

Revue Médicale Suisse

Entre sel et gènes ou pharmacogénomique des antihypertenseurs

Auteur : T. Hernandez A. Pechère-Bertschi P. Dayer J. Desmeules

Numéro : 3061
Sujet: Pharmacologie

La pharmacogénomique étudie le rôle de certains polymorphismes dans la variation de la réponse à un traitement médicamenteux chez un individu donné. Elle permet d'explorer les variations génétiques impliquées dans les différences d'efficacité des diurétiques, IECA ou antagonistes de l'angiotensine, bêtabloquants et anticalciques dans des populations d'origines ethniques différentes. Le lien entre l'efficacité de ces traitements et les polymorphismes de plusieurs gènes agissant sur la régulation de la pression artérielle ont fait l'objet de nombreuses recherches. Aucune mutation isolée n'a toutefois permis de prédire la réponse thérapeutique à ce jour ; seuls des modèles complexes et polygéniques permettront à la pharmacogénomique d'appréhender une partie de la prescription individualisée dans une pathologie complexe comme l'HTA.

introduction

L'hypertension artérielle (HTA) affecte un milliard d'individus et accroît le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaires. L'abaissement de la tension artérielle (TA) atténue ce risque. Les valeurs cibles ne sont cependant atteintes que chez moins de 30% des patients traités. Un des facteurs expliquant cette difficulté serait lié à la difficulté de prédire, chez un individu, l'efficacité ou la toxicité du traitement sans passer par des essais avant l'obtention d'un résultat satisfaisant.

La pharmacogénomique caractérise les différences génétiques individuelles qui influencent la variabilité de l'efficacité ou de la toxicité d'un médicament. Initialement centrée sur les aspects pharmacocinétiques de la variabilité de la réponse observée, la pharmacogénomique s'est rapidement élargie aux aspects pharmacodynamiques (cibles, récepteurs, etc.). L'un des objectifs serait d'appliquer la génétique prédictive aux traitements antihypertenseurs, et d'apprécier individuellement la possibilité d'une réponse thérapeutique ou le risque d'une toxicité avant même d'initier le traitement.

Plusieurs essais cliniques évaluant l'efficacité de médicaments cardiovasculaires ont constaté des différences en fonction de l'origine ethnique des patients. Le premier essai comparant en double-insu six traitements antihypertenseurs en monothérapie mettait en évidence des différences d'efficacité entre une population caucasienne et afro-américaine.¹ Cette revue fait le point des connaissances actuelles de la pharmacogénomique des antihypertenseurs.

physiologie du contrôle de la tension artérielle

Le contrôle de la TA dépend de mécanismes physiologiques complexes dont l'axe principal est le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) (figure 1, tableau 1). Ces hormones ont plusieurs cibles impliquant le tonus vasculaire et le contrôle rénal de l'excrétion de sodium. Il existe également un système de contre régulation médiée par l'atrial natriuretic peptide (ANP).² De nombreuses protéines et la transcription d'innombrables gènes interviennent dans la régulation de la TA. La physiopathologie de l'HTA en est d'autant plus complexe. Si quelques syndromes anecdotiques d'HTA monogénique ont été mis en évidence et ont permis de mieux comprendre certains aspects de la physiopathologie de l'HTA (exemple : mutation du canal sodique du tube

collecteur dans le syndrome de Liddle) la quête du gène unique expliquant l'HTA reste vaine et la majeure partie des cas d'HTA reste qualifiée de primaire ou essentielle.

