

# HYPERTENSION HYPERKALIÉMIQUE FAMILIALE (SYNDROME DE GORDON) : ANALYSE DE LA VARIABILITÉ PHÉNOTYPIQUE PAR L'ÉTUDE DE 7 FAMILLES

par

S. DISSE-NICODÈME<sup>1,2</sup>, J.-M. ACHARD<sup>3</sup>, J. POTIER<sup>4</sup>, M. DELAHOUSSE<sup>5</sup>,  
B. FIQUET-KEMPF<sup>2</sup>, N. STERN<sup>2</sup>, A. BLANCHARD<sup>6</sup>,  
J.-C. GUILBAUD<sup>7</sup>, P. NIAUDET<sup>8</sup>, D. CHAUVEAU<sup>9</sup>, B. DUSSOL<sup>10</sup>,  
Y. BERLAND<sup>10</sup>, P. DEQUIEDT<sup>11</sup>, J.-L. ADER<sup>12</sup>, M. PAILLARD<sup>6</sup>,  
J.-P. GRUNFELD<sup>9</sup>, A. FOURNIER<sup>3</sup>, P. CORVOL<sup>1</sup> et X. JEUNEMAÎTRE<sup>1,2</sup>

L'hypertension artérielle (HTA) représente l'exemple même d'une maladie complexe, soumise à des facteurs génétiques et environnementaux divers, dont il est très difficile d'identifier les gènes de susceptibilité. Une approche consiste à identifier des gènes impliqués dans certaines formes caricaturales d'HTA, dont la transmission mendélienne facilite l'analyse génétique. Bien qu'elles ne représentent qu'un pourcentage très faible des hypertendus, ces formes mendéliennes ont permis des avancées considérables dans la caractérisation à l'échelon moléculaire de nouveaux mécanismes responsables d'une élévation de la pression artérielle (PA). Il s'agit en particulier de l'hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone (gènes de la 11 $\beta$ OHase et de l'aldostérone synthase), du syndrome de Liddle (gènes codant pour les sous-unités du canal sodium épithélial), de l'excès apparent de minéralocorticoïdes (gène de la 11 $\beta$ HSD2) [1].

L'hypertension hyperkaliémique familiale (HHF), connue sous le terme de syndrome de Gordon ou encore appelée pseudo-hypoaldostéronisme de type 2 (PHA2), est une forme autosomique dominante d'HTA, caractérisée par des anomalies métaboliques associant hyperkaliémie, acidose métabolique et hyperchlorémie en

<sup>1</sup> INSERM U36, Collège de France ; <sup>2</sup> Laboratoire de Génétique, HEGP ; <sup>3</sup> Service de Néphrologie, Amiens Sud ; <sup>4</sup> Service de Néphrologie, Cherbourg ; <sup>5</sup> Service de Néphrologie, Hôpital Foch Suresnes ; <sup>6</sup> Service d'Explorations Fonctionnelles, HEGP ; <sup>7</sup> Service de Médecine Interne, Laon ; <sup>8</sup> Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker ; <sup>9</sup> Service de Néphrologie, Hôpital Necker ; <sup>10</sup> Service de Néphrologie, CHU La Timone, Marseille ; <sup>11</sup> Service de Néphrologie de Lille ; <sup>12</sup> Service d'Explorations Fonctionnelles, Toulouse.

l'absence de toute insuffisance rénale [2-6]. Les concentrations plasmatiques anormalement basses de rénine et d'aldostérone, la grande efficacité des diurétiques thiazidiques suggèrent une anomalie primaire tubulaire rénale. La pathologie se présente comme le miroir du syndrome de Gitelman pour lequel des mutations inactivatrices du cotransporteur Na-Cl (TSC) ont été démontrées [7]. Cependant, aucune anomalie primaire de ce cotransport sous forme de mutations activatrices n'a été rapportée jusqu'à présent.

La variété des hypothèses physiopathologiques, la possible implication de mécanismes encore inconnus, l'absence de modèles animaux rendent difficile l'élucidation moléculaire de cette pathologie. La stratégie génétique prend alors tout son sens, permettant à partir de familles bien caractérisées de tester un certain nombre de gènes candidats, ou de tenter de localiser le ou les gènes défectueux par analyse de liaison sur le génome entier. En 1997, l'étude de huit familles par une équipe américaine a permis d'identifier deux larges régions à l'origine de la maladie sur les chromosomes 1 et 17, appelées PHA2A et PHA2B [8]. Au moins une d'entre elles (PHA2B) correspond également à une région mise en cause dans l'HTA essentielle expérimentale [9] et humaine [10]. Plus récemment, l'analyse du génome entier sur une grande famille originaire du Nord de la France nous a permis d'identifier un nouveau locus appelé PHA2C, situé sur le bras court du chromosome 12 [11].

