

LES MALADIES COMPLEXES : l'hypertension artérielle

J-M. KRZESINSKI (1), A. SAINT-REMY (2)

RESUME : L'hypertension artérielle essentielle, définie par une pression égale ou supérieure à 140/90 mmHg, est une maladie commune affectant 25% de la population, mais complexe, dont le phénotype est le résultat d'interactions entre de nombreux gènes et facteurs de l'environnement. La part de la pression artérielle attribuable à des facteurs génétiques varie de 25% au sein de familles d'hypertendus à 65% dans le cadre d'études de jumeaux monozygotes. Il est illusoire de vouloir imaginer le développement d'un test génétique diagnostique ou pronostique de l'hypertension artérielle au stade actuel des connaissances. Seule une approche environnementale adaptée et appliquée très tôt dans la vie est actuellement recommandée. Cependant, l'identification à l'anamnèse d'une histoire familiale d'hypertension incite à stimuler, chez le sujet encore normotendu, un suivi très fidèle de recommandations hygiéno-diététiques, ceci afin d'abaisser la pression, et même, de retarder le développement de l'hypertension artérielle.

MOTS-CLÉS : *Environnement - Epigénétique - Hypertension artérielle - Génétique*

ESSENTIAL HYPERTENSION, A COMPLEX TRAIT

SUMMARY : Essential hypertension, defined as a blood pressure equal to or above 140/90 mmHg, is a common (25% of the population), but complex disease the phenotype of which results from interactions between numerous genes and environmental factors. The role attributable to genetic factors amounts to some 25% among hypertensive families, but can reach 65% when monozygotic twins are compared. In the present state of our knowledge, there is no hope to obtain a genetic test of value for the diagnosis and prognosis of hypertension. An individualized environmental approach, applied early in life, is the only worthwhile attitude. Nonetheless, in the presence of a subject with still normal blood pressure values, but with a family history of hypertension, the physician should firmly recommend an appropriate hygieno-dietetic lifestyle with a view to lower blood pressure, or retard the development of arterial hypertension.

KEYWORDS : *Environment - Epigenetics - Essential arterial hypertension - Genetics*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est bien connue pour être un facteur de risque cardio-vasculaire et de maladie rénale.

Sa prévalence est élevée et augmente avec l'âge. Elle touche de l'ordre de 25% de la population et affecte même près d'un patient sur deux âgés de plus de 65 ans (1).

Dans plus de 90% des cas, la cause de l'hypertension artérielle n'est pas connue, elle est alors souvent appelée essentielle, primaire ou encore idiopathique, ce qui camoufle notre incompréhension des mécanismes en présence.

L'hypertension artérielle est généralement considérée comme le résultat de l'influence de plusieurs facteurs modifiables, venant de l'environnement, et d'autres non modifiables tels que l'âge, le genre, la race et l'hérédité. Ce dernier facteur joue un rôle important puisqu'une histoire familiale d'hypertension artérielle se

rencontre deux fois plus fréquemment chez les patients hypertendus.

Le développement, puis le maintien de l'élévation de pression artérielle, définissant l'existence d'une hypertension artérielle, doivent être considérés comme le résultat de l'action combinée de perturbations durables au niveau des processus impliqués dans le contrôle de la pression artérielle et du dépassement des mécanismes adaptatifs. Ce dérèglement, conséquence de multiples anomalies, évolue de concert selon la célèbre théorie mosaïque de l'hypertension artérielle (2). On peut, en fait, considérer l'hypertension artérielle comme une maladie de la civilisation, résultat d'un terrain génétique sélectionné au cours de l'évolution pour faire face aux conditions extrêmes de vie rencontrées par les premiers hommes. Notamment, chez les Africains, l'hypertension est plus fréquente et plus précoce que chez les sujets de race blanche et, chez eux, on note plus fréquemment la présence de gènes conservateurs de sel.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE À L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La recherche des preuves du rôle prépondérant de l'hérédité dans la survenue de l'hyper-

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service,
(2) Docteur en Sciences sanitaires- Epidémiologie,
Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension et Transplantation, CHU de Liège.

