



Génétique et hypertension artérielle : qu'avons nous appris ?

Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1763-70

M. Pruijm
M. Bochud
M. Burnier

Pr Michel Burnier
Dr Menno Pruijm
Service de néphrologie et consultation
d'hypertension
Pr Murielle Bochud
Institut universitaire de médecine
sociale et préventive
Division de néphrologie
CHUV, 1011 Lausanne

Hypertension genetics: what have we learned so far?

Hypertension is a common, modifiable and heritable cardiovascular risk factor. Some rare monogenic forms of hypertension have been described, but the majority of patients suffer from «essential» hypertension, for whom the underlying pathophysiological mechanism is not clear. Essential hypertension is a complex trait, involving multiple genes and environmental factors. Recently, progress in the identification of common genetic variants associated with blood pressure and hypertension has been made thanks to large-scale international collaborative projects involving geneticists, epidemiologists, statisticians and clinicians. In this article, we review some basic genetic concepts and the main research methods used to study the genetics of hypertension, as well as selected recent findings in this field.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire fréquent, modifiable et héréditaire. Hormis quelques syndromes monogéniques rares, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas connus et la maladie est classée comme «hypertension artérielle essentielle». L'hypertension essentielle est une maladie complexe polygénique, dans laquelle de très nombreux gènes et facteurs environnementaux sont impliqués. Récemment, des progrès dans l'identification de variants génétiques associés à la pression artérielle et à l'hypertension essentielle ont été faits grâce à de larges études internationales sur l'ensemble du génome humain. Dans cet article, nous faisons le point sur les concepts génétiques de base, les types d'étude utilisés, de même que certains résultats récents dans ce domaine.

INTRODUCTION

Les liens entre l'hypertension artérielle (HTA) et les complications cardiovasculaires comme l'ictus cérébral, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance rénale sont bien établis.¹ Même si des progrès importants ont été réalisés sur le plan de la pathogénèse et du traitement, les causes d'HTA restent méconnues dans la grande majorité des cas. Plusieurs formes d'HTA «secondaires» ont été décrites, comme la sténose de l'artère rénale, la maladie de Cushing ou l'hyperthyroïdie, mais elles sont rares (<5% des patients hypertendus). L'agrégation familiale d'HTA suggère une composante génétique. Dans la littérature, l'héritabilité de l'HTA (ou de la pression artérielle) varie de 0% à 65%, en fonction des études.²⁻⁴ Quelques formes très rares d'HTA familiales monogéniques ont été découvertes.⁵ Cependant, plus de 95% des patients souffrent d'une «HTA essentielle»,⁶ dont on ne connaît pas la cause précise, bien que la génétique semble jouer un rôle important.

Dans cet article, nous ferons le point sur les raisons pour lesquelles il est difficile d'établir un lien entre les gènes et l'HTA essentielle, et les progrès récents qui, malgré tout, ont été réalisés. Nous commencerons par expliquer quelques principes génétiques et épidémiologiques de base, suivis par l'état actuel des connaissances sur le sujet.

CONCEPTS GÉNÉTIQUES DE BASE ET MÉTHODES DE RECHERCHE

Concepts de base en génétique

L'acide désoxyribonucléique (ADN) porte l'information génétique répartie sur 23 paires de chromosomes. Les chromosomes représentent l'unité de transmission du matériel génétique (figure 1). Le génome humain contient environ 25 000 gènes.

A un emplacement donné sur le génome (locus), la forme que prend l'ADN est appelé un allèle (figure 1). Lorsqu'au moins 1% de la population porte un autre allèle à un locus donné, on parle de polymorphisme ou de marqueur génétique. La grande majorité des marqueurs génétiques sont situés en dehors



des gènes (non-fonctionnels, en tout cas en l'état actuel de nos connaissances) et sont utilisés uniquement pour localiser un endroit spécifique du génome.

Plusieurs formes de marqueurs génétiques existent, la plus fréquente étant le *Single nucleotide polymorphism* (SNP), qui représente un changement d'un seul nucléotide au niveau de l'ADN (figure 1). A ce jour, plus de 15 millions de SNP ont été identifiés chez l'homme. Parmi les autres marqueurs génétiques, les microsatellites représentent des séquences répétitives de quelques nucléotides (2 à 10) utilisés dans les études de liaison (voir ci-dessous). Pour chaque microsatellite, de très nombreux allèles existent dans la population, ce qui les différencie des SNP habituellement bialléliques.