Nous rapportons ici l'étude phénotypique de 32 sujets atteints, issus de 7 familles françaises. Cette analyse confirme la transmission autosomique dominante du trait, montre la présence d'une grande variabilité phénotypique, et met en évidence que les anomalies métaboliques sont plus précoces que l'élévation de la pression artérielle.

## PATIENTS ET MÉTHODES

### Familles

Parmi les 7 familles françaises que nous décrivons ici, trois ont déjà fait l'objet d'une publication [11-13]. Les quatre autres familles ont été collectées plus récemment par le Département de Génétique de l'HEGP en collaboration avec les Services de Néphrologie, les Centres Hospitaliers ou les médecins généralistes concernés.

Les familles ont été sélectionnées à partir d'un sujet index présentant un tableau caricatural de la maladie. Après établissement de l'arbre généalogique, chaque sujet index a contacté ses apparentés au premier degré pour une possible analyse phénotypique et génétique. Chaque sujet analysé a donné son consentement écrit pour la mesure de la pression artérielle et un examen clinique complet, associé à une prise de sang pour analyse biochimique et génétique. Les sujets adultes ont été considérés comme atteints s'ils présentaient une hyperkaliémie ( $> 5,2$  mmol/l), avec une créatinine plasmatique normale et une hypertension artérielle définie par des chiffres de pression artérielle systolique  $> 140$  mmHg ou diastolique  $> 90$  mmHg ou la prise d'un traitement antihypertenseur. Les sujets de moins de 18 ans ont été considérés comme atteints sur les mêmes critères biologiques et une hypertension artérielle traitée ou des chiffres de pression artérielle  $> 95^{\circ}$  percentile

à partir des abaques disponibles dans la population française [14]. Les sujets apparentés au premier degré d'un sujet atteint ont aussi été considérés comme atteints s'ils ne présentaient que les seuls critères biologiques à au moins deux reprises.

### Statistiques

Les valeurs des paramètres cliniques et biologiques des sujets atteints sont indiqués sous forme de valeur individuelle ou de moyenne  $\pm$  1 écart-type. Les comparaisons entre les 2 groupes de familles ont été effectuées à l'aide de tests de Student non pairés. Les corrélations entre anomalies cliniques et biologiques ont été calculées par le logiciel statistique Statview 5.0 (Abacus Concepts Inc, Berkeley, CA, USA).

## RÉSULTATS

### Mode de transmission autosomique dominant

Les arbres généalogiques simplifiés des sept familles sont indiqués dans la figure 1. Pour chacune des familles, la transmission sur 2 ou 3 générations ou la présence d'une grande proportion de sujets atteints dans une même fratrie (K6), rend très probable une transmission dominante du trait. La transmission autosomique est attestée par une transmission aussi bien maternelle (4 cas) que paternelle (3 cas) et une proportion équilibrée d'hommes et de femmes atteints (respectivement 15 et 17).

### Variabilité du phénotype et méconnaissance du diagnostic

Les principales données cliniques et biologiques des 7 sujets index atteints sont indiquées dans le tableau I. Nous avons remarqué une très grande variabilité de l'âge au diagnostic, qui peut aller de 6 ans (dans le cadre d'une hyperkaliémie diagnostiquée dans un service de Néphrologie Pédiatrique) à 39 ans (dans le cadre d'un bilan de routine systématique pour hypertension artérielle). Deux sujets masculins ont été diagnostiqués comme hyperkaliémiques pendant le service militaire. Parmi les apparentés, l'âge de découverte, qui est en moyenne de 25 ans, est aussi très variable, biaisé d'une part par le dépistage familial systématique et d'autre part la méconnaissance de la maladie. C'est le cas en particulier d'une fillette diagnostiquée à 6 mois de vie sur la connaissance d'une mère atteinte, et à l'autre extrême d'une femme de 70 ans pour laquelle le diagnostic d'HTA essentielle avait été préalablement retenu. Dans la grande famille K4, aucun des sujets de moins de 20 ans finalement diagnostiqués comme porteurs de la maladie ne se savait atteint, probablement en raison de l'absence d'examen clinique et biologique systématique. Dans la même famille, le diagnostic n'avait pas été porté chez une femme de 64 ans présentant une HTA ancienne compliquée (accident vasculaire cérébral) et une hyperkaliémie répétée sur plusieurs dosages. De même le sujet K1-2 avait une hyperkaliémie franche retrouvée sur différents ionogrammes plus