L'HTA sensible au sodium «sel-sensible» reste un sujet débattu. La consommation de sel est souvent associée à une augmentation de la TA. Des études de cohortes montrent une relation et la restriction en sel est considérée comme l'un des traitements de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, l'effet propre de la réduction de la consommation de sel sur la TA n'a jamais été clairement établi³ et la sensibilité au sel ne concerne qu'une fraction de la population. Ainsi, dans une population de patients hypertendus essentiels, 51% avaient une HTA «sel-sensible», 33% «sel-intermédiaire» et 16% «sel-résistant».⁴ Ces différences pourraient s'expliquer par une capacité de réabsorption rénale du sodium qui serait génétiquement déterminée. Ce profil d'expression génétique pourrait être un héritage ancestral de l'évolution où la rétention de sel (et donc d'eau) représentait un avantage en termes de survie.³ Même si une sensibilité accrue au sodium n'explique que partiellement l'HTA essentielle, cette hypothèse est à l'origine des premiers jalons de la pharmacogénomique des antihypertenseurs, notamment des diurétiques.

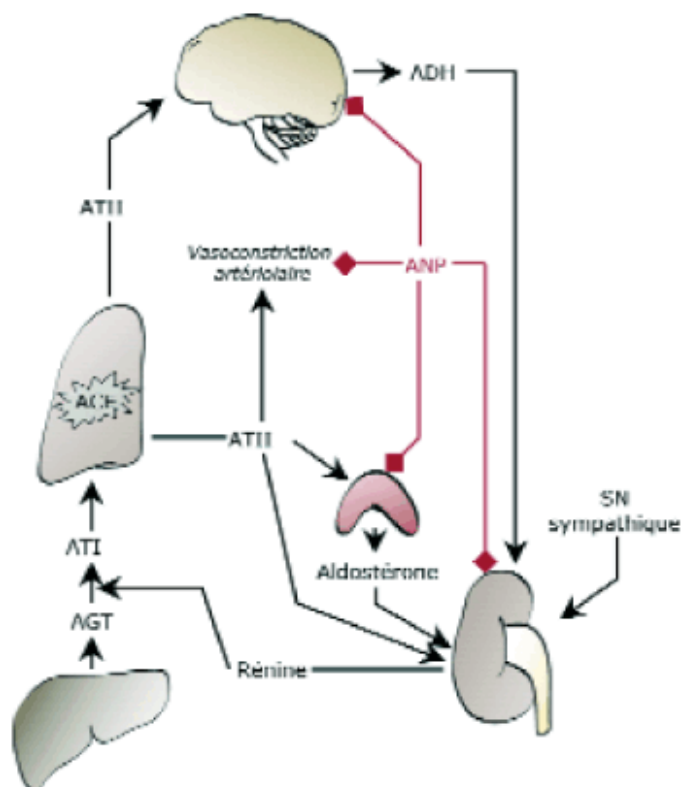


Figure 1. Système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)

◆ : action inhibitrice ; ADH : vasopressine ; AGT : angiotensinogène ; ATI : angiotensine I ; ATII : angiotensine II ; ANP : atrial natriuretic peptide ; ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine ; SN : système nerveux.

Tableau 1. Action des hormones impliquées dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)

Rénine

- Enzyme protéolytique de l'angiotensinogène

Angiotensinogène

- Pas de fonction physiologique propre connue
- Précurseur de l'angiotensine I

Angiotensine I

- Pas de fonction physiologique propre connue
- Précurseur de l'angiotensine II

Angiotensine II

- Vasoconstriction artériolaire
- Augmente la réabsorption tubulaire proximale de sodium
- Stimule la sensation de soif et la sécrétion d'ADH
- Stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien

Aldostérone

- Stimule la réabsorption de sodium au niveau de l'anse de Henle, du tubule distal et du tube collecteur

ADH (Vasopressine)