Analyses de liaison

Chaque individu a hérité 50% de son matériel génétique de son père, et 50% de sa mère. En raison du processus de recombinaison ayant lieu pendant la méiose, des allèles dont les loci sont topographiquement proches (dits *liés*) sur un chromosome seront moins souvent séparés pendant la méiose que des allèles dont les loci sont éloignés. Les nucléotides adjacents localisés sur le même brin chromosomique forment un haplotype. L'analyse de liaison (*Linkage analysis*) étudie la fréquence avec laquelle les allèles d'un marqueur sont transmis avec le locus de la maladie (ou du trait d'intérêt) à la prochaine génération dans des familles, sans qu'il n'y ait eu de recombinaison pendant la méiose. L'analyse de liaison permet ainsi d'identifier des régions génomiques liées à la maladie d'intérêt. L'analyse de liaison se fait habituellement sur l'ensemble du génome (*Genomewide linkage analysis*) et comme ces analyses ne sont pas basées sur des connaissances a priori, elles peuvent identifier des gènes candidats dont on ne suspectait pas l'implication dans l'HTA auparavant. Ceci génère de nou-

velles hypothèses sur la pathogenèse de l'HTA. Les régions du génome identifiées par une analyse de liaison peuvent contenir de très nombreux gènes et des études plus approfondies sont nécessaires pour identifier le gène candidat et la (les) mutation(s) en cause.

Les études d'association

Les études d'association appliquent des techniques épidémiologiques classiques (études cas-contrôles pour les traits dichotomiques, études transversales de population pour les traits continus) pour déterminer si la maladie ou le trait en question sont associés à un certain génotype, de la même façon qu'on examinerait le lien entre une maladie X et l'exposition Y. Alors que les analyses de liaison font partie des analyses d'association, toutes les études d'association ne sont pas forcément des études de liaison, car il n'est pas nécessaire d'avoir des familles. Les marqueurs les plus utilisés pour les analyses d'association sont les SNP. L'analyse peut se concentrer sur un ou plusieurs gènes candidats ou couvrir l'ensemble du génome humain (*Genomewide association studies* – GWAS). Le nombre de SNP que l'on peut mesurer simultanément grâce à des puces spécialisées a rapidement augmenté ces dernières années et, actuellement, un million de SNP sont analysés simultanément dans les études sur l'ensemble du génome.

FORMES MONOGÉNIQUES D'HYPER- OU D'HYPOTENSION ARTÉRIELLE

Depuis les années soixante, une dizaine de formes héréditaires rares d'HTA (formes mendéliennes) ont été identifiées. Les formes les plus connues, leurs phénotypes et leurs mutations sont montrés dans le **tableau 1**. Il s'agit souvent de mutations de gènes impliqués dans la régulation de l'équilibre hydrosodé, et leur découverte a aidé à