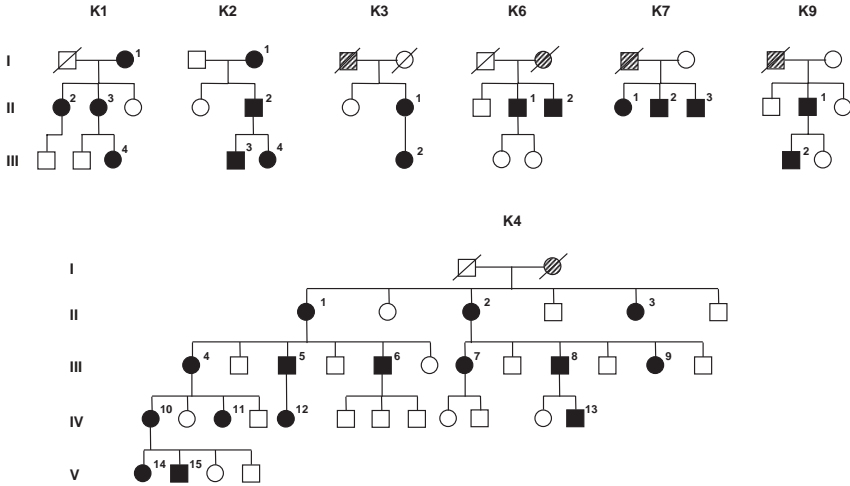


FIG. 1. — Représentation schématique des arbres généalogiques des 7 familles avec hypertension hyperkaliémique familiale.

Les sujets atteints sont représentés en noir, les sujets suspects en hachuré, les sujets non atteints en blanc.

de 10 ans avant le diagnostic d'HHF. Cette carence diagnostique est probablement liée en partie à la méconnaissance par le corps médical de cette pathologie rare.

La variabilité du phénotype semble plus expliquée par une variabilité interindividuelle que par une variabilité interfamiliale. Ainsi, dans la famille K4, les sujets atteints porteurs du même défaut génétique, peuvent présenter un tableau caricatural (sujet index K4-6) ou au contraire modéré (sujets K4-4 et K4-5) voire normal (sujet K4-9). Pour cette dernière patiente, c'est l'analyse génétique (haplotype atteint sur le locus PHA2C) et un deuxième prélèvement biologique qui a permis de la classer comme atteinte. D'une période à une autre, un même sujet peut aussi présenter un tableau caricatural ou beaucoup plus modeste. Ainsi, le sujet K2-2 avait au moment du diagnostic d'hyperkaliémie, une PA strictement normale et 15 ans plus tard une HTA sévère à 190/130 mmHg. Une hyperkaliémie majeure (9,0 mmol/l) avec acidose hyperchlorémique sévère a été découverte chez le sujet K9-1 alors qu'il était traité pour hypertension artérielle avec plusieurs médicaments dont 50 mg de spironolactone et qu'un bilan hospitalier effectué 4 ans plus tôt n'avait pas détecté d'anomalie métabolique. Un nouveau bilan, réalisé après l'arrêt de la spironolactone, montre une hyperkaliémie persistante (7,2 mmol/l), une acidose hyperchlorémique, une rénine basse et une aldostérone normale (tableau I).

L'hétérogénéité génétique vraisemblable de la maladie pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité phénotypique. Ainsi, lorsque les paramètres cliniques et biologiques des sujets atteints sont comparés selon qu'ils appartiennent ou non à la famille K4, dont le gène causal est porté par le chromosome 12, certaines différences apparaissent (tableau II). Alors qu'aucune différence significative n'existe

TABLEAU I. — CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES DES PROPOSITUS ATTEINTS.

FAMILLES	ID	AGE (ANS)	SEXE (H/F)	INDEX PONDÉRAL (Kg/m <sup>2</sup> )	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	K <sup>+</sup> (mmol/l)	CL <sup>-</sup> (mmol/l)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	CRÉATI- NINE (μmol/l)	RÉNINE ACTIVE (pg/ml)	A.R.P. (ng/ml/h)	ALDOSTÉ- RONE (pg/ml)
K1	2	42	F	25,3	154	108	5,4	105	23	69	5		58
K2	2	39	H	26,8	150	95	5,8	111	24	74	3		127
K3	1	30	F	37,2	148	116	5,7	109	19	70		0,4	68
K4	6	49	H	30,1	165	95	5,8	110	21	128	2		255
K6	1	59	H	32,4	180	95	5,7	105	23	92		0,29	63
K7	3	42	H	33,5	110	60	6	116	19	87	10		80
K9	1	43	H	26,2	150	100	7,3	110	15	76		0,18	93

TABLEAU II. — COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES DES SUJETS ATTEINTS EN FONCTION DE LA LIAISON AU LOCUS DU CHROMOSOME 12 (PHA2-C).