- Augmentation de la réabsorption d'eau libre au niveau du tube collecteur

ANP

- Vasodilatation artériolaire
- Vasodilatation des artères glomérulaires afférentes et vasoconstriction des artères efférentes
- Inhibition de la réabsorption de sodium au niveau du tube collecteur
- Augmentation d'excrétion d'eau libre par le rein
- Inhibition de l'action de l'angiotensine II
- Inhibition de la sécrétion de rénine, d'aldostérone et d'ADH

pharmacogénomique et diurétiques

Chez les patients présentant une HTA «sel-sensible» on observe : 1) une diminution de la capacité rénale d'excrétion du sodium ; 2) une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique ; 3) une hypersensibilité aux hormones vasopressives (noradrénaline, angiotensine II) et 4) une variabilité de la sensibilité à l'ANP.⁵ Ces patients présentent ainsi une augmentation de la réabsorption rénale de sodium, soit indépendamment de la régulation du système RAA, soit liée à une augmentation constitutive de l'activité du système RAA ou à une diminution de son système de contre-régulation (ANP). Ces patients enclins à une réabsorption de sodium inappropriée devraient donc être plus sensibles aux diurétiques et plusieurs polymorphismes génétiques suspectés dans l'HTA essentielle ont été étudiés dans ces conditions.

a-adducin Gly460Trp

Un modèle animal d'HTA «sel-sensible» révèle la mutation d'une protéine du cytosquelette impliquée dans l'activité de la pompe Na-K-ATPase des cellules épithéliales tubulaires rénales. Cette protéine (**a**-adducin) présente une variation dans sa séquence d'acides aminés. Cette mutation amplifie l'activité de la pompe basale Na-K-ATPase et augmente la réabsorption tubulaire rénale de sodium en améliorant le rendement des transporteurs apicaux (figure 2).⁶ Une étude clinique a montré une corrélation entre l'HTA «sel-sensible» et l'hétérozygotie du gène muté de l'**a**-adducin et une meilleure réponse antihypertensive à l'hydrochlorothiazide soulignant un rôle possible du polymorphisme de l'**a**-adducin Gly460Trp dans l'HTA «sel-sensible».^{7,8}

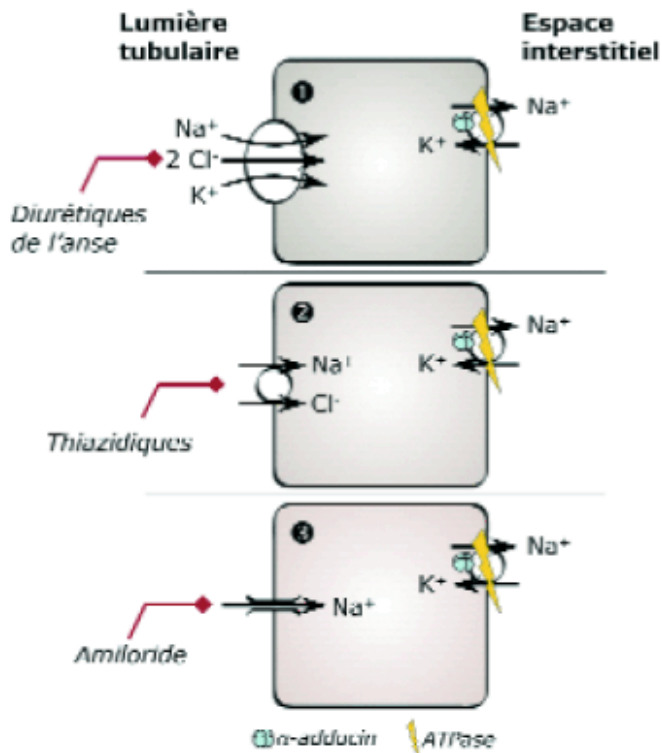


Figure 2. Transport du sodium

Au niveau de l'anse de Henle ascendante (1), du tube distal segment initial (2) et du tube distal terminal et collecteur (3). Localisation de l' α -adducine dont le polymorphisme Gly460Trp est associé à une augmentation de l'activité du transporteur basal Na-K-ATPase et favorise la réabsorption tubulaire de sodium.