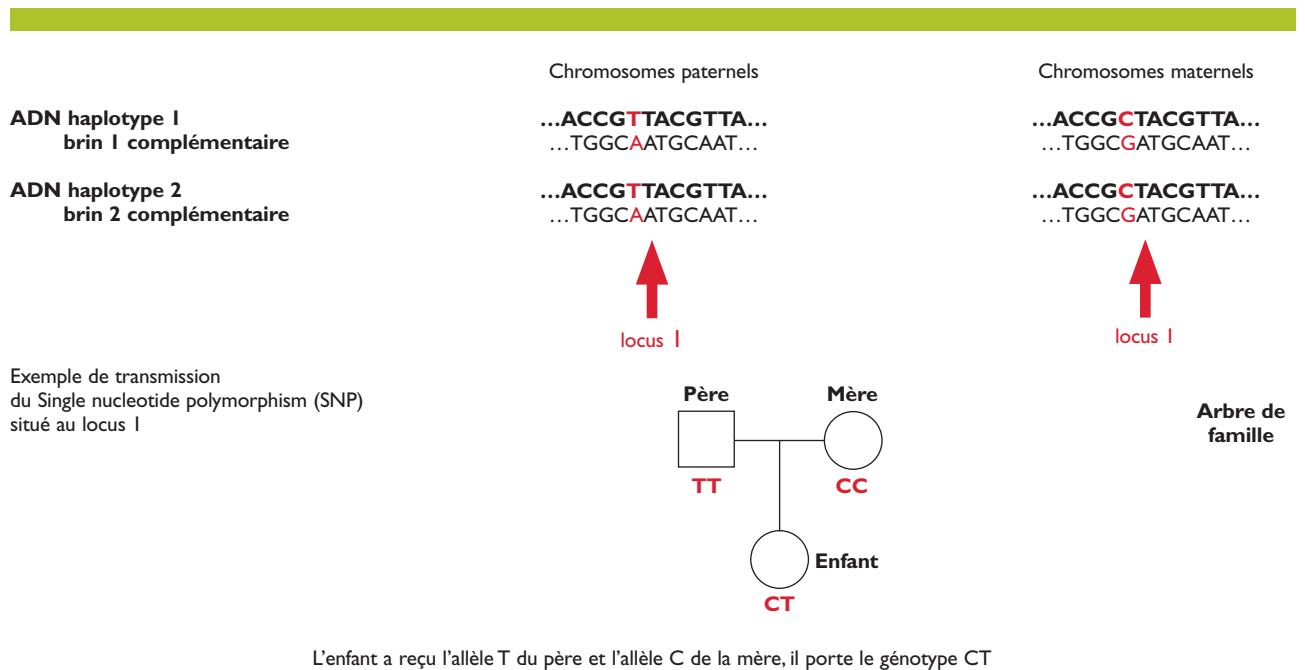


Figure 1. Concepts génétiques de base



mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la régulation de la pression artérielle.

Il existe aussi des formes monogéniques d'hypotension artérielle. Par exemple, le *syndrome de Bartter* est caractérisé par une hypotension artérielle, une hypokaliémie, une alcalose métabolique, une hypocalcémie et une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le syndrome de Bartter est un groupe de maladies autosomiques récessives rares dont la caractéristique principale est une réduction marquée, ou une absence, de réabsorption de chlorure de sodium dans la branche ascendante large de l'anse d'Henle, région cible des diurétiques de l'anse comme le furosémide. Des mutations au niveau de plusieurs gènes ont été décrites qui aboutissent aux différentes formes du syndrome de Bartter (types 1 à 5) (tableau 1).

Les formes monogéniques sont caractérisées par des mutations à haute pénétrance (à savoir une forte probabilité de développer la maladie pour la personne qui porte la mutation), résultant en une perte ou un gain de fonction

important. Des polymorphismes de certains gènes impliqués dans ces maladies monogéniques pourraient également jouer un rôle dans l'HTA essentielle.⁷ Par exemple, Tobin et coll. ont décrit cinq polymorphismes communs dans le gène *KCNJ1* (*ROMK*, canal potassique), dont chacun était associé avec une pression artérielle systolique d'environ 1,2-1,6 mmHg plus basse.⁷ Ji et coll. ont montré que des mutations rares (1,6%) dans les gènes *SLC12A3* (*NCCT*, Na-Cl cotransporteur), *SLC12A1* (*NKCC2*, Na-K-2Cl cotransporteur) et *KCNJ1* (*ROMK*, canal potassique) sont associées à des pressions artérielles plus basses dans la population générale.⁸ Les porteurs de ces mutations sont donc protégés contre l'HTA.

FORMES POLYGÉNIQUES D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Il est probable qu'il existe un continuum entre les formes monogéniques rares (d'hyper- et d'hypotension) et l'HTA