	FAMILLE K-004 (chr 12)	AUTRES FAMILLES	SIGNIFICATION VALEUR DE p
n	15	17	
âge (ans)	40,4 ± 19,8	34,9 ± 19,0	0,42
âge découverte	28,9 ± 14,7	23,2 ± 13,5	0,26
sexe (H/F)	6/9	9/8	0,46
I. Pondéral (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 ± 4,9	26,5 ± 6,8	0,33
PAS (mmHg)	144,6 ± 22,4	140,1 ± 25,2	0,62
PAD (mmHg)	89,2 ± 13,9	89,1 ± 17,4	0,98
HTA connue (O/N)	9/6	9/8	0,68
<i>Plasma</i>			
K <sup>+</sup> (mmol/l)	5,6 ± 0,4	5,9 ± 0,7	0,08
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	106,6 ± 3,0	109,6 ± 3,9	0,02
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	26,3 ± 2,9	21,2 ± 4,2	0,0007
Créatinine (μmol/l)	89,5 ± 23,3	72,9 ± 10,4	0,05

pour les données cliniques, les anomalies biologiques dans cette famille sont significativement plus modestes, en particulier en ce qui concerne l'acidose métabolique quasi absente. Il est cependant difficile de distinguer ici le biais possible de dépistage de sujets asymptomatiques dans une grande famille, d'un possible effet du défaut génétique propre à cette famille.

### Relations entre anomalies cliniques et biologiques

Aucune relation significative n'est retrouvée entre l'âge, ou la pression artérielle (PA) des sujets, et la sévérité de l'atteinte biologique. Par contre, une corrélation très significative est retrouvée entre PA et âge (fig. 2). Ces relations sont de même niveau si seuls sont considérés les sujets non traités. Elles suggèrent fortement que les anomalies biologiques surviennent de façon précoce et précèdent de plusieurs années l'élévation tensionnelle.

Comme attendu, il existe des relations très significatives entre sévérité de l'hyperkaliémie, sévérité de l'hyperchlorémie et de l'acidose métabolique (fig. 3), confirmant que ces anomalies sont très directement reliées les unes aux autres.

### Hétérogénéité génétique

La figure 4 résume les localisations actuellement connues pour cette pathologie. Actuellement, seule la famille K4 présente une liaison très significative avec la

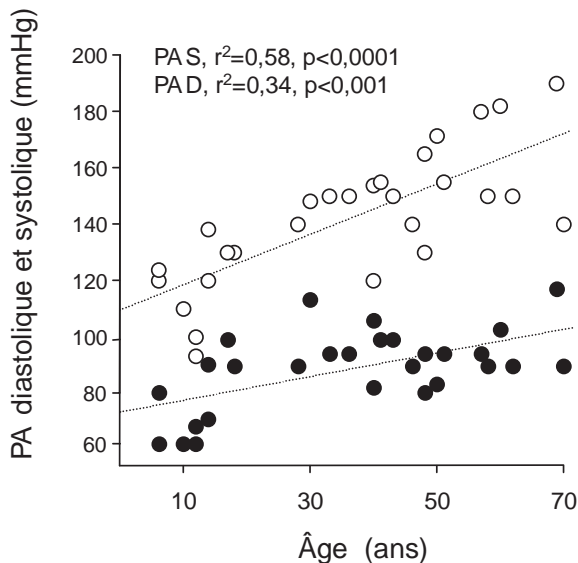


FIG. 2. — Corrélation entre pression artérielle et âge chez 32 sujets avec HHHF.  
PA systolique (○) et diastolique (●).

portion télomérique du bras court du chromosome 12 (Lod score  $Z > 7,00$ ,  $\theta = 0$  pour le marqueur D12S1725). Les autres familles sont en cours d'analyse sur les deux autres régions candidates (chromosomes 1 et 17) et sur le bras court du chromosome 16 sur lequel est situé le gène du cotransporteur NaCl.

## DISCUSSION

Comme son nom l'indique, les signes caractéristiques de l'HHF sont l'HTA, l'hyperkaliémie et l'acidose hyperchlorémique sans altération de la fonction rénale, anomalies associées à une rénine plasmatique basse et des concentrations normales ou hautes d'aldostérone. Plus de 100 cas ont maintenant été publiés dans la littérature, le plus souvent à partir de cas apparemment sporadiques ou de petites familles [6]. Nous rapportons ici l'analyse phénotypique de 4 nouvelles familles et de 3 familles déjà publiées [11-13]. Toutes suggèrent ou confirment une transmission autosomique dominante du trait. Cependant, ce mode de transmission n'est peut-être pas systématique tant apparaissent nombreux les cas apparemment sporadiques. Trois hypothèses peuvent expliquer ces cas en apparence isolés. La première consiste en une transmission récessive du trait, qui paraît cependant peu probable en raison de la rareté de cas issus de familles consanguines. La seconde possibilité est la présence d'un grand nombre de mutations de novo sur un gène à fort taux de mutation spontané. La réponse à cette hypothèse ne pourra venir que de l'analyse moléculaire systématique lorsque les gènes responsables de l'HHF

