Charrou A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, Corvol P. Molecular basis of human essential hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 168-80.
21. Ward K, Hata A, Jeunemaître X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington P, Ogasawara M, Suzumori K, Tomoda S, Berrebi S, Sasaki M, Corvol P, Lifton R, Lalouel JM. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nature Genet* 1993; 4: 59-61.
22. Arngimsson R, Purandare S, Connor M, Walker J, Björnsson S, Soubrier F, Kotelevse Y, Geirsson R, Björnsson H. Angiotensinogen: a candidate gene involved in preeclampsia? *Nature Genet* 1993; 4: 114-5.
23. Hegele R, Brunt J, Connelly P. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *Circulation* 1994; 90: 2207-12.
24. Corvol P. L'endothélium plaque tournante de la vasomotricité et de la trophicité de la paroi artérielle. *médecine/sciences* 1993; 9: 1031-3.
25. Bonnardeaux A, Nadaud S, Charrou A, Jeunemaître X, Corvol P, Soubrier F. Lack of evidence for linkage of the endothelial nitric oxide synthase gene to human essential hypertension. *Circulation* 1994; 91: 96-102.
26. Gerbase-DeLima M, DeLima J, Persoli L, Silva H, Marcondes M, Bellotti G. Essential hypertension and histocompatibility antigens. *Hypertension* 1989; 14: 604-9.
27. Heise E, Moore M, Reid Q, Goodman H. Possible association of MN locus haplotypes with essential hypertension. *Hypertension* 1987; 9: 634-40.
28. Wilson A, Elston R, Tran L, Siervogel R. Use of the robust sib-pair method to screen for single-locus, multiple-locus, and pleiotropic effects: application to traits related to hypertension. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 862-72.
- noté, de l'ordre de 5 %, sur le groupe total. En revanche, cette liaison se retrouvait surtout chez les sujets de sexe masculin sévèrement hypertendus chez lesquels l'excès d'allèles communs atteignait 17 %. La recherche de mutations sur le gène pouvant expliquer cette liaison a montré qu'un polymorphisme fréquent qui substitue une thréonine à une méthionine sur le codon 235 du peptide (M235T, soit à l'extérieur du décapeptide de l'angiotensine I) était non seulement associé à des concentrations plus élevées d'angiotensinogène circulant mais aussi à la pression artérielle lorsqu'on comparait cas et témoins (non apparentés). La seconde étude réalisée par Caulfield *et al.* [19] a partiellement répliqué ces données. On a noté un impressionnant excès d'allèles communs de l'ordre de 25 % chez les femmes cette fois, ainsi qu'une absence d'association avec le polymorphisme M235T, ce qui laisse supposer que ce variant n'est probablement pas celui qui fait lui-même varier les taux d'AGT ou la pression artérielle mais un simple marqueur en déséquilibre de liaison avec une ou plusieurs variations fonctionnelles non identifiées. Plusieurs études, mais pas toutes, ont partiellement répliqué ces résultats. Si l'implication du gène de l'angiotensinogène semble probable, le poids relatif du locus est vraisemblablement assez faible. Ainsi, une étude réalisée dans un isolat génétique a montré que l'effet d'un des polymorphismes de l'AGT n'était significatif que chez les hommes et n'expliquait que 3,1 % de la variance totale de la pression systolique dans ce groupe [23]. Des conclusions similaires avaient été tirées de l'étude de Jeunemaître. Si l'étude de l'AGT préfigure l'importance qu'ont les loci de susceptibilité de l'hypertension qui restent à identifier, les prochains travaux constitueront une longue et laborieuse entreprise. Plusieurs autres loci ont également été analysés, parfois en rapport avec des données physiopathologiques. Ainsi, les anomalies de la vasodilatation dépendante de l'endothélium chez les hypertendus suggéraient qu'une réduction primaire de la production de monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium pouvait être impliquée dans l'hypertension [24]. En procédant à des études génétiques familiales et d'association, on a démontré que le gène qui code pour l'isoforme endothéliale de la NO synthase n'est pas impliqué dans l'hypertension [25]. Dans une étude de paires de germains de familles brésiliennes avec hypertension, Gerbase-DeLima *et al.* ont trouvé que les germains hypertendus avaient un excès d'allèles communs pour le locus HLA [26]. Une association possible du groupe sanguin MN sur le chromosome 4 et de l'hypertension a été trouvée dans des familles hypertendues [27]. Une étude familiale avec plusieurs marqueurs phénotypiques distribués sur une partie du génome a révélé la présence d'un locus (celui de la 6-phosphogluconate déshydrogénase) lié à la pression diastolique sur le bras court du chromosome 1 [28]. Cette même région a été partiellement étudiée par Lifton *et al.* dans un travail sur l'échangeur sodium-proton (NHE1) où l'on n'a pas retrouvé de liaison à la pression artérielle. Notons, par ailleurs, que les loci de la rénine et de l'enzyme de conversion ne semblent pas être liés ou associés à l'hypertension [29, 30]. Le récepteur AT1 de l'angiotensine II par lequel sont relayées toutes les actions connues du système rénine angiotensine a aussi fait l'objet d'études génétiques dans l'hypertension. Si une association entre un polymorphisme du gène et l'hypertension sévère a été observée, on n'a pu démontrer de liaison par analyse des paires de germains, ce qui rend cette première observation équivoque [31]. D'autres études seront nécessaires afin de confirmer ce résultat.