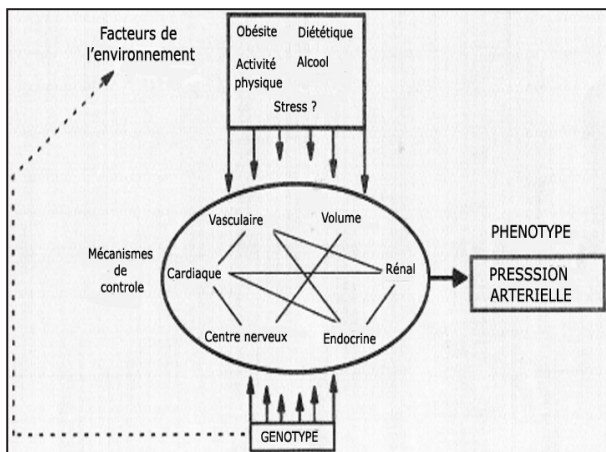


Figure 1. Théorie mosaïque de l'hypertension

tension artérielle essentielle trouve un premier argument dans l'étude animale, notamment de rats rendus génétiquement hypertendus par croisements successifs.

Mais les modèles animaux, caractérisés par le développement d'une hypertension rapide et souvent sévère, n'expliquent pas bien l'histoire naturelle de l'hypertension humaine. Cette dernière se développe le plus souvent lentement et atteint des valeurs pathologiques de pression arbitrairement définies comme égalant, voire dépassant, 140/90 mmHg, souvent vers la quarantaine.

L'importance de l'hérédité dans la pathogénie de l'hypertension artérielle est connue de longue date.

Beaucoup, parmi les anciens, se souviendront de la querelle qui a opposé dans les années 1960 le groupe animé par Pickering, partisan d'une théorie quantitative où le niveau de pression est déterminé génétiquement, mais variable d'un individu à l'autre suivant de multiples influences complexes, à l'école de Platt, partisan d'une anomalie qualitative où l'hypertension obéit aux lois de Mendel. Il s'agit d'un des classiques de l'histoire de l'hypertension artérielle. La distribution de la pression artérielle dans une population suit cependant une courbe continue, unimodale, presque gaussienne, légèrement asymétrique à droite. Ceci rend la théorie polygénique la plus crédible.

Le rôle de l'hérédité hypertensive est évidemment bien décelé par l'étude de certaines familles caractérisées non seulement par une fréquence élevée de l'hypertension au sein de leurs membres, mais aussi par la gravité comparable de l'hypertension chez ceux-ci.

En fait, la part de la pression artérielle attribuable à des facteurs génétiques varie de 25% au sein de familles d'hypertendus à 65% dans le cadre d'étude de jumeaux monozygotes. Les autres facteurs sont l'environnement, partagé ou non.

Mais si la composante héréditaire est aujourd'hui admise, on peine toujours encore à identifier précisément les gènes impliqués. Plusieurs stratégies ont été utilisées (3).

L'ÉTUDE DES FORMES RARES HÉRÉDITAIRES

D'HYPERTENSION LIÉE À UN SEUL GÈNE

Bien qu'elles ne représentent qu'un pourcentage très faible des hypertendus, les formes liées à un seul gène constituent des modèles d'études de l'hypertension très intéressants. Le dysfonctionnement d'un gène peut permettre de mieux comprendre son rôle chez une personne non malade.

La transmission de ces maladies peut être autosomique dominante, c'est-à-dire que la transmission par un parent malade à enfant se fait dans 50 % des cas, comme dans le syndrome de Liddle (hypertension sévère dans une famille, avec hypokaliémie, liée à une anomalie du canal épithélial sodé du tubule distal) ou l'hyperaldostéronisme corrigé par les glucocorticoïdes (expression de l'enzyme aldostérone synthase au niveau de la fasciculée surrénalienne). Elle peut aussi être autosomique récessive, c'est-à-dire que la transmission par deux parents porteurs non malades concernera 1/4 des enfants, comme dans le syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes lié à une perte de fonction génétique de l'enzyme 11-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase avec stimulation en excès du récepteur minéralocorticoïde par le cortisol.