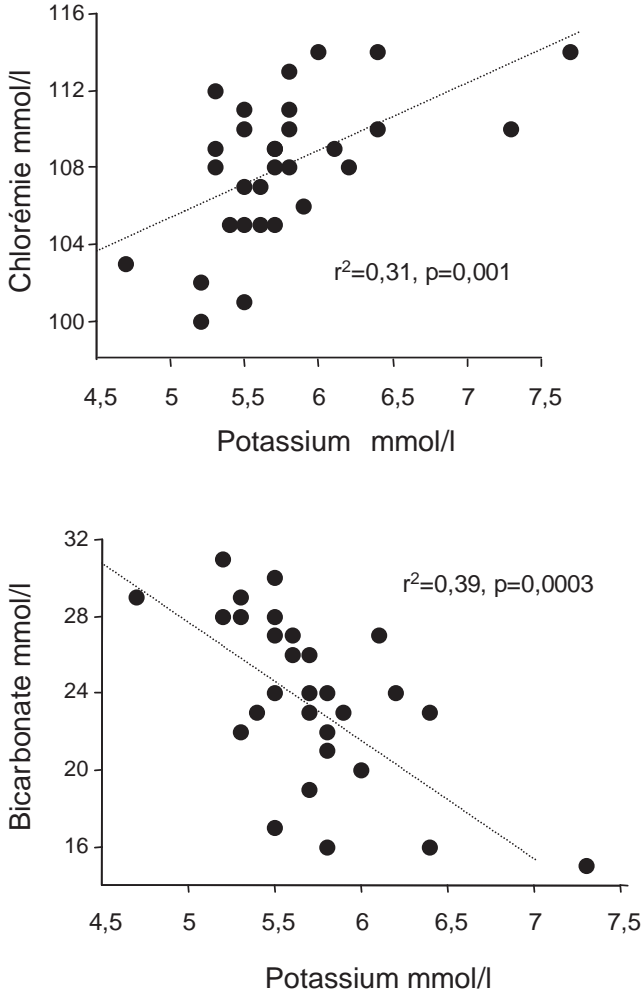


FIG. 3. — Corrélations entre concentrations plasmatiques du potassium, chlore et bicarbonate chez les sujets avec HHF.

seront connus. La troisième qui nous paraît en fait la plus probable, est celle de la méconnaissance du diagnostic chez les apparentés en raison d'une pénétrance faible de la maladie et de son caractère le plus souvent asymptomatique, ou banal (hypertension artérielle). Il est intéressant de noter, dans notre expérience, la relative difficulté d'extension des familles à la recherche de sujets atteints, en raison de la non-spécificité de l'HTA et de la grande variabilité de l'anomalie biologique. Ceci implique que des mutations des gènes responsables des formes caricaturales d'HHF pourraient être en fait bien plus fréquentes dans la population, la discrétion des anomalies métaboliques et l'apparition tardive de l'HTA faisant retenir le diagnostic d'HTA essentielle.

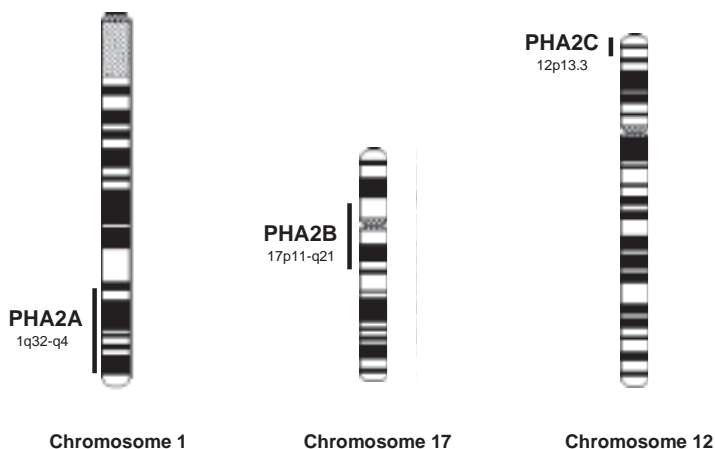


FIG. 4. — Localisation actuelle des gènes responsables de l'HHF.

