



R. VARGAS-POUSSOU, X. JEUNEMAITRE

Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

Hypertension artérielle monogénique de l'enfant

Les formes héréditaires d'hypertension artérielle de l'enfant comprennent trois maladies à transmission autosomique dominante (le pseudohypaldostéronisme de type 2, le syndrome de Liddle et l'hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone) et deux maladies à transmission autosomique récessive (l'excès apparent de minéralocorticoïdes et l'hyperplasie congénitale de surrénales).

Elles sont dues à une augmentation de la réabsorption de NaCl dans le néphron distal, soit pour action directe sur le transport de sodium, soit secondaire à une production anormale de stéroïdes surrénaliens. Elles partagent la présence d'un hyporéninisme et d'une dyskaliémie : hypokaliémie franche en cas d'hyperaldostéronisme ou de pseudo-hyperaldostéronisme de type I, hyperkaliémie en cas de syndrome de Gordon.

L' hypertension artérielle (HTA) de l'enfant fait classiquement rechercher une cause rénale (en particulier maladie vasculaire ou glomérulopathie). Il faut cependant connaître la possibilité de formes héréditaires "monogéniques" d'HTA qui, même si elles ne concernent qu'un pourcentage très faible de sujets, sont importantes à dépister en raison de stratégies thérapeutiques particulières à chacune d'entre elles. Le mode de transmission dans les familles atteintes peut être autosomique dominant (transmission de parent atteint à enfant dans une proportion de 50 % des cas) ou récessif (transmission à partir de deux parents porteurs non atteints à 1/4 des enfants atteints).

■ ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET CLINIQUES

Du point de vue physiopathologique, les HTA monogéniques sont dues à une augmentation de la réabsorption de NaCl dans le néphron distal. Cette augmentation peut être le résultat d'une action directe sur le transport de sodium ou être secondaire à une production anormale de stéroïdes surrénaliens qui vont stimuler le récepteur minéralocorticoïde et de façon secondaire la réabsorption sodée.

Du point de vue clinique, une des particularités importantes de ces formes rénales ou endocriniennes d'HTA monogénique de l'enfant est qu'elles doivent être suspectées en présence d'une dyskaliémie : hypokaliémie franche en cas d'hyperaldostéronisme ou de pseudo-hyperaldostéronisme de type I, hyperkaliémie en cas de syndrome de Gordon.

Les indications du test génétique doivent être posées par des praticiens spécialisés en fonction des résultats de l'exploration du système rénine-aldostérone qui doit être réalisée sans traitement ou sous traitement neutre influençant le moins possible les dosages.

Le **tableau I** résume les principales causes d'HTA monogénique de l'enfant, ainsi que leurs caractéristiques cliniques.

Maladie	Transmission	OMIM	Gène/locus	Protéine*	Kaliémie	Aldostérone	Rénine	Dosages hormonaux	Traitement
Syndrome de Gordon ou pseudohypoaldostéronisme de type 2	AD	145260	WNK1/12p13 WNK4/17q21	"With no lysine kinases" 1 et 4 ①, ②	N ou ↑	N ou ↑	↓		Thiazidiques
Syndrome de Liddle	AD	177200	SCNN1B/ 16p13-p12 SCNN1G/ 16p13-p12	Sous-unités β et γ d'ENaC ③	N ou ↓	↓	↓		Amiloride ou triamtèrene
Le syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes ou syndrome d'Ulick	AR	218030	HSD11B2/16q22	11β-HSD2 ④	↓ (N)	↓	↓	↑ F/E et HFT + AlloTHF/THE (sang et urines)	Dexaméthasone Spironolactone
Hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone	AD	103900	CYP11B1- CYP11B2/8q21	11β hydroxylase/aldostérone synthase ⑤	N ou ↓	(N) ↑	↓	↑ 18 hydroxycortisol et 18 oxocortisol	Dexaméthasone
Hyperplasie congénitale des surrénales	AR	202010 202110	CYP11B1/8q21 CYP17A1/ 10q24.3	11-hydroxylase ⑥ 17-hydroxylase ⑦	N ou ↓	↓	↓	11-déoxycortisol 11-déoxycorticostérone	Spiro- lactone

* Les numéros correspondent à la localisation de la protéine sur la **figure 1**.

Tableau 1: Principales causes d'HTA monogénique de l'enfant et leurs caractéristiques cliniques.