ACE I/D et gène de l'angiotensinogène

Le polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) a également été impliqué dans la pathogenèse de l'HTA essentielle. L'insertion (I) ou la délétion (D) d'une séquence d'ADN non-sens dans le gène de l'ACE a été observée et deux travaux ont mis en évidence une prévalence accrue d'HTA «sel-sensible» lors d'un génotype I/D ou D/D.⁵ Une autre étude a montré une meilleure réponse à l'hydrochlorothiazide en fonction de ce polymorphisme et du sexe : les diurétiques étaient ainsi plus efficaces chez les femmes I/I et les hommes D/D.⁹ De plus, une synergie entre le génotype ACE I/I ou I/D et α -adducine Gly/Trp permettant de prédire la meilleure réponse antihypertensive à l'hydrochlorothiazide a été suggérée.¹⁰ L'importance de ce polymorphisme dans l'HTA «sel-sensible» demeure encore hypothétique et plusieurs études montrent des résultats contrastés selon les populations étudiées.⁵ Une mutation du gène de l'angiotensinogène a été également étudiée dans l'HTA «sel-sensible». Un essai randomisé en double insu montre une sensibilité au sodium accrue chez les individus ayant au moins un allèle 235T, mais trois autres essais cliniques se sont révélés contradictoires. Une deuxième mutation de ce gène, l'AGT G-6A, a également été associée à une sensibilité accrue au sodium.⁵

Autres polymorphismes

D'autres polymorphismes génétiques et leur association avec la sensibilité au sodium ou la réponse à l'hydrochlorothiazide ont été étudiés et concerne les loci suivants : mutations des gènes de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 2, de la sous-unité β_3 de la protéine G couplée au récepteur β_1 -adrénergique, de l'aldostérone synthase, du récepteur type 1 de l'angiotensine II, de la sous-unité g du canal sodique épithélial, de l'oxyde nitrique synthase épithéliale, et de l'ANP ; les résultats obtenus sont à ce jour non conclusifs.

Polymorphisme génétique et métabolisme des diurétiques

Le torasémide est l'un des rares diurétiques métabolisé par les cytochromes P-450 (CYP). Sa voie métabolique principale passe par le CYP2C9. Un polymorphisme génétique associé à une diminution de l'activité de cette enzyme est décrit et varie selon l'ethnie considérée. L'effet diurétique du torasémide est augmenté chez les individus dont l'activité du CYP est ralentie.¹¹

pharmacogénomique de la réponse aux **b**-bloquants

Outre son action cardiaque inotrope et chronotrope positive, la stimulation **b**-adrénergique agit sur le système RAA en augmentant la sécrétion de rénine. Il s'agit ainsi d'un pilier essentiel du contrôle de la TA et les **b**-bloquants étaient jusqu'à récemment un traitement de première intention de l'HTA. Des différences interindividuelles significatives selon l'âge et l'origine ethnique ont été observées motivant la recherche d'éventuels polymorphismes génétiques susceptibles de les expliquer.

Gène du récepteur **b**₁-adrénergique

Deux polymorphismes fréquents du récepteur **b**₁-adrénergique ont été mis en évidence : **b**₁AR Gly389Arg et Ser49Gly. Dans un modèle *in vitro*, le génotype **b**₁AR Arg389 a été associé à une augmentation de l'activité de l'adényl cyclase suggérant une possible élévation de la sensibilité à la stimulation adrénergique. Trois essais cliniques ont ainsi montré une baisse plus importante de la TA sous aténolol et sous métoprolol chez des patients homozygotes **b**₁AR Arg/Arg. Cependant, deux autres études n'ont pas reproduit ces résultats. De même, l'association entre le polymorphisme **b**₁AR Ser49Gly ou de deux polymorphismes de la protéine G couplée au **b**₁AR et la réponse aux **b**-bloquants n'a pu être établie (figure 3).^{8,12}