Une hypertension artérielle précoce est considérée comme un des signes cardinaux de l'HHF. Cependant, des cas de sujets avec des anomalies métaboliques typiques mais une pression artérielle normale ont été décrits dans la littérature, en particulier chez les sujets jeunes [15-18]. L'analyse de nos 32 sujets atteints issus de 7 familles différentes montre une relation forte et positive entre les niveaux de PA systolique ou diastolique et l'âge, alors qu'une telle relation n'existe pas chez les sujets sains des mêmes familles. Par contre, aucune corrélation n'est observée entre les chiffres de pression artérielle et l'hyperkaliémie ou l'acidose métabolique. L'ensemble de ces résultats démontre la présence des anomalies biologiques plusieurs années avant l'apparition de l'hypertension artérielle. Ce délai peut-il être expliqué par les mécanismes primaires à l'origine de la maladie ou bien la mise en place de mécanismes de contre-régulation ? La réponse à cette question n'est sans doute pas univoque et nécessitera probablement des investigations cliniques et physiologiques appropriées chez l'homme et chez l'animal, une fois découverts les gènes en cause dans la maladie.

Chez les sujets analysés dans cette étude, une grande variabilité phénotypique est observée, à la fois intra- et interindividuelle. Elles peuvent résulter de variations génétiques différentes comme le suggèrent les différences observées entre la famille K4 – pour laquelle une liaison avec le chromosome 12 a été démontrée – et les autres. Les grandes différences de la pression artérielle et des anomalies métaboliques observées à des temps différents chez plusieurs sujets en l'absence de traitement pourraient aussi résulter de l'effet de variations de l'environnement, en particulier de l'apport journalier en sodium [6, 19, 20].

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie sont controversés. La correction de l'hyperkaliémie par une résine échangeuse suffit à corriger l'ensemble des anomalies métaboliques suggérant que l'hyperkaliémie est responsable de l'acidose hyperchlorémique [21]. De fait, Nahum et coll [22] ont étudié les capacités

d'excrétion d'acide chez un patient présentant une acidose sévère, et ont démontré que l'acidose étant la conséquence directe de l'inhibition par l'hyperkaliémie chronique de la réabsorption proximale de bicarbonate et de la production proximale d'ammoniac par les cellules tubulaires proximales. Par contre, la nature de l'anomalie responsable de l'hyperkaliémie et de l'hypertension artérielle n'est pas établie et plusieurs hypothèses ont été proposées. La première hypothèse physiopathologique proposée par Gordon [23] est celle d'une augmentation de la réabsorption de sodium en amont des sites de régulation de l'aldostérone, ayant pour conséquence une diminution du débit de sodium délivré au canal collecteur, responsable d'une diminution de la sécrétion de potassium dépendante de l'aldostérone. Schambelan a proposé l'hypothèse d'un « shunt au chlore » pour rendre compte de l'observation que la perfusion de sodium associé à un anion peu réabsorbable (sulfate), mais pas la perfusion de chlorure de sodium, corrigeait l'acidose hyperkaliémique [24]. Cette réabsorption anormale de chlore en amont du site d'action de l'aldostérone dissiperait la différence de potentiel transépithéliale lumière négative du canal collecteur nécessaire à la sécrétion de potassium et de protons, et serait à l'origine de l'acidose hyperkaliémique. La réabsorption accrue de sodium pour accompagner la réabsorption de chlore entraînerait une rétention sodée responsable de l'HTA à rénine basse. Ainsi, dans ces deux modèles, l'hypertension à rénine basse résulte de l'augmentation primitive de la réabsorption sodée. Une troisième hypothèse est que l'anomalie primaire altère les mécanismes de sécrétion rénale du potassium [4, 21] et que la rénine basse reflète l'inhibition de la rénine par l'hyperkaliémie [16].

Aucune de ces hypothèses n'a reçu de démonstration suffisante pour prévaloir devant les autres et la variabilité génotypique maintenant établie laisse ouverte la possibilité d'une multiplicité des mécanismes. Toutefois, la démonstration du délai tardif de l'apparition de l'HTA alors que les anomalies métaboliques sont présentes dès l'enfance apportée par l'analyse de nos familles ne plaide pas pour un mécanisme faisant intervenir de façon primitive une altération de la balance sodée.