Pour mieux comprendre la physiopathologie de ces entités, il est nécessaire de connaître les mécanismes de réabsorption de NaCl dans le néphron distal (**fig. 1**). Le néphron distal, tube contourné distal et tube collecteur, est responsable de seulement 9 % de la réabsorption de NaCl, mais les mécanismes de réabsorption dans ces segments sont hautement régulés et ils vont déterminer l'excrétion finale de sodium. Le tube contourné distal réabsorbe 7 % du sodium filtré; le transport transépithélial dans ce segment est assuré du côté apical par le cotransporteur NaCl sensible aux thiazides (NCC) et de côté basolatéral par la Na/K ATPase. Le tube collecteur réabsorbe 2 % du sodium filtré; le transport transépithélial dans les cellules principales de ce segment est assuré du côté apical par le canal Na épithélial (ENaC) sensible à l'amiloride et de côté basolatéral par la Na/K ATPase.

La réabsorption électrogénique de Na via ENaC crée une différence de potentiel transépithélial négative dans la lumière qui facilite la réabsorption paracellulaire de Cl⁻ et la sécrétion de K⁺ et H⁺. La sécrétion de K⁺ est effectuée par le canal potassique apical ROMK et la sécrétion de H⁺ par la proton ATPase, localisée dans les cellules intercalaires. La réabsorption sodée dans ce segment est régulée par l'aldostérone.

La liaison de celle-ci au récepteur minéralocorticoïde (RM) va induire une augmentation de la réabsorption transépithé-

liale de NaCl, par des voies de signalisation génomiques et non génomiques (augmentation de la transcription des gènes contrôlant l'expression d'ENaC et la Na/K ATPase, comme la kinase SGK). Comme le RM ne discrimine pas entre l'aldostérone et le cortisol, la spécificité minéralocorticoïde est conférée par l'enzyme cytoplasmique 11β-hydroxy déshydrogénase de type 2 (11β-HSD2). Celle-ci est responsable de la dégradation du cortisol (stéroïde actif sur le récepteur minéralocorticoïde) en cortisone (inactive).

■ L'HYPERTENSION ARTERIELLE HYPERKALIEMIQUE FAMILIALE (HHF) OU SYNDROME DE GORDON OU PSEUDOHYPOALDOSTERONISME DE TYPE 2 (PHA2)

Il s'agit d'une pathologie se manifestant par une HTA, pouvant débuter dans l'enfance, et une hyperkaliémie (souvent comprise entre 5,5 et 6,5 mmol/L) associée à une acidose hyperchlorémique sans altération de la fonction rénale [1]. L'HTA peut être précoce mais n'est pas constante. Chez les sujets atteints, une grande variabilité phénotypique est observée, à la fois intra- et interindividuelle [2].

L'hyperkaliémie chronique est le plus souvent bien tolérée. Une symptomatologie à type de fatigabilité musculaire (à