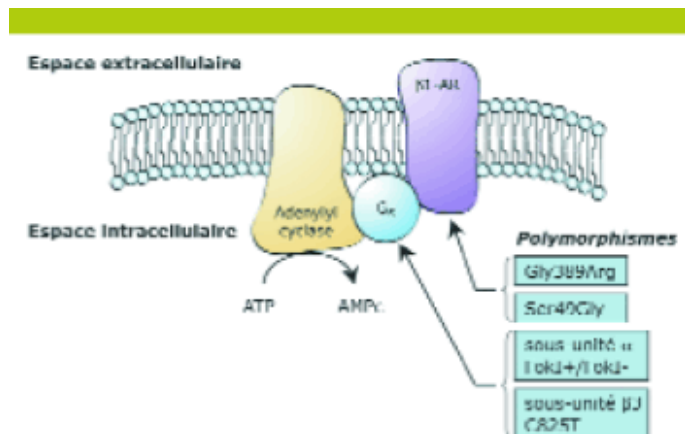


Figure 3. Récepteur β_1 -adrénergique et ses différents polymorphismes

G_s : protéine G_s ; β_1 -AR : récepteur adrénergique β_1 ; ATP : adénosine triphosphate; AMP_c : adénosine monophosphate cyclique.

Autres polymorphismes

D'autres mutations indirectement liées à l'action des **b**-bloquants ont également été évaluées, notamment les polymorphismes du gène de l'angiotensinogène. Un essai clinique randomisé chez des patients hypertendus a montré, dans un groupe traité par aténolol, une baisse plus importante de la TA systolique chez des patients présentant un génotype AGT M235T ou G-6A. Ces résultats n'ont toutefois pas été reproduits.⁸

Polymorphisme génétique et métabolisme des bêtabloquants

La plupart des **b**-bloquants sont métabolisés par le CYP2D6 : le métoprolol, le nébivolol, le timolol et dans une moindre mesure le propranolol, le carvédilol et le bisoprolol. Le polymorphisme génétique du CYP2D6 identifie 10% de métaboliseurs lents (PM) et 10% d'«ultrarapides» (UM) chez les Caucasiens. Les **b**-bloquants métabolisés par le CYP2D6

auront des concentrations plus élevées et une demi-vie d'élimination prolongée chez les PM avec davantage d'épisodes de bradycardie et d'hypotension contrairement aux UM.¹³ L'aténolol, le nadolol et le sotalol éliminés par voie rénale ne sont pas influencés par ces polymorphismes.¹⁴

Pharmacogénomique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA)

La différence de réponse aux IECA est frappante entre Caucasiens et Africains dans plusieurs essais cliniques¹ motivant la recherche de polymorphismes génétiques au niveau de l'ACE ou de l'angiotensinogène susceptibles de l'expliquer.

ACE I/D, Angiotensinogène

Le polymorphisme de l'ACE a été associé à des différences de concentrations de l'enzyme de conversion dans des différentes populations sans qu'une relation n'ait pu être établie avec la différence de réponse aux IECA. Bien que deux essais cliniques rapportent une meilleure réponse aux IECA chez les patients ayant un génotype D/D, ce résultat n'a pas été reproduit.⁸ De plus, une analyse pharmacogénomique du collectif (n = 5685) de l'étude PROGRESS évaluant l'effet neuroprotecteur du périndopril après un événement cérébrovasculaire n'est pas parvenue à montrer une association entre ce polymorphisme et une meilleure réponse antihypertensive ou une différence de morbidité ou mortalité cardiovasculaire.¹⁵ Un essai clinique a exploré l'association entre le polymorphisme du gène de l'angiotensinogène et l'effet antihypertenseur des IECA montrant que les patients présentant un génotype M/M avaient une meilleure réponse antihypertensive aux IECA.¹⁶ Cet essai n'a pas été confirmé par des études ultérieures.⁸ Une étude isolée a évalué la réponse aux IECA en fonction d'une mutation du gène du récepteur 1 de l'angiotensine II, sans qu'une association n'ait pu être établie.¹⁶

pharmacogénomique de la réponse aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)

Mutation du gène de l'aldostérone synthase (CYP11B2-344C/T)

Une mutation du gène de l'aldostérone synthase a été mise en évidence dans différentes populations. Une étude clinique (n = 86) en double insu a mesuré que les patients ayant un génotype T/T ou T/C avaient un effet hypotenseur significativement plus grand de l'irbésartan, alors que la réponse à l'aténolol ne variait pas.¹⁷ Ces résultats n'ont toutefois pas été reproduits.⁸