L'absence de mécanisme univoque à l'origine de la maladie est à mettre en parallèle avec son hétérogénéité génétique. Des mutations activatrices du gène codant pour le cotransport Na-Cl thiazide-sensible rendraient compte de l'hypothèse de Gordon. Cependant, pour toutes les familles testées jusqu'à ce jour, aucune liaison génétique n'a pu être mise en évidence avec la portion correspondante du bras court du chromosome 16. Une anomalie d'une protéine associée à ce cotransport ou d'une protéine régulée par l'aldostérone est également possible. Par exemple, des effets directs et rapides de l'aldostérone ont été décrits dans plusieurs types cellulaires qui suggèrent l'implication de récepteurs membranaires non encore clonés [25]. De même, une sérine/thréonine kinase (SGK) a été récemment montrée comme un des gènes importants de réponse précoce à l'aldostérone [26]. En 1997, une première analyse du génome entier effectué sur huit familles collectées par le groupe de Lifton [8] permettait la mise en évidence de deux régions candidates sur les bras longs des chromosomes 1 et 17. La liaison au bras long du chromosome 17 a été confirmée dans la famille australienne décrite par Gordon et originaire de Brisbane [27]. Cependant, la taille de l'intervalle de liaison n'a pas permis à ce jour d'identifier les gènes responsables. Plus récemment, le même type d'analyse effectué sur la famille K4 nous a permis de définir un troisième locus dans la région télomérique du bras court du chromosome 12 [11]. Une

approche de clonage positionnel devrait permettre d'aboutir à l'identification du gène correspondant.

Enfin, il nous paraît intéressant de discuter ici l'appellation de la maladie. Le terme de pseudo-hypoaldostéronisme de type II a été proposé par Schambelan en raison de l'hyperkaliémie malgré une filtration glomérulaire normale qui suggère un déficit dans l'action rénale de l'aldostérone, l'élévation tensionnelle résultant dans son modèle d'une réabsorption tubulaire excessive de sodium. Cependant, le pseudo-hypoaldostéronisme de type I est à l'opposé, caractérisé par une perte rénale de sodium avec une tendance à l'hypotension et de très hautes concentrations plasmatiques de rénine et d'aldostérone en réaction à la perte sodée. Dans cette pathologie, l'inefficacité de l'aldostérone est complète, liée à des mutations du récepteur minéralocorticoïde [28] ou des sous-unités du canal sodique épithélial [29]. Le terme de pseudo-hypoaldostéronisme appliqué à une pathologie où l'inefficacité de l'aldostérone n'est que partielle et où la sécrétion de rénine est inhibée par une rétention sodée, apporte ainsi probablement de la confusion au lieu d'un éclairage physiopathologique primaire précis. L'autre appellation proposée est celle de syndrome de Gordon. Elle ne paraît pas non plus parfaitement appropriée. En effet, les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie ont été décrites à l'origine par Paver et Pauline en 1964 [2]. Des études cliniques plus détaillées ont par la suite été effectuées par Stokes et coll en 1968 [3] et par Arnold et Healy en 1969 [4] avec en particulier la mise en évidence de la sensibilité de la pression artérielle et de la kaliémie aux diurétiques thiazidiques. Le premier cas rapporté par Gordon lui-même n'est survenu qu'en 1970 [5] et il ne paraît donc pas légitime de lui attribuer le nom de cette maladie, même s'il a largement contribué à sa connaissance par de nombreux articles et revues sur le sujet [6]. En l'absence d'information moléculaire susceptible de donner un éclairage nouveau sur ses mécanismes intimes, nous proposons de garder le terme générique d'« hypertension hyperkaliémique familiale » qui résume les signes cardinaux qui la définissent.

## Remerciements

Nous voudrions remercier les membres des familles et surtout leurs médecins traitants, sans lesquels cette étude n'aurait pas été possible. Les mesures biochimiques et hormonales ont été effectuées par les laboratoires de biologie des différents centres concernés. SDN est payée par une bourse AMX du MRT. Cette recherche est soutenue financièrement par des fonds INSERM (Projet APEX 99 n° 4X016E), ESAC (European Section of the Aldosterone Council) et de l'Association Claude Bernard.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LIFTON RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science*, 1996; **272**(3): 676-80.
2. PAVER WKA, PAULINE GJ. Hypertension and hyperpotassaemia without renal disease in a young male. *Med J Australia*, 1964; **2**: 305-306.