Tableau 1. Formes monogéniques d'hyper- ou d'hypotension artérielle^{5,7,16}				
ACTH: adreno corticotrophic hormone; PRA: activité rénine plasmatique; ENaC: epithelial sodium channel.				
Hypertension artérielle	Mode de transmission	Gène	Mutations et conséquences fonctionnelles	Phénotype
Hyperaldostérionisme de type 1 (glucocorticoid remedial aldosteronism)	Autosomique dominante	Fusion de <i>CYP11b1</i> et <i>CYP11b2</i>	Gène chimérique sous contrôle d'ACTH	Hypertension, hypokaliémie, hyperaldostérionisme, PRA ↓, 18-hydroxycortisol ↑
Hyperaldostérionisme de type 2	Autosomique dominante	Locus chromosome 7p22	Surproduction d'aldostérone dans glandes surrénaliennes	Hypertension, hypokaliémie, hyperaldostérionisme, PRA ↓, hyperplasie/adénome glandes surrénaliennes
Syndrome de Liddle	Autosomique dominante	<i>SCNN1B</i> <i>SCNN1G</i>	Activation constitutive d'ENaC (canal sodique épithéliale dans le tube distal/collecteur)	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostérionisme, PRA ↓
Hyperplasie congénitale surrénalienne	Autosomique récessive	<i>CYP11B1</i>	Déficit de l'enzyme 11β hydroxylase	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostérionisme, PRA ↓, déoxycortisone ↑
Déficit de 11β-OH stéroïd déhydrogénase type 2 (apparent mineralocorticoid excess)	Autosomique récessive	<i>HSD11B1</i>	Déficit de désactivation de cortisol	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostérionisme, PRA ↓
Pseudoaldostérionisme type II (syndrome de Gordon)	Autosomique dominante	<i>WNK1</i> <i>WNK4</i>	Activation constitutive du cotransporteur Na/Cl dans le tube distale	Hypertension, hyperkaliémie, hypoaldostérionisme, PRA ↓, acidose métabolique
Mutations de récepteur PPAR-γ	Autosomique dominante	<i>PPARG</i>	Loss-of-function mutation du récepteur	Hypertension, résistance à l'insuline, diabète
Syndrome d'hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hypomagnésémie	Mitochondriale	Non identifié	Transmission maternelle d'une mutation causant une substitution de cytidine dans les ARNt mitochondriaux	Hypertension, hypercholestérolémie, hypomagnésémie
Hypotension artérielle				
Syndrome de Bartter (types 1-5)	Autosomique récessive	<i>SLC12A1</i> (1), <i>KCNJ1</i> (2), <i>CLCNKA</i> (3), <i>BSND</i> (4), <i>CASR</i> (5)	Désactivation du cotransporteur Na-K-2Cl de l'anse d'Henle	Hypotension, hypokaliémie, hyperaldostérionisme, PRA ↑, polyurie, alcalose métabolique, hypercalciurie
Syndrome de Gitelman	Autosomique récessive	<i>SLC12A3</i>	Désactivation du cotransporteur Na/Cl du tube distal	Hypotension, hypokaliémie, hyperaldostérionisme, PRA ↑, hypocalciurie, hypomagnésémie
Pseudoaldostérionisme type I	Autosomique récessive	<i>SCNN1A</i> , <i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i>	Perte de fonction d'ENaC	Hypotension, hyperkaliémie, hyperaldostérionisme, hypovolémie, transpiration excessive



essentielle et que le niveau de pression artérielle d'une personne résulte de l'effet conjoint de variants génétiques qui augmentent la pression artérielle, de variants génétiques qui la diminuent et de leurs interactions avec les facteurs environnementaux.

Il existe à l'heure actuelle plus de 100 gènes candidats pour l'HTA essentielle, identifiés grâce aux études de liaison et/ou d'association chez l'homme ou grâce aux études expérimentales chez l'animal. Il s'agit en général de gènes impliqués directement ou indirectement dans la régulation hydrosodée (tableau 2). L'un des plus étudiés est probablement le gène ACE codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Les personnes portant le génotype D/D ont une concentration plasmatique d'enzyme de conversion de l'angiotensine deux fois plus élevée que les personnes portant un génotype I/I ou I/D.⁹ Comme pour la grande majorité des gènes candidats pour l'HTA essentielle, les résultats ont été contradictoires avec certaines études trouvant une association¹⁰ et d'autres pas.¹¹ Les difficultés à répliquer les résultats obtenus dans les études de type «gènes candidats» résultent probablement de plusieurs

facteurs: 1) taille d'échantillon trop petite pour détecter de faibles effets sur la pression artérielle; 2) prise en compte insuffisante des facteurs (environnementaux) confondants comme la consommation en sel; 3) phénotypes parfois mal caractérisés et 4) couverture génétique insuffisante des gènes candidats. Une étude par Eap et coll.¹² suggère que l'association entre les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* et la pression artérielle dépend de la consommation en sel des participants et illustre l'importance des interactions gène-gène et des interactions gène-environnement dans la pathogénèse de l'HTA essentielle.