Si ces formes monogéniques d'hypertension artérielle, héritées de façon mendélienne au sein d'une famille atteinte, sont rares, elles montrent la place importante des reins dans le développement de l'hypertension. Ceci rejoint les travaux en transplantation rénale qui insistent sur le patrimoine génétique du rein du donneur pour l'évolution de la pression du receveur.

LA STRATÉGIE DES «GÈNES CANDIDATS»

Le but de cette stratégie est d'analyser des gènes responsables de la formation de protéines appartenant à des mécanismes de contrôle de la tension artérielle. Cette stratégie a été la première utilisée dans l'hypertension. A partir de pathologies humaines ou animales, un gène est identifié comme pouvant jouer un rôle dans

l'hypertension. Le meilleur exemple à ce jour est l'angiotensinogène, protéine d'origine hépatique intervenant dans le système rénine-angiotensine, directement impliquée dans la régulation de la pression artérielle et retrouvée en concentration plus élevée chez les hypertendus (4). Mais cette approche est trop simpliste dans le domaine de l'hypertension artérielle. Elle ne peut expliquer l'hétérogénéité de cette pathologie.

LE CRIBLAGE DU GÉNOME AVEC ÉTUDE DE LIAISON OU, PLUS RÉCEMMENT, D'ASSOCIATION

Ce procédé est basé sur la recherche de similarité génétique au sein de familles atteintes d'hypertension (étude de liaison) ou entre cas et contrôles (étude d'association). Cette technique permet de cibler, sans *a priori*, des régions du patrimoine génétique liées à l'hypertension. Les régions identifiées peuvent ensuite être plus spécifiquement étudiées et les données de la carte génétique du génome humain permettent d'identifier les gènes, voire même de nouveaux mécanismes d'élévation de l'hypertension artérielle. Plus de 20 loci ont été notés, surtout sur les chromosomes 1, 2, 3, 17, et 18, mais avec chevauchement des intervalles de confiance qui rend cette identification peu plausible en ce qui concerne une implication forte dans le développement d'une hypertension.

Les études sur le génome complet d'association de déterminants génétiques communs dans les cas inclus par rapport à des contrôles n'ont pas été non plus très concluantes. Pourtant, cette méthode était considérée comme optimale pour détecter des polymorphismes communs (>5%) responsables de traits complexes. Plusieurs consortiums ont été constitués pour accroître, à partir d'un échantillon plus important, la détection de ces polymorphismes hypertenseurs (5). Si cette approche a permis d'identifier notamment plus de 30 loci communs associés à l'hypertension artérielle et si certains de ces loci contiennent des gènes connus antérieurement pour leur implication dans la régulation de la pression artérielle, l'ensemble de ces loci n'affecterait que pour quelques millimètres de mercure le niveau de pression artérielle et n'expliquerait que pour moins de 5%, l'héritabilité de la pression artérielle. Il est donc clair que nous n'avons pas encore identifié de variation génétique commune contribuant à un effet substantiel sur le niveau de pression artérielle; ceci suggère que l'architecture génétique dans la régulation de la pression artérielle au sein d'une population est très complexe et n'est pas liée à quelques gènes majeurs de susceptibilité qui, comme

on le pensait auparavant, pourraient influencer de façon très importante la pression artérielle. Par ailleurs, à côté de gènes pro-hypertenseurs, il existe aussi des gènes qui abaissent la pression artérielle et on peut très bien, au sein d'une population, hériter de gènes ayant des influences inverses sur le niveau de pression artérielle comme cela a été démontré notamment par Ji et al. (6) à partir de l'étude de la population de Framingham; ainsi, les patients qui possèdent certains variants hétérozygotes intervenant dans les gènes de contrôle de la régulation sodée au niveau rénal, peuvent avoir un niveau de pression artérielle de plusieurs mmHg plus bas que ceux qui n'ont pas ces variants.