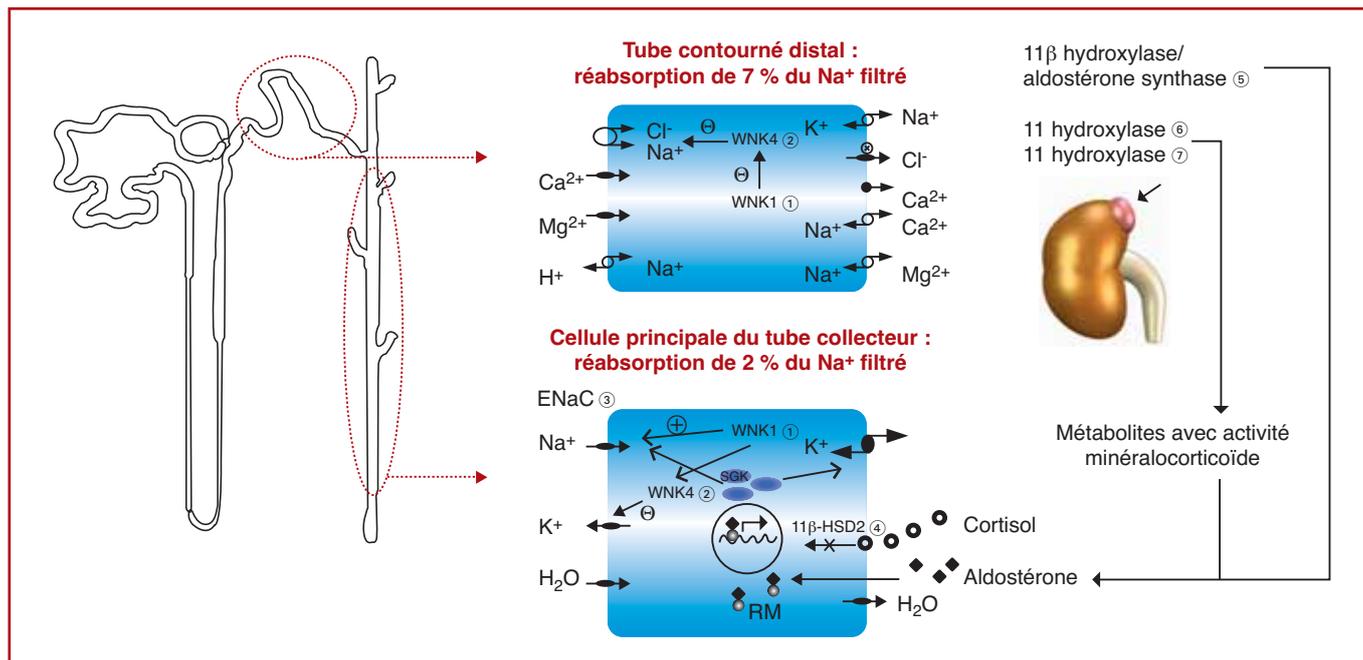


Fig. 1.

l'effort ou après les repas) ou de crampes a été décrite. Ces symptômes disparaissent après la correction de l'hyperkaliémie. La rénine basse mais stimulable, l'hypoaldostéronisme relatif par rapport à l'hyperkaliémie, témoignent de l'expansion volémique.

Les cas familiaux décrits suggèrent une transmission autosomique dominante. Trois locus ont été identifiés par des études de liaison génétique menées chez des familles américaines et françaises : PHA2-A (1q32-q41), PHA2-B (17p11-q21), et PHA2-C (12p13.3) [3, 4]. Pour deux d'entre eux (PHA2-B et PHA2-C), les gènes porteurs des mutations ont été identifiés en 2001 [5]. Il s'agit des gènes WNK1 et WNK4. Ils codent pour une nouvelle famille de sérine-thréonine kinases (With No lysine (K) Kinase). Des travaux récents menés *in vitro* ont montré que WNK4 inhibe le cotransporteur sodium-chlore thiazide-sensible (NCC), le canal ENaC et le canal potassique ROMK [6]. D'autre part, il a été montré que WNK1 phosphoryle WNK4 et cette phosphorylation diminue l'inhibition que WNK4 exerce sur NCC, ENaC et ROMK [7]. Les mutations retrouvées sur WNK1 sont de grandes délétions qui siègent dans le premier intron du gène. Cette délétion intronique augmente l'expression de WNK1, ce qui induit l'inhibition de WNK4, laissant NCC, ENaC et ROMK actifs avec une augmentation de la réabsorption de NaCl et d'une diminution de la sécrétion de potassium. Sur WNK4 ont été décrites des mutations faux-sens localisées dans une séquence très conservée de la famille WNK kinases ; ces mutations qui conduisent

à une perte de fonction de WNK4 sont donc responsables d'une augmentation de la réabsorption de NaCl et d'une diminution de la sécrétion de potassium.

Le traitement de choix de cette pathologie consiste en l'administration de petites doses d'un diurétique thiazidique (12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide) qui permet d'obtenir, de façon remarquable et durable une normalisation de la kaliémie et des chiffres de pression artérielle.

■ LE SYNDROME DE LIDDLE

Cette maladie est caractérisée par une hypertension artérielle sévère s'accompagnant d'une hypokaliémie avec alcalose métabolique. Le tableau hormonal est celui d'un hyporéninisme-hypoaldostéronisme. Il existe une expansion volémique non liée à une production excessive d'aldostérone ou d'autres minéralocorticoïdes comme le montrent les niveaux bas de rénine et d'aldostérone plasmatiques.

La pathologie est liée à des mutations avec "gain-de-fonction" situées sur le dernier exon des gènes codant pour les sous-unités β et γ du canal sodium épithélial [8, 9]. Le canal sodium épithélial amiloride-sensible comporte trois sous-unités homologues α , β et γ codées par trois gènes différents en un seul canal dont les caractéristiques sont une forte sélectivité pour le sodium et un blocage sélectif par

- Les formes héréditaires d'HTA chez l'enfant peuvent avoir une transmission autosomique dominante ou autosomique récessive.
- Elles doivent être cherchées devant un hyporéninisme et une dyskaliémie.
- Elles sont le résultat des mutations sur des gènes qui régulent le transport de sodium ou qui aboutissent à une production anormale de stéroïdes avec action minéralocorticoïde.
- L'importance du dépistage et de la confirmation génétique réside en l'adaptation de la stratégie thérapeutique.