Grâce aux progrès technologiques récents, un grand nombre de marqueurs génétiques peuvent être mesurés simultanément ce qui permet de réaliser des GWAS. Une étude anglaise, effectuée par le Wellcome Trust Case Control Consortium et incluant 2000 cas et 3000 contrôles génotypés avec 500 000 SNP, n'a trouvé aucune région associée à l'HTA essentielle.¹³ Plus récemment, une méta-analyse de GWAS par le Global BPgen consortium, comprenant dix-sept cohortes caucasiennes et incluant 34 433 personnes de plusieurs pays dont la Suisse (étude CoLaus à Lausanne), a

Tableau 2. Quelques gènes candidats (probablement) impliqués dans la régulation de la pression artérielle

Mécanisme	Symbole du gène	Localisation	Nom du gène
Système rénine-angiotensine-aldostérone	<i>ACE</i>	17q23	Angiotensin converting enzyme
	<i>AGT</i>	1q42-q43	Angiotensinogen
	<i>AGTR1</i>	3q21-q25	Angiotensin II receptor, type I
	<i>AGTR2</i>	Xq22-q23	Angiotensin II receptor, type 2
	<i>CYP11B1</i>	8q22	Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1
	<i>CYP11B2</i>	8q24.3	Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2; aldosterone synthase
	<i>REN</i>	1q32	Renin
Système nerveux sympathique	<i>ADRB1</i>	10q24-q26	Adrenergic, beta-1-, receptor
	<i>ADRB2</i>	5q32-q34	Adrenergic, beta-2-, receptor
	<i>ADRB3</i>	8p12-p11.2	Adrenergic, beta-3-, receptor
	<i>DRD1</i>	5q35.1	Dopamine receptor D1
	<i>DRD2</i>	11q23	Dopamine receptor D2
	<i>DRD3</i>	3q13.3	Dopamine receptor D3
	<i>DBH</i>	9q34	Dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-mono-oxygenase)
	<i>NPY</i>	7p15.1	Neuropeptide Y
	<i>NPY1R</i>	4q31.3-q32	Neuropeptide Y receptor 1
	<i>PNMT</i>	17q21-q22	Phenylethanolamine N-methyltransferase
Transporteurs du sodium	<i>SCNN1A</i>	12p13	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 alpha (alpha ENaC)
	<i>SCNN1B</i>	16p13-p12	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 beta (beta ENaC)
	<i>SCNN1G</i>	16p13-p12	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 gamma (gamma ENaC)
	<i>SLC12A3</i>	16q13	Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters), member 3 NaCl co-transporteur
	<i>SLC12A1</i>	15q15-q21.1	Solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 1 Na-K-2Cl co-transporteur
Stéroïdes	<i>HSD11B2</i>	16q22	Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2
	<i>NR3C2/MLR</i>	4q31.1	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2; mineralocorticoid receptor
Peptides natriurétiques	<i>NPPB</i>	1p36.2	Natriuretic peptide precursor B
	<i>NPPA</i>	1p36.21	Natriuretic peptide precursor A
	<i>NPPC</i>	2q24-qter	Natriuretic peptide precursor C
	<i>NPR3</i>	5p14-p13	Natriuretic peptide receptor C/guanylate cyclase C
Divers	<i>ABCB1 (MDR1)</i>	7q21.1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
	<i>ADD1</i>	4p16.3	Adducin 1 (alpha)
	<i>ADD2</i>	2p14-p13	Adducin 2 (beta)
	<i>ADD3</i>	10q24.2-q24.3	Adducin 3 (gamma)
	<i>CYP3A5</i>	7q22.1	Cytochrome P450 family 3, subfamily A, polypeptide 5
	<i>GNB3</i>	12p13	Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3
	<i>EDN-1</i>	6p24.1	Endothelin-1
	<i>LPL</i>	8p22	Lipoprotein lipase
	<i>NOS3</i>	7q36	Nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)
	<i>PPARG</i>	3p25	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma



Tableau 3. Gènes candidats potentiels récemment identifiés par analyse d'association sur l'ensemble du génome

NPPA : natriuretic peptide precursor A.