Autres polymorphismes

Le même groupe a également montré une possible association entre le génotype I/I du gène de l'ACE (ACE I/D) et une meilleure réponse antihypertensive à l'irbésartan.¹⁸ Une autre étude a toutefois observé une association inverse avec le candésartan. Les polymorphismes du gène de l'angiotensinogène ainsi que du gène du récepteur 1 de l'angiotensine II ne semblent pas associés à une réponse thérapeutique différente.^{8,18}

Polymorphisme génétique et métabolisme des sartans

Les «sartans» ont un mode d'élimination hétérogène. Le losartan, l'irbésartan et dans une moindre mesure le candésartan sont métabolisés par le CYP2C9¹⁴ pour lequel un polymorphisme génétique est connu : 3-5% des Caucasiens ont une mutation du gène codant pour cette enzyme et sont «métaboliseurs lents» pour ce cytochrome. Chez ces patients, les concentrations plasmatiques et la demi-vie de l'irbésartan sont significativement plus élevées et son effet antihypertenseur susceptible d'être augmenté.⁸ En revanche, le losartan est un promédicament et nécessite d'être métabolisé par le CYP2C9 pour exercer son action antihypertensive et sera moins efficace

chez les «métaboliseurs lents».¹⁹

pharmacogénomique de la réponse aux anticalciques

Aucun polymorphisme étudié à ce jour dans l'HTA essentielle n'a été associé à une réponse antihypertensive différente aux anticalciques.

Polymorphisme génétique et métabolisme des anticalciques

Les anticalciques dihydropiridines comme la nifédipine ou l'amlodipine sont fréquemment prescrits dans le traitement de l'HTA et leur métabolisme dépend essentiellement du CYP3A4¹⁴ pour lequel il existe une grande variabilité d'activités. De nouveaux polymorphismes de ce cytochrome sont régulièrement identifiés ; l'allèle CYP3A4*17 récemment décrit aurait ainsi une activité in vitro très diminuée.²⁰ Un autre membre de la famille des cytochromes 3A, le 3A5, présente une expression variable et pourrait avoir une influence sur le métabolisme de certains anticalciques comme la nifédipine. Le CYP3A5 est en effet exprimé chez 10-30% des Caucasiens et des Asiatiques contre près de 50% des Afro-Américains qui expriment cette enzyme. Plusieurs polymorphismes de cette enzyme ont été décrits et sont associés à une variabilité de son activité.²¹ Les anticalciques non dihydropiridines tels que le vérapamil et le diltiazem ne sont que rarement prescrits dans le traitement de l'HTA seule. A l'instar des anticalciques dihydropiridines, leur métabolisme dépend essentiellement du CYP3A4 et leurs propriétés pharmacocinétiques pourraient ainsi également être modifiées par ces polymorphismes. La signification clinique de ces polymorphismes serait un accroissement de leur effet lié à une diminution de leur élimination qui mériterait d'être confirmé par des essais cliniques de qualité.

perspectives

Un nombre limité de polymorphismes monogéniques influençant la réponse aux antihypertenseurs a été identifié. Les approches épidémiologiques sont plus à même d'appréhender l'implication de plusieurs gènes susceptibles d'influencer la réponse aux traitements. De nouveaux marqueurs génétiques ont été ainsi mis en évidence dans une étude épidémiologique chez des patients hypertendus répondeurs ou résistant à différents antihypertenseurs.²² De même, déterminer des phénotypes de malades hypertendus sur la base de paramètres biologiques mesurables de l'homéostasie sodique par exemple, permettrait de mieux circonscrire des sous-groupes chez lesquels l'analyse pharmacogénomique deviendrait pertinente. De nouveaux gènes impliqués tant dans la pathogenèse de l'HTA que dans la pharmacogénomique des antihypertenseurs pourraient ainsi être identifiés. La pharmacogénomique s'intéresse également à la prédiction de survenue d'effets indésirables. Ainsi, un polymorphisme du récepteur de la bradykinine a été associé à une incidence plus élevée de toux induite par les IECA.²³ De même, deux polymorphismes du gène MDR1 codant pour la glycoprotéine-P ont été associés à une incidence élevée d'hyperplasie gingivale lors d'usage d'anticalciques.²⁴