l'amiloride. La sous-unité α constitue l'essentiel de la structure du canal alors que les sous-unités β et γ semblent jouer un rôle essentiellement régulateur. Les mutations impliquées dans la maladie siègent toutes sur la région riche en proline (motif PY) de l'extrémité C-terminale intracytoplasmique de la sous-unité β ou de la sous-unité γ de ENaC. Cette activation du canal semble liée à une augmentation du nombre de canaux exprimés à la surface cellulaire. En effet, le motif PY intervient dans le routage intracellulaire du canal via son interaction avec la protéine Nedd4 qui intervient dans la régulation du nombre de canaux exprimés à la surface cellulaire. Dans le syndrome de Liddle, ce domaine est altéré ou délété, ce qui empêche la dégradation et, recyclage des canaux, augmentant le nombre de canaux fonctionnels à la membrane [10].

L'hypertension artérielle et les troubles ioniques sont corrigés par l'amiloride ou le triamtérene (antagonistes du canal sodium épithélial), associé à une restriction sodée.

■ LE SYNDROME D'EXCES APPARENT EN MINERALOCORTICOIDES OU SYNDROME D'ULICK

Le syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (EAM), appelé aussi syndrome d'Ulick, est un syndrome rare, autosomique récessif, se révélant dès les premières années de vie par une HTA sévère avec hypokaliémie profonde et un tableau biologique combinant hyporéninisme et hypoaldostéronisme [11]. Ce syndrome est lié à un déficit de l'activité de la 11β -HSD2, enzyme exprimée notamment au niveau du tubule distal du rein, et responsable de la dégradation du cortisol. Les mutations (homozygote ou hétérozygote composite) sont des mutations inactivatrices du gène [12].

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence dans le sang et les urines d'un déséquilibre de concentration entre le cortisol (F) et la cortisone (E) ainsi que de leurs métabolites urinaires tétrahydroxylés (THE, THF et alloTHF). En cas d'EAM, il existe une élévation franche du rapport F/E dans le sang comme dans les urines, ainsi que du rapport THF + AlloTHF/THE. Dans les formes typiques, l'activité enzymatique de la 11β -HSD2 est comprise entre 0 et 6 % pour une normale variant de 90 à 95 %. Le déficit enzymatique aboutit à des concentrations intratissulaires importantes de cortisol et de corticostérone, qui sont de puissants agonistes ayant une forte affinité pour le récepteur minéralocorticoïde alors que la cortisone et la 11-déhydrocorticostérone ont une faible affinité pour ce récepteur. Malgré une cortisolémie normale, il en résulte donc un rapport cortisol/cortisone très élevé dans le plasma et les urines, et une HTA mimant celle produite par un hyperaldostéronisme.

Le traitement spécifique repose sur la dexaméthasone, puisque c'est l'excès de glucocorticoïdes actifs qui exerce l'effet minéralocorticoïde. Les corticoïdes exogènes vont freiner la sécrétion d'ACTH (par rétrocontrôle négatif), et donc celle du cortisol endogène. Cependant, ce traitement n'est pas toujours efficace avec, en particulier, la possibilité d'un échappement tensionnel au bout de quelques semaines ou années, nécessitant une adjonction thérapeutique. L'alternative principale réside dans les diurétiques épargneurs du potassium tels que la spironolactone (corrigeant à la fois l'HTA et l'hypokaliémie) mais aussi l'amiloride.

■ HYPERALDOSTERONISME SUPPRESSIBLE PAR LA DEXAMETHASONE

L'hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone (aussi appelée GRA pour glucocorticoid-remediable aldosteronism) ou hyperaldostéronisme primaire familial de type I (FH-I) a été décrit il y a près de 40 ans [13]. Cette pathologie est caractérisée par une HTA précoce et sévère souvent apparue avant l'âge de 20 ans. On retrouve souvent chez les ascendants la notion d'HTA sévère et/ou d'accident vasculaire cérébral.

Cette HTA est associée à un tableau biologique d'hyperaldostéronisme primaire (hypokaliémie, rénine plasmatique basse, aldostérone plasmatique et urinaire élevées) d'intensité variable. Le scanner surrénalien retrouve le plus souvent une hyperplasie bilatérale, parfois la présence de micronodules surrénaliens.

Elle se distingue des autres hyperaldostéronismes primaires par son caractère familial, sa transmission autosomique

dominante, et surtout par l'importante production de stéroïdes 18-hydroxylés que l'on peut mesurer dans les urines. Cependant, ce dosage n'est accessible que dans quelques laboratoires très spécialisés.