Symbole du gène	Localisation	Nom du gène	Mécanisme possible
<i>ATP2B1</i>	12q21.3	ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, plasma membrane 1	Code pour une ATPase dépendante du calcium et de la calmoduline exprimée dans les cellules endothéliales
<i>CACNB2</i>	10p12	Calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit	Transport du calcium ?
<i>CSK</i>	15q23-q25	c-src tyrosine kinase	Impliqué dans la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires dépendante de l'angiotensine II
<i>CYP1A2</i>	15q24.1	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	Métabolisme de la caféine et de certains médicaments ?
<i>CYP17A1</i>	10q24.3	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1	Synthèse de minéralo- et glucocorticoïdes, HTA monogénique
<i>c10orf107</i>	10q21.2	Chromosome 10 open reading frame 107	Inconnu
<i>FGF5</i>	4q21	Fibroblast growth factor 5	Angiogenèse ?
<i>MTHFR</i>	1p36.3	5,10-méthylentetrahydrofolate reductase (NADPH)	Association à l'homocystéine, prééclampsie et hypertension artérielle
<i>PLCD3</i>	17q21.31	Phospholipase C, delta 3	Activation par angiotensine II et endothéline. Rôle dans la fonction endothéliale ?
<i>PLEKHA7</i>	11p15.1	Pleckstrin homology domain containing, family A member 7	Inconnu
<i>SH2B3</i>	12q24	SH2B adaptor protein 3	Inflammation dans les cellules endothéliales ?
<i>TBX3</i>	12q24.1	T-box 3	Inconnu
<i>TBX4</i>	17q21-q22	T-box 4	Inconnu
<i>TBX5</i>	12q24.1	T-box 5	Associé à des malformations cardiaques et à des changements de l'expression de NPPA
<i>ULK4</i>	3p22.1	Unc-51-like kinase 4	Inconnu
<i>ZNF652</i>	17q21.32	Zinc finger protein 652	Inconnu

pu identifier une association entre la pression artérielle et huit régions du génome.¹⁴ Dans ces régions, les gènes candidats les plus probables sont *CYP17A1*, *CYP1A2*, *MTHFR*, *SH2B3*, *PLCD3*, *ZNF652* et *c10orf107* (tableau 3). Le *CYP17A1*, qui règle l'activité de l'enzyme stéroïde 17 α -hydroxylase, nécessaire pour la synthèse de minéralo- et glucocorticoïdes, est associé à une forme rare d'HTA monogénique ; le produit du gène *MTHFR*, impliqué dans le métabolisme de l'homocystéine, a déjà été associé à l'HTA essentielle ; le gène *SH2B3* a récemment été associé à l'HTA chez l'homme. Par contre, *CYP1A2*, *ZNF652*, *FGF* et *c10orf107* n'avaient jamais été impliqués dans l'HTA essentielle auparavant, ce qui ouvre de nouvelles pistes dans la pathogénèse de l'HTA. Un autre consortium du même type (CHARGE),¹⁵ incluant 29 136 personnes de six cohortes différentes, a identifié plusieurs régions du génome avec pour candidats les plus probables les gènes suivants : *ATP2B1*, *CYP17A1*, *PLEKHA7*, *SH2B3*, *CACNB2*, *CSK-ULK3*, *SH2B3*, *TBX3-TBX5*, *ULK4* (tableau 3). Ces deux études ont identifié, de façon reproductible, des régions du génome dans lesquelles se trouvent des gènes impliqués dans le contrôle de la pression artérielle. Dans chacune de ces régions, un travail important de séquençage reste à faire pour identifier le(s) gène(s) et les mutations causales responsables de ces associations pour mieux comprendre le rôle de ces régions dans l'HTA essentielle. Ces études sur l'ensemble du génome n'ont cependant pas pris en compte

les possibles interactions entre les gènes et/ou avec les facteurs environnementaux.