conclusion

La physiopathologie de l'HTA est complexe et il apparaît illusoire d'espérer identifier le gène unique de l'HTA essentielle. De nombreux polymorphismes monogéniques ont été étudiés dans l'HTA essentielle. Si l'approche monogénique des cibles potentielles a permis une meilleure compréhension de la pathogenèse de l'HTA et de la variabilité pharmacocinétique de certains antihypertenseurs, aucun polymorphisme pharmacogénomique à lui seul explique la variabilité de la réponse thérapeutique aux antihypertenseurs.

La perspective d'une approche polygénique permettra de mieux cerner la part attribuable à la génétique de celle liée à l'environnement. Il n'en reste pas moins que l'efficacité d'un médicament peut être très différente d'un patient à un autre et qu'une prise en charge individualisée reste la pierre de touche de l'efficacité des antihypertenseurs. Dans le traitement de l'HTA, la réponse clinique est facilement mesurable et c'est cette

dernière qui permet d'ajuster notre stratégie thérapeutique. La pharmacogénomique permettra peut-être d'affiner ce choix thérapeutique dans la prise en charge de l'hypertension.

Bibliographie : 1 Materson, BJ, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs cooperative study group on antihypertensive agents. *N Engl J Med* 1993;328:914-21. 2 Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA. *Physiology*. 5th ed. St-Louis Missouri : Mosby, 2004. 3 Lev-Ran A, Porta M. Salt and hypertension : A phylogenetic perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21:118-31. 4 Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23: 531-50. 5 * Beeks E, et al. Genetic predisposition to salt-sensitivity : A systematic review. *J Hypertens* 2004;22:1243-9. 6 Manunta P, et al. Renal genetic mechanisms of essential hypertension. *J Nephrol* 1997;10:172-8. 7 Cusi D, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;349:1353-7. 8 * Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005;23:1311-25. 9 Schwartz GL, et al. Interacting effects of gender and genotype on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Kidney Int* 2002;62:1718-23. 10 Sciarone MT, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003;41:398-403. 11 Vormfelde SV, et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:557-66. 12 Sofowora GG, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:366-71. 13 Nakagawa K, Ishizaki T. Therapeutic relevance of pharmacogenetic factors in cardiovascular medicine. *Pharmacol Ther* 2000;86:1-28. 14 Girardin F, Pechere-Bertschi A. Traitement de l'hypertension artérielle et interactions médicamenteuses. *Rev Med Suisse* 2005;1:2099-100, 2102-4. 15 Harrap SB, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension* 2003; 42:297-303. 16 Hingorani AD, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1995;13:1602-9. 17 Kurland L, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response : Result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens* 2002;15:389-93. 18 Kurland L, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1783-7. 19 Sekino K, et al. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:589-92. 20 Lee SJ, et al. Recombinant CYP3A4*17 is defective in metabolizing the hypertensive drug nifedipine, and the CYP3A4*17 allele may occur on the same chromosome as CYP3A5*3, representing a new putative defective CYP3A haplotype. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313:302-9. 21 Lee SJ, et al. Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics* 2003;13:461-72. 22 Padmanabhan S, et al. Chromosome 2p shows significant linkage to antihypertensive response in the british genetics of hypertension study. *Hypertension* 2006;47: 603-8. 23 Mukae S, et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens* 2002;16:857-63. 24 Meisel P, et al. MDR1 gene polymorphisms and risk of gingival hyperplasia induced by calcium antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:62-71. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

www.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :

www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=31306