Le problème d'identification de ces gènes de susceptibilité vient en partie aussi de la taille d'échantillons encore trop faible ainsi que de la définition de la valeur réelle de la pression artérielle d'individus inclus dans ces populations, paramètre fort fluctuant et influençable par des traitements. Il y a, dans ce contexte, un intérêt certain à étudier les patients situés aux deux extrêmes de la courbe de distribution de la pression artérielle mesurée idéalement par automesure ou enregistrement ambulatoire sur 24h.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT DANS CETTE PATHOLOGIE

LE POIDS CORPOREL

Nous avons, il y a plus de 15 ans, rapporté dans cette revue la relation étroite entre excès de poids et élévation de pression artérielle (7). Ceci reste d'une actualité bien réelle. En Europe, la fréquence de l'obésité a pratiquement doublé entre 1985 et 2005 et pourrait encore doubler au cours des prochaines quatre décades (8).

Tout aussi inquiétantes, des données de l'organisation Mondiale de la Santé font état que 24% des jeunes européens âgés entre 6 et 9 ans sont en surcharge pondérale ou obèses. Il est donc indispensable de promouvoir, dès le plus jeune âge, les bases d'un comportement alimentaire équilibré, sachant que ces jeunes en excès pondéral ont déjà un risque accru de développer une hypertension artérielle dans le futur.

La relation entre l'obésité et l'HTA est très documentée, cependant on n'en connaît pas la nature exacte, très vraisemblablement liée à de multiples mécanismes (hyperactivité sympathique et du système rénine-angiotensine, hyperinsulinisme, hyperleptinémie, dysfonction endothéliale) (9).

S'il existe bien une relation linéaire entre indice de masse corporelle et PA, c'est surtout l'adiposité abdominale (viscérale) qui est plus particulièrement liée au niveau de la PA et se retrouve souvent aussi en association avec des facteurs de risque cardiovasculaires constitutifs du syndrome métabolique. La prise de poids et, plus particulièrement, l'augmentation de la masse grasse sur une période de 10 ans, se sont révélées des déterminants significatifs de la progression de sujets pré-hypertendus (PAS 120-139 mmHg; PAD 80-89 mmHg) vers une hypertension soutenue. L'anamnèse d'un patient hypertendu qui voit sa pression moins bien contrôlée doit investiguer cette potentielle prise récente de poids comme facteur de déstabilisation.

La perte de poids est considérée comme une des thérapies non pharmacologiques les plus efficaces. Indépendamment de la consommation de sel, il existe une relation dose-réponse entre perte de poids et réduction de la PA (10) Une perte modeste de 5 kg par restriction alimentaire permet d'obtenir une réduction de la PA systolique de 3 à 6 mmHg et de 2 à 5 mmHg pour la PA diastolique. Il convient donc d'insister chez tout patient hypertendu en excès de poids pour réduire ce paramètre.

LE SEL (OU NaCl)

Les directives internationales pour la bonne prise en charge de l'hypertension insistent sur les règles hygiéno-diététiques. Parmi celles-ci, on recommande une diminution de la consommation en sel dans l'alimentation, aux alentours de 6 g/jour.

Aux Etats-Unis, seulement moins de 10% des personnes consomment les quantités recommandées en sodium (< 2.300 mg/jour soit 5,8 g de sel). En Belgique, la moyenne de consommation de sel est de 10g/jour malgré quelques interventions visant à diminuer la quantité de sel des aliments produits par l'industrie alimentaire. Bien que l'excès d'apports en sel soit lié à une élévation de la PA, cette relation reste controversée dans la littérature scientifique en raison d'une sensibilité au sel (touchant environ 50% des hypertendus), présente aussi au stade de pré-hypertension et dépendant de nombreux facteurs comme la génétique, la race, l'âge, l'excès de poids, le niveau de fonction rénale, un traitement antihypertenseur. Cette sensibilité est difficile à identifier et souvent ne se remarquera que lors d'un essai de réduction de l'apport en chlorure sodique chez tout hypertendu avec suivi de la pression artérielle.