Études humaines des loci liés à l'hypertension expérimentale

Plusieurs souches de rats hypertendus ont été développées par différents groupes d'investigateurs (rat Dahl sensible au sel, rat spontanément hypertendu ou SHR, le SHR *stroke-prone* ou SHRSP, le rat hypertendu lyonnais et le rat hypertendu milanais). Les analyses effectuées chez ces modèles animaux ont montré l'importance de la génétique dans l'hypertension expérimentale. Ainsi, on estime qu'environ 60 % de la variance de la pression artérielle est

RÉFÉRENCES

29. Jeunemaître X, Charru A, Rigat B, Houot AM, Soubrier F, Corvol P. Sib-pair linkage analysis of renin gene haplotypes in human essential hypertension. *Hum Genet* 1992; 88: 301-6.
30. Soubrier F, Jeunemaître X, Rigat B, Houot AM, Cambien F, Corvol P. Similar frequencies of renin gene restriction fragment length polymorphisms in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 1990; 16: 712-7.
31. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaître X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tired L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63-9.
32. Nabika T, Bonnardeaux A, James M, Julier C, Jeunemaître X, Corvol P, Lathrop G, Soubrier F. Evaluation of the SA locus in human hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 6-13.
33. Davies J, Kawaguchi Y, Bennett S, Cope-man J, Cordell H, Pritchard L, Reed P, Gough S, Jenkins S, Palmer S, Balfour K, Rowe B, Farrall M, Barnett A, Bain S, Todd J. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371: 130-6.
34. Field L, Tobias R, Magnus T. A locus on chromosome 15q26 (IDDM3) produces susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature Genet* 1994; 8: 189-94.
35. Hashimoto L, Habita C, Beressi J, Delepine M, Besse C, Cambon-Thomsen A, Deschamps I, Rotter J, Djoulah S, James M, Froguel P, Weissenbach J, Lathrop G, Julier C. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11q. *Nature* 1994; 371: 161-3.
36. Jordan B. Le festival des ADNc. *médecine/sciences* 1993; 9: 211-6.
- héréditaire chez le rat. De nombreux *loci* sur pratiquement tous les chromosomes ont été identifiés. L'intérêt de ce type d'analyse est que l'on peut identifier les *loci* de trait quantitatif chez le rat beaucoup plus rapidement que chez l'homme et qu'il est ensuite possible d'étudier ces mêmes *loci* chez l'homme puisque les mêmes gènes d'espèces différentes se retrouvent fréquemment groupés sur un même fragment chromosomique (synténie). Ainsi a-t-on exclu un rôle important pour les *loci* de la rénine, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, ainsi que du gène SA [32]. Les *loci* du gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) et du gène SA avaient été impliqués dans plusieurs variétés de croisements de rats hypertendus, ce qui en faisait des candidats particulièrement intéressants. Le principal défaut de ce type d'analyse est le manque de précision puisque les régions impliquées sont relativement étendues (10 à 20 centiMorgans). Plusieurs laboratoires travaillent à l'établissement de lignées congéniques, c'est-à-dire des lignées où les échanges de matériel génétique entre différentes souches de rats pour une région particulière sont précisément cartographiés et isolés, ce qui permet d'en étudier la fonction ainsi que de délimiter plus précisément la région impliquée.
- Étude du génome: la prochaine étape vers l'identification des gènes de l'hypertension**