3. STOKES GS, GENTLE JL, EDWARDS KDG ET AL. Syndrome of idiopathic hyperkalaemia and hypertension with decreased plasma renin activity : effects on plasma renin and aldosterone of reducing the serum potassium level. *Med J Australia*, 1968; **2**: 1050-1054.
4. ARNOLD J, HEALY J. Hyperkalemia, hypertension and systemic acidosis without renal failure associated with a tubular defect in potassium excretion. *Am J Med*, 1969; **47**: 461-472.
5. GORDON RD, GEDDES RA, PAWSEY CGK ET AL. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Australist Ann Med*, 1970; **4**: 287-294.
6. GORDON RD, KLEMM SA, TUNNY TJ ET AL. Gordon's syndrome: a sodium-volume-dependent form of hypertension with a genetic basis. *In* : Hypertension: Pathology, Diagnosis and Management. second Edition, New York, 1995; JH Laragh, BM Brenner, Raven Press Ltd: 2111-2113.
7. SIMON DB, NELSON-WILLIAMS C, BIA MJ ET AL. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet*, 1996; **12**: 24-30.
8. MANSFIELD TA, SIMON DB, FARFEL Z ET AL. Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. *Nature Genet*, 1997; **16**: 202-205.
9. HILBERT P, LINDPAINTEKNER K, BECKMANN J ET AL. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature*, 1991; **353**: 521-526.
10. JULIER C, DELEPINE M, KEAVNEY B ET AL. Genetic susceptibility for human familial essential hypertension in a region of homology with blood pressure linkage on rat chromosome 10. *Hum Mol Genet*, 1997; **6**: 2077-85.
11. DISSE-NICODEME S, ACHARD J-M, DESITTER I 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**(2): 302-310.
12. ADER JL, WAEBER B, SUC JM ET AL. Hypertension artérielle avec hyperkaliémie, acidose tubulaire et fonction rénale normale : syndrome de Gordon et/ou pseudohypoaldostéronisme type II ? *Arch Mal Cœur*, 1988; **81** (suppl HTA): 193-197.
13. BAZ M, BERLAND Y, DUSSOL B ET AL. Familial hyperkalemia syndrome. *Presse Med*, 1990; **19**: 1981-1984.
14. ANDRÉ DL, DESCHAMPS JP, GUEGUEN R. Relationship between blood pressure and weight characteristics in childhood and adolescence. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 1982; **30**: 1-9.
15. FARFEL Z, IAINA A, ROSENTHAL T ET AL. Familial hyperpotassemia and hypertension accompanied by normal plasma aldosterone levels: possible hereditary cell membrane defect. *Arch Intern Med*, 1978; **138**: 1828-1832.
16. SAUDER S, KELCH R, GREKIN R ET AL. Suppression of plasma renin activity in a boy with chronic hyperkalemia. *Am J Dis Child*, 1987; **141**: 922-927.
17. IITAKA K, WATANABE N, ASAKURA A ET AL. Familial hyperkalaemia, metabolic acidosis and short stature with normal renin and aldosterone levels. *Int J Pediatr Nephrol*, 1980; **1**: 242-245.
18. SPITZER A, EDELMANN C, GOLDBERG L ET AL. Short stature, hyperkalemia and acidosis: a defect in renal transport of potassium. *Kidney Int*, 1973; **3**: 251-257.
19. KLEMM S, GORDON R, TUNNY T ET AL. Biochemical correction in the syndrome of hypertension and hyperkalaemia by severe dietary salt restriction suggests renin-aldosterone suppression critical in pathophysiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1990; **17**: 191-195.
20. ISENRING P, LEBEL M, GROSE JH. Endocrine sodium and volume regulation in familial hyperkalemia with hypertension. *Hypertension*, 1992; **19**: 371-377.
21. BRAUTBAR N, LEVI J, ROSLER A ET AL. Familial hyperkalemia, hypertension, and hyporeninemia with normal aldosterone levels. A tubular defect in potassium handling. *Arch Intern Med*, 1978; **138**: 607-610.
22. NAHUM H, PAILLARD M, PRIGENT A ET AL. Pseudohypoaldosteronism type II: proximal renal tubular acidosis and dDAVP-sensitive renal hyperkalemia. *Am J Nephrol*, 1986; **6**: 253-262.
23. GORDON R. The syndrome of hypertension and hyperkalaemia with normal GFR. A unique pathophysiological mechanism for hypertension? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1986; **13**: 329-333.

24. SCHAMBELAN M, SEBASTIAN A, RECTOR FJ. Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt wasting (type II pseudohypoaldosteronism): role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int*, 1981; **19**: 716-727.
25. CHRIST M., WEHLING M. Rapid actions of aldosterone: lymphocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Steroids*, 1999; **64**: 35-41.
26. CHEN, SY, BHARGAVA A, MASTROBERARDINO L ET AL. Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; **96**: 2514-2519.
27. O'SHAUGHNESSY KM, FU B, JOHNSON A ET AL. Linkage of Gordon's syndrome to the long arm of chromosome 17 in a region recently linked to familial essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 1998; **12**(10): 675-678.
28. GELLER DS, RODRIGUEZ-SORIANO J, VALLO BOADO A ET AL. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet*, 1998; **19**: 279-281.
29. GRUNDER S, FIRSOV D, CHANG SS ET AL. A mutation causing pseudohypoaldosteronism type 1 identifies a conserved glycine that is involved in the gating of the epithelial sodium channel. *EMBO J*, 1997; **16**: 899-907.