La controverse quant à appliquer une restriction sodée à l'ensemble de la population bat à nouveau son plein, certains prônant une limitation relativement sévère et d'autres s'opposant à toute limitation. Et c'est justement la définition de «l'excès» qui pose problème. Des données récentes suggèrent que ce sont les consommations extrêmes (<3 g ou >7 g) de sel qui ont un effet délétère sur la mortalité cardiovasculaire. Une étude prospective, ayant suivi 3.681 sujets pendant 7,9 ans et mesuré la corrélation entre l'excrétion urinaire de sodium et la mortalité cardiovasculaire, a observé plus de décès chez les sujets qui excrétaient moins de 2 g de sel; ceci témoigne d'une relation inverse entre sel et mortalité cardiovasculaire, contrairement à ce qui était décrit précédemment. Aucune liaison n'a été observée entre l'excrétion sodée et la pression diastolique, alors que pour une augmentation de 100 mmoles de l'excrétion de sodium, la pression systolique a augmenté significativement de 1,71 mmHg. Les auteurs suggèrent qu'une diminution des apports en sel à l'échelle de la population n'est pas justifiée, mais devrait plutôt être ciblée (11, 12).

Il n'en demeure pas moins que la relation entre consommation de sel et hypertension a été largement documentée et que, en 2008, l'Union Européenne et 11 autres pays se sont engagés pour une réduction de 16% des apports en sel sur une période de 4 ans. Diminuer la consommation actuelle qui se situe entre 9-12 g/jour à 5-6 g/jour comme le conseille l'OMS n'est pas une tâche facile, mais permettrait de diminuer l'important problème de santé publique que constituent les maladies cardiovasculaires ainsi que les maladies rénales (13).

Une étude anglo-saxonne récente, attirant l'attention sur les apports en sel et la consommation de boissons sucrées chez les jeunes, émet l'hypothèse que là, pourrait se situer un lien avec l'obésité dont la prévalence augmente de manière très inquiétante chez les enfants et adolescents. Ainsi, si on pouvait réduire de 3 g/jour la consommation en sel chez les enfants, on entraînerait une diminution de la consommation de boissons sucrées en moyenne de 2,3 boissons/semaine (14).

Quoi qu'il en soit, une restriction sodée doit être tentée chez le sujet hypertendu, notamment avec hérédité hypertensive, et particulièrement en excès de poids, ou chez celui souffrant d'insuffisance rénale ou encore recevant un traitement antihypertenseur.

LA PRESSION ARTÉRIELLE DANS LE JEUNE ÂGE

Le niveau de PA subit ses plus grandes variations dans l'enfance et l'adolescence. Dans l'adolescence, la PA est influencée par les phénomènes de maturation; en conséquence les valeurs de référence de PA sont distribuées en fonction de la taille et/ou du poids plutôt que de l'âge chronologique (15).

Un lien existe entre le niveau de PA dans l'enfance et celui à l'âge adulte. Ainsi, détecter les enfants et adolescents à PA haute s'inscrit dans une stratégie de prévention précoce contre l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. Dans une étude prospective effectuée chez des adolescents de la province de Liège suivis entre 12 et 18 ans, la PA à 12 ans s'est révélée prédictive du niveau atteint à la fin de la puberté. En utilisant le critère du percentile 90 comme limite de PA haute, 50% des adolescents à PA élevée à 12 ans avaient encore une PA élevée à 18 ans. Cette prédiction persiste, même si l'on standardise la PA pour la taille et le poids (16).

Tout comme chez l'adulte, la mesure de la PA dans les populations pédiatriques doit être systématique (à l'aide d'un brassard adapté) pour permettre la détection précoce des sujets à risque, d'autant plus si d'autres facteurs de risque coexistent comme le surpoids ou des antécédents familiaux d'hypertension ou de maladies cardiovasculaires.

Les techniques de mesure de PA les plus récentes comme le monitoring ambulatoire de 24 heures ou l'automesure à domicile ont aussi été testées avec succès chez les jeunes sujets; à ce jour, nous disposons de valeurs de références pour ces techniques complémentaires qui permettent d'écarter un doute quant à la signification de la PA clinique, souvent influencée par les conditions de mesure (17, 18).

LUTTER CONTRE LA SÉDENTARITÉ - EFFETS BÉNÉFIQUES DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

La sédentarité est décrite depuis longtemps comme une caractéristique très souvent rencontrée chez les patients à risque cardiovasculaire, principalement exposés à la maladie des coronaires. Cette sédentarité est souvent complémentaire d'un excès de poids, facteur de risque avéré de l'hypertension artérielle.