Le défaut moléculaire responsable de cette pathologie est la survenue d'un événement de recombinaison génétique entre deux gènes cytochromes p450 très homologues : CYP11B1 et CYP11B2, situés sur le bras long du chromosome 8 et codant pour la 11 β -hydroxylase et l'aldostérone synthase [14]. Ces deux enzymes sont responsables de l'étape finale de synthèse de cortisol et d'aldostérone. Physiologiquement, l'aldostérone est sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale sous le contrôle régulateur de l'angiotensine II et de la kaliémie. Le cortisol est sécrété par la zone fasciculée sous le contrôle de l'ACTH. Dans le FH-I, la présence d'un gène chimérique, CYP11B1/CYP11B2, est à l'origine d'une enzyme dont l'activité est celle de l'aldostérone synthase mais dont la spécificité tissulaire et la régulation sont celles de la 11 β -hydroxylase, résultant en une sécrétion d'aldostérone contrôlée par l'ACTH. Il existe donc, au niveau des zones glomérulée et fasciculée, une synthèse excessive anormale de composés minéralocorticoïdes (aldostérone, 18 hydroxycortisol et 18 oxocortisol).

Une des caractéristiques importantes de la maladie est l'amélioration, voire la normalisation de l'hyperaldostéronisme par de faibles doses de dexaméthasone. La certitude diagnostique apportée par le test moléculaire permet la mise en place d'un traitement spécifique freinateur basé sur l'association de petites doses de dexaméthasone, associé à un anti-aldostérone.

■ HYPERPLASIE SURRENALIENNE AVEC HTA

Dans deux formes d'hyperplasie surrénalienne congénitale, les déficits de 11 β -hydroxylase et de 17 α -hydroxylase, il existe une accumulation de métabolites intermédiaires avec action minéralocorticoïde (11-déoxycortisol et 11-déoxycorticostérone) et stimulation du RM [15]. Dans les déficits de 11 β -hydroxylase, le diagnostic est fait à la naissance devant l'association d'une HTA et d'une virilisation chez les filles et par la suite d'un hyperandrogénisme dans les deux sexes.

Dans les déficits de 17 α -hydroxylase, chez les filles, les organes génitaux externes sont normaux à la naissance mais à l'adolescence il n'y a pas de développement des caractères sexuels secondaires ; les garçons se présentent à la naissance avec une ambiguïté sexuelle. Dans les deux types de déficits, la kaliémie est normale ou basse et la rénine et l'aldostérone sont abaissées. L'HTA répond au traitement par un antagoniste du RM (spironolactone). ■

Bibliographie

1. GORDON R. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension*, 1986 ; 8 : 93-102.
2. ACHARD JM, DISSE-NICODEME S, FIQUET-KEMPF B, JEUNEMAITRE X. Phenotypic and genetic heterogeneity of familial hyperkalaemic hypertension (Gordon syndrome). *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001 ; 28 : 1048-52.
3. MANSFIELD TA, SIMON DB *et al.* Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. *Nat Genet*, 1997 ; 16 : 202-5.
4. DISSE-NICODEME S, ACHARD JM *et al.* A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet*, 2000 ; 67 : 302-10.
5. WILSON, FH, DISSE-NICODEME S *et al.* Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*, 2001 ; 293 : 1107-12.
6. GAMBA G. Role of WNK kinases in regulating tubular salt and potassium transport and in the development of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005 ; 288 : F245-52.
7. YANG CL, ANGELL J, MITCHELL R, ELLISON DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest*, 2003 ; 111 : 1039-45.
8. SHIMKETS R A, WARNOCK DG *et al.* Liddle's syndrome : heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell*, 1994 ; 79 : 407-14.
9. HANSSON JH, NELSON-WILLIAMS C *et al.* Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit : genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet*, 1995 ; 11 : 76-82.
10. STAUB O, GAUTSCHI I *et al.* Regulation of stability and function of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) by ubiquitination. *Embo J*, 1997 ; 16 : 6325-36.
11. ULICK S, LEVINE LS *et al.* A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979 ; 49 : 757-64.
12. MUNE TF, ROGERSON M *et al.* Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet*, 1995 ; 10 : 394-9.
13. SUTHERLAND DJA, RUSE JL, LAIDLAW JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med J*, 1966 ; 95 : 1109-13.
14. LIFTON RP, DLUHY EG *et al.* A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*, 1992 ; 355 : 262-5.
15. NEW MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2003 ; 211 : 75-83.