CONCLUSION

L'HTA essentielle est une maladie polygénique et complexe, dans laquelle plusieurs mécanismes et systèmes hormonaux jouent un rôle. Il est donc peu surprenant que «le gène» causant l'HTA essentielle n'existe pas. De plus, les résultats actuels laissent suspecter qu'aucun gène majeur ne joue un rôle. De nombreux gènes candidats ont été proposés, mais pour chaque gène, les résultats ont été peu reproductibles d'une étude à l'autre. Récemment, les études d'association sur l'ensemble du génome ont permis d'identifier de nouvelles régions chromosomiques associées, de façon reproductible, à la pression artérielle dans la population générale et à l'HTA essentielle. Ces régions contiennent des gènes dont le rôle dans la régulation de la pression artérielle n'avait pas été suspecté auparavant. Bien qu'un important travail reste à faire pour identifier de façon précise les gènes et mutations en cause, ces résultats ouvrent la porte à la découverte de nouvelles voies impliquées dans le contrôle de la pression artérielle, avec l'espoir de développer de nouveaux médicaments pour mieux traiter ce problème de santé publique majeur. Comme les variants génétiques identifiés à ce jour ne sont associés qu'à un effet minime sur la pression artérielle, la prédiction in-



dividuelle du risque de développer une HTA essentielle basée sur un score génétique n'est pas envisageable à l'heure actuelle. ■

Remerciements

Ce travail a été soutenu par un financement du Fonds national suisse pour la recherche scientifique (SPUM) : FN 33CM30-124087.

Implications pratiques

- > L'hypertension artérielle essentielle est une maladie commune, complexe et polygénique dont le phénotype est le résultat de multiples interactions entre les gènes et l'environnement
- > Les études de liaison et d'association permettent d'identifier des loci possiblement liés à l'hypertension artérielle
- > Ces dernières années, des projets internationaux ont permis d'identifier des loci dont l'implication dans l'hypertension artérielle (HTA) n'avait pas été suspectée auparavant, ouvrant la porte à l'identification de nouvelles voies impliquées dans la pathogenèse de l'HTA. Au niveau de chaque locus, plusieurs gènes candidats sont possibles et les variants génétiques fonctionnels n'ont pas encore été identifiés
- > Les résultats obtenus à ce jour suggèrent que chaque variant génétique n'explique qu'un très petit effet (< 1 mmHg) au niveau de la pression artérielle. Le développement d'un test génétique diagnostique ou pronostique n'est donc pas encore d'actualité

Bibliographie

- 1 He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: Overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999;138:211-9.
- 2 Kupper N, Willemsen G, Riese H, et al. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension* 2005;45:80-5.
- 3 Tobin MD, Raleigh SM, Newhouse S, et al. Association of WNK1 gene polymorphisms and haplotypes with ambulatory blood pressure in the general population. *Circulation* 2005;112:3423-9.
- 4 Levy D, DeStefano AL, Larson MG, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the framingham heart study. *Hypertension* 2000;36:477-83.
- 5 Martinez-Aguayo A, Fardella C. Genetics of hypertensive syndrome. *Horm Res* 2009;71:253-9.
- 6 McKusick VA. A genetical view of cardiovascular disease. The Lewis A. Conner memorial lecture. *Circulation* 1964;30:326-57.
- 7 Tobin MD, Tomaszewski M, Braund PS, et al. Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population. *Hypertension* 2008;51:1658-64.
- 8 * Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008;40:592-9.
- 9 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
- 10 Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994;330:1634-8.
- 11 Berge KE, Berg K. No effect of insertion/deletion polymorphism at the ACE locus on normal blood pressure level or variability. *Clin Genet* 1994;45:169-74.
- 12 Eap CB, Bochud M, Elston RC, et al. CYP3A5 and ABCB1 genes influence blood pressure and response to treatment, and their effect is modified by salt. *Hypertension* 2007;49:1007-14.
- 13 Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
- 14 * Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009;41:666-76.
- 15 * Levy D, Ehret GB, Rice K et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009;41:677-87.
- 16 Cowley AW Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 2006;7:829-40.

* à lire

** à lire absolument