L'activité physique est corrélée à la PA. On a observé 3 à 6 fois plus d'hypertension, de diabète et de syndrome métabolique chez des jeunes individus ayant une faible forme physique. L'effet de l'activité physique est bénéfique chez les hypertendus, mais aussi chez les normoten-

du dont le risque de développer une hypertension artérielle en cas de sédentarité est de 20 à 50% plus élevé que celui de sujets sportifs.

La pratique de l'exercice physique s'est donc imposée parmi les moyens non pharmacologiques pour lutter contre l'incidence des maladies cardiovasculaires et l'hypertension (19).

Ses effets offrent de nombreux bénéfices sur la santé, même lorsque l'activité physique est modeste. Sur base d'une méta-analyse, l'impact de l'activité physique sur la diminution de la PA s'est révélé de l'ordre de grandeur de l'effet d'une monothérapie antihypertensive (-2,5/-1,5 mmHg chez les normotendus et -7 à -5 mmHg chez les hypertendus). Parallèlement, on a pu observer une diminution significative des résistances vasculaires périphériques, du poids, du LDL cholestérol, de la résistance à l'insuline et du pourcentage de masse grasse (20).

Quel que soit le degré d'obésité, l'exercice physique associé à une perte de poids peut réduire le risque d'hypertension chez l'homme comme chez la femme. Aux patients sédentaires, on recommande de pratiquer modérément des exercices dynamiques, mais de manière régulière, tels que la marche, le jogging, le vélo ou la natation au moins pendant 30 à 45 minutes trois à quatre fois par semaine. Des exercices légers peuvent déjà réduire la PA de 4 à 8 mmHg. Par contre, pour les sujets hypertendus non contrôlés ou dans l'hypertension sévère, on déconseille les exercices isométriques lourds (poids et haltères) (21).

Chez les patients hypertendus, il est donc recommandé de pratiquer une activité physique de type dynamique à raison de 3 à 5 fois/semaine selon un programme progressif. L'intensité de l'exercice ne doit pas dépasser 65% de la capacité maximale puisqu'on n'observe plus de bénéfice sur la PA au-delà de ce pourcentage. La durée quotidienne doit se situer entre 20 et 60 min (19).

La pratique d'une activité physique ne peut être que bénéfique également chez les enfants et les adolescents, particulièrement pour ceux en surpoids.

LE STRESS

Le stress aigu provoque une élévation transitoire de la PA mais il n'y a pas de preuve que cet effet engendre de l'hypertension artérielle chronique. Une revue systématique de la relation entre stress psycho-social et hypertension totalisant 52.049 individus conclut au fait que le stress aigu n'est probablement pas un facteur de risque de l'hypertension, mais que le stress

chronique, et particulièrement le fait de ne pas pouvoir s'adapter au stress, est plus susceptible de causer une élévation durable de la PA (22).

AUTRES

Pour être complet, signalons qu'un apport insuffisant en potassium (fruits et légumes) et une consommation élevée en alcool (plus de 2 verres par jour) exercent aussi un effet facilitant l'hypertension; la modification de ces comportements est, au contraire, bénéfique sur le niveau de la pression artérielle.

Toutes ces influences de l'environnement doivent être freinées. Le but de cette approche globale est parfois une prévention de l'hypertension artérielle chez le sujet encore normotendu mais à risque d'hypertension (23) et aussi une réduction de morbi-mortalité cardio-vasculaire et rénale (tableau I).

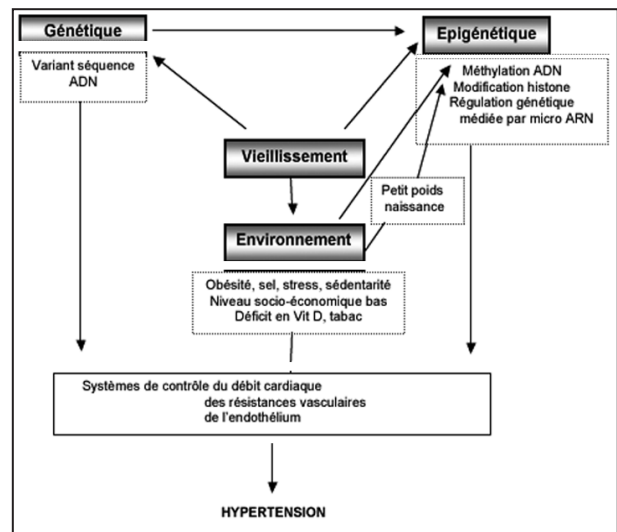


Figure 2. Mécanismes impliqués dans la genèse de l'HTA essentielle. Adapté de Chen S. J HTA, 2012, 30, 42-46 (réf. 25)