- Si l'étude complète du génome s'est avérée fructueuse dans la recherche de nombreuses maladies héréditaires monogéniques, la plupart des investigateurs n'ont pas immédiatement envisagé sa réalisation dans les maladies polygéniques pour plusieurs raisons. D'abord, le nombre de sujets et de familles qu'il faut analyser pour découvrir une liaison est beaucoup plus grand que pour les maladies monogéniques (où une vingtaine de méioses peuvent suffire pour cartographier un gène) en raison du plus faible risque relatif familial (λ_s) lié aux traits dits complexes. Ainsi, le λ_s de l'hypertension artérielle essentielle n'est-il que de 2 à 3, alors qu'il est de 500 pour la mucoviscidose et de 15 pour le diabète insulino-dépen-
- dant pour lequel l'on a récemment réussi à identifier de nouvelles régions de liaison par criblage du génome [10, 32-35]. Ces études demandent des efforts importants tant pour le recrutement de sujets que pour développer l'infrastructure qui permet d'analyser un grand nombre d'échantillons (automatisation des techniques). Une approche qui pourrait s'avérer fructueuse et moins complexe que d'étudier la pression artérielle elle-même serait de cartographier les gènes impliqués dans les complications (par exemple l'accident vasculaire cérébral) ou les phénotypes intermédiaires qui sont associés à l'hypertension (concentration d'angiotensinogène circulant, contre-transport sodium-lithium). Après les explorations du génome, il faudra raffiner la localisation des *loci* afin d'identifier les gènes en cause. Cela se fera probablement par différentes approches, en particulier le déséquilibre de liaison, où l'on identifie les allèles transmis et non transmis d'un marqueur (le déséquilibre ne persiste que sur des distances beaucoup plus courtes que la liaison, soit de l'ordre du centiMorgan ou moins), et l'étude de la carte transcriptionnelle (*expressed sequence tags* ou *EST*) et physique (hybrides d'irradiation, YAC et phages P1 identifiés avec des *sequence tag sites* ou *STS*) du génome [36]. Ces études nous permettront de mieux comprendre la physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle et d'identifier de nouvelles modalités thérapeutiques ■

Summary

Genetics of essential hypertension

Molecular genetic studies provide a powerful approach towards understanding the causes of hypertension as well as the physiology of blood pressure regulation. Linkage studies of human hypertension have shed light on the molecular defects underlying rare monogenic forms, but little progress has been made for the more common and complex essential form. Candidate gene and whole genome studies in experimental crosses of genetic hypertensive rats have yielded several candidates, but this strategy has not allowed the identification of genetic determinants of essential hypertension. The systematic study of a number of candidate genes using the affected sib-pair method has demonstrated that allelic variation at the angiotensinogen locus on chromosome 1q42 is linked to essential hypertension, as well as to plasma angiotensinogen levels. To date, it is the only gene implicated in essential hypertension, although its effects on blood pressure are rather modest. It is expected that whole genome studies in humans will provide us a detailed map of other loci. Identification of the genes will then require a combination of linkage disequilibrium mapping and systematic analysis of expressed sequence tags, as well as expression studies of molecular variants.

TIRÉS À PART

A. Bonnardeaux.

m/s n° 5, vol. 12, mai 96