ÉPIGÉNÉTIQUE OU INFLUENCE ENVIRONNEMENT-GÈNES

L'épigénétique est définie comme des changements héréditaires de l'expression des gènes sans changement de la séquence en ADN, mais liés, par exemple, à une méthylation de l'ADN, une modification des histones désacétylés, ou encore des ARN messagers (24). Cette épigénétique interfère avec les mécanismes de régulation de la pression artérielle (25). Elle offre une explication potentielle concernant le mécanisme par lequel des facteurs de l'environnement et le vieillissement influencent notre terrain génétique pour exprimer de façon variable une maladie. Les différents facteurs impliqués résultent de l'interférence du niveau socio-économique, d'une consommation sodée importante, d'un stress permanent, d'une obésité, d'un tabagisme, d'un déficit en vitamine D, voire d'une influence de l'environnement foetal pendant la grossesse (fig. 2) (26).

En ce qui concerne ce dernier point, il faut rappeler les travaux originaux de Barker et coll. qui, en 1989, indiquaient qu'une souffrance foetale chronique avec naissance d'un enfant hypotrophique est associée à une fréquence plus élevée d'hypertension artérielle (mais aussi de diabète) à l'âge adulte (27). Ce concept de stress *in utero* a été validé par de nombreuses études. Cette relation a été imputée à une malnutrition foetale liée soit à une malnutrition maternelle, soit à une hémodynamique placentaire déficitaire. Certains ont voulu aussi impliquer la croissance rapide post-natale des enfants qui avaient présenté ce type de naissance hypotrophique. Cette croissance accélérée serait source d'un hyperinsu-

TABLEAU I. BUTS DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

1. Abaisser la pression artérielle
2. Tenter une prévention primaire de l'hypertension artérielle et de pathologies associées dans la population à risque
3. Réduire le besoin en agents antihypertenseurs en potentialisant leurs effets
4. Réduire d'autres facteurs de risque

linisme et ferait le lit d'un syndrome métabolique et de l'hypertension artérielle. Ce stress pendant la grossesse peut, entre autres, réduire l'activité d'enzymes comme la 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 conduisant à une activation du récepteur minéralocorticoïde par le cortisol avec genèse d'une hypertension sensible au sodium et hypokaliémie.

Les patients avec petit poids de naissance ont, par ailleurs, souvent un nombre réduit de glomérules; ils présentent une hypertrophie compensatrice des néphrons pour assurer une fonction glomérulaire similaire à celle de sujets ayant présenté un poids de naissance à terme tout à fait normal. Cette hyperfiltration relative favoriserait la glomérulosclérose, la sensibilité au sel et l'hypertension artérielle (28).

CONCLUSION

Bien qu'un nombre important de gènes aient été reliés au développement de l'hypertension artérielle essentielle, chaque gène n'exerce probablement qu'une influence très limitée sur la pression artérielle. De nombreux facteurs non génétiques vont modifier les relations entre facteurs génétiques et pression artérielle tels que l'âge, la consommation

TABLEAU II. QUELLES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES ?
(À INDIVIDUALISER)

1. Arrêt du tabagisme
2. Réduction du poids ou empêchement de prise de poids
3. Limitation de la consommation d'alcool (< 2 verres/jour)
4. Limitation de l'apport en sodium (< 6 g NaCl)
5. Changements diététiques complexes : régime en fruits et légumes, régime enrichi en poisson
6. Stimulation de l'activité physique
7. Gestion du stress chronique

en sel, l'hyperinsulinisme, ... Il faut donc tenir compte de l'effet confondant et modificateur de ces facteurs dans l'étude des déterminants génétiques de la pression artérielle. L'hypertension artérielle essentielle est donc bien une maladie commune, complexe et polygénique, résultat de multiples interactions entre gènes et facteurs de l'environnement. Il est illusoire de vouloir imaginer le développement d'un test génétique diagnostique ou pronostique au stade actuel des connaissances.

Seule une approche environnementale adaptée et appliquée très tôt dans la vie est actuellement recommandée. L'identification à l'anamnèse d'une histoire familiale d'hypertension incite à stimuler, chez le sujet encore normotendu, le suivi fidèle des recommandations hygiéno-diététiques (tableau II).

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski J-M.— Epidémiologie de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 142-147.
2. Page I.— The mosaic theory of arterial hypertension : its interpretation. *Perspect Biol Med*, 1967, **10**, 325-333.
3. Shih P-A B, O'Connor T.— Hereditary determinants of human hypertension. Strategies in the setting of genetic complexity. *Hypertens*, 2008, **51**, 1456-1464.
4. Jeunemaître X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al.— Molecular basis of human hypertension : role of angiotensinogen. *Cell*, 1992, **71**, 169-180.
5. Zhang K, Weder A B, Eskin E, et al.— Genome-wide case/control studies in hypertension : only the «tip of the iceberg». *J Hypertens*, 2010, **28**, 1115-1123.
6. Ji W, O'Roak BJ, Zhao H, et al.— Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Gene*, 2008, **40**, 592-595.
7. Krzesinski J-M, Geronoz I.— Obésité et hypertension artérielle : de la physiopathologie au traitement. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 921-928.
8. Lobstein T, Millstone E, PorGrow Research Team.— Context for the PorGrow study : Europe's obesity crisis. *Obes Rev*, 2007, **8**, 7-16.
9. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, et al.— Obesity-associated hypertension : new insights into mechanisms. *Hypertens*, 2005, **45**, 9-14.
10. Krzesinski J-M, Janssens M, Vanderspeeten F, et al.— Importance of weight loss and sodium restriction in the treatment of mild and moderate essential hypertension. *Acta Clin Belgica*, 1993, **48**, 234-246.
11. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al.— Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*, 2011, **305**, 1777-1785.
12. O'Donnel M, Yusuf S, Mente A, et al.— Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*, 2011, **306**, 2229-2238.
13. He J, MacGregor G.— A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens*, 2008, **23**, 1-22.
14. He F, Marrero N, MacGregor G.— salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents—a link to obesity? *Hypertens*, 2008, **51**, 629-634.
15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, et al.— Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2009, **27**, 1719-1742.
16. Saint-Remy A, Rorive G.— Les déterminants et la valeur prédictive de la pression artérielle dans l'adolescence. *Arch B Med Soc Hyg*, 1988, **1-2**, 23-26.
17. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al., on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring.— European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home : a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*, 2008, **26**, 1505-1526.
18. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al.— Ambulatory Blood Pressure Monitoring in children and adolescents : recommendations for standard assessment. *Hypertens*, 2008, **52**, 433-451.
19. Krzesinski J-M, Ancion G.— Sport et hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 306-312.
20. Cornelissen V, Fagard R.— Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertens*, 2005, **46**, 667-675.
21. Manolis A.— Exercice and Hypertension. *Eur Soc Hypertens*, 2005, **6**, 23.
22. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa JS, et al.— Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad Saude Publica*, 2009, **25**, 715-26.
23. Krzesinski J-M et Saint-Remy A.— L'hypertension artérielle essentielle peut-elle être prévenue ? *Rev Med Liège*, 2002, **58**, 198-205.
24. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 250-257.
25. Zhong GW, Luo YH, Li W, et al.— Role of epigenetic regulatory mechanisms in the mechanism of essential hypertension. *Cur Hypertens Reviews*, 2010, **6**, 282-284.
26. Chen S.— Essential hypertension : perspectives and futures directions. *J Hypertens*, 2012, **30**, 42-45.
27. Barker DJP, Osmond C, Golding J, et al.— Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 1989, **298**, 564-567.
28. de Jong F, Monuteaux M C, van Elburg R M, et al.— Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertens*, 2012, **59**, 226-234.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J-M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be