

Murielle Bochud<sup>a</sup>, Chin B. Eap<sup>b</sup>, Pascal Bovet<sup>a</sup>,  
Michel Burnier<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut Universitaire de Médecine Sociale  
et Préventive, Lausanne.

<sup>b</sup> Unité de Biochimie et Psychopharmacologie Clinique,  
Centre des Neurosciences Psychiatriques,  
Département de Psychiatrie-CHUV, Prilly

<sup>c</sup> Service de Néphrologie, Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

# La génétique de l'hypertension: rôle des gènes *CYP3A5* et *ABCB1* dans le contrôle de la tension artérielle

## Résumé

Des données récentes suggèrent que les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* sont impliqués dans le contrôle de la tension artérielle chez l'homme. Les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* sont bien connus pour interagir l'un avec l'autre dans le métabolisme et le transport de nombreux médicaments, mais on sait peu de choses sur leurs rôles dans les processus physiologiques endogènes chez l'homme. Si les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* influencent la tension artérielle par leur action sur des substrats endogènes, comme l'aldostérone, cela pourrait avoir des conséquences importantes pour le traitement des sujets hypertendus ainsi que dans le domaine de la pharmacogénétique. Ces gènes semblent influencer la tension artérielle par l'intermédiaire du système rénine-angiotensin-aldostérone via la réabsorption tubulaire rénale de sodium. Ces résultats soulignent l'importance de tenir compte des interactions gène-gène et le rôle clé de la consommation en sel comme modificateur d'effet en génétique de l'hypertension. Si ces résultats sont confirmés dans plusieurs études indépendantes, cela ouvre la voie vers un nouveau mécanisme de contrôle de la tension artérielle chez l'homme.

*Mot-clefs: tension artérielle; génétique; sensibilité au sel; interaction gène-environnement*

## Introduction

L'hypertension artérielle est la première cause modifiable de morbidité dans le monde [1]. L'hypertension atteint de 37% à 55% de la population adulte en Europe [2] et en Suisse [3]. La prévalence de l'hypertension est même plus élevée en Afrique et en Asie [4, 5]. L'hypertension est un facteur de risque cardiovasculaire majeur pour les accidents vasculaires cérébraux [6], la maladie coronarienne [7, 8], l'insuffisance cardiaque [9] et l'insuffisance rénale terminale [10, 11] et elle augmente la mortalité totale [12]. Actuellement, moins d'un tiers des hypertendus sont traités et contrôlés (uti-

lisant la limite de 140/90 mm Hg) [2]. L'hypertension est maintenant aussi détectée chez des enfants et des adolescents [13, 14], chez lesquels elle pourrait aboutir à des atteintes cardiovasculaires importantes à un jeune âge. Dans ce groupe, la stratégie thérapeutique optimale n'est pas encore clairement définie. Ces données montrent que l'hypertension représente un problème de santé publique majeur dans la population générale.

Les déterminants de l'hypertension primaire, ou hypertension essentielle (par opposition à l'hypertension secondaire), qui représente 95% de la population hypertendue, n'ont pas encore été élucidés. On sait qu'il existe une composante héréditaire dans l'hypertension. Les estimations de l'héritabilité de la tension artérielle systolique et diastolique varient de 0% à 68% et de 21% à 58%, respectivement [15–22]. Ceci suggère que les déterminants génétiques jouent un rôle important dans l'hypertension et le contrôle de la tension artérielle. Bien que les médicaments antihypertenseurs baissent efficacement la tension artérielle [23], il existe d'importantes variations inter-individuelles dans la réponse à ces médicaments [24]. Une meilleure connaissance des bases génétiques du contrôle de la tension artérielle pourrait ainsi révolutionner la prise en charge de l'hypertension en remplaçant le traitement actuel largement empirique par des traitements plus efficaces et mieux ciblés en fonction des caractéristiques génétiques des patients et de leurs réponses à certains médicaments [25]. Pour une maladie aussi fréquente que l'hypertension primaire, des amé-

Il n'y a pas de conflit  
d'intérêts.

Correspondance:  
Privat docent Murielle Bochud  
Cheffe de clinique adjointe  
Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive  
(IUMSP)  
Rue du Bugnon 17  
CH-1005 Lausanne  
Murielle.Bochud@chuv.ch

liorations même modestes de la prise en charge clinique peuvent avoir un impact important au niveau de la population.

L'identification des variantes génétiques impliquées dans le contrôle de la tension artérielle s'est révélée très difficile jusqu'à présent [26]. Une des raisons principales de cette difficulté est que la tension artérielle résulte d'interactions complexes de plusieurs gènes avec des facteurs environnementaux, de sorte que chaque gène n'exerce probablement qu'une influence très limitée sur la tension artérielle [27]. Des données expérimentales récentes obtenues sur des modèles animaux confirment la nature multifactorielle et complexe de l'hypertension et soulignent l'importance de prendre en compte les interactions entre gènes [28–31]. Bien que les connaissances actuelles dans le domaine de la physiologie de l'hypertension suggèrent que les interactions entre les déterminants génétiques seront la règle plutôt que l'exception [32], de nombreuses recherches conduites dans cette branche ne tiennent pas suffisamment compte de cette complexité. Ceci est dû en partie au fait que la détection de telles interactions nécessite des échantillons de grande taille et des analyses statistiques plus complexes [32].

De nombreux facteurs non-génétiques peuvent aussi modifier les relations entre les facteurs génétiques et la tension artérielle. Parmi ces facteurs, on peut mentionner l'âge et la consommation en sel. Le rein représente l'organe-clé dans le contrôle de la tension artérielle et sa fonction diminue avec l'âge. Il est tout-à-fait possible que les déterminants génétiques de la tension artérielle changent en fonction de l'âge. On suppose que l'hypertension primaire pourrait provenir d'une incapacité des reins à excréter une charge sodée dans un environnement riche en sodium [33]. Les formes rares d'hypertension monogénique sont toutes associées à des altérations de la réabsorption tubulaire de sodium et d'eau au niveau des reins [34]. De plus, la plupart des gènes associés au contrôle chronique de la tension artérielle chez l'animal sont impliqués dans la régulation de la réabsorption de sodium au niveau du rein [35]. La consommation en sel influence la relation entre génotype et phénotype pour les gènes codant pour l'adducine [36, 37] et l'angiotensinogène [38, 39], des gènes candidats bien documentés pour l'hypertension artérielle. Il est donc crucial de tenir compte de l'effet confondant ou modificateur de ces facteurs dans l'étude des déterminants génétiques de l'hypertension et de la tension artérielle.

Dans le cadre d'une longue collaboration avec le ministère de la santé de la république des Seychelles (Océan indien), nous avons identifié un nouveau gène candidat pour l'hypertension artérielle chez l'homme, à savoir le gène *ABCB1*. Nous avons aussi clarifié le rôle du gène *CYP3A5* dans le contrôle de la tension artérielle [40, 41]. Ces gènes codent des protéines impliquées dans le métabolisme (*CYP3A5*) et le transport (*ABCB1*) de nombreux médicaments et hormones. Nous allons résumer ce qui est connu actuellement sur la relation entre ces gènes et la tension artérielle.

### Le gène *ABCB1*

Le gène *ABCB1* (ATP-binding cassette, subfamily B, member 1), aussi appelé *MDR1* (multidrug resistance 1), code pour la P-glycoprotéine (PGP). Plusieurs variantes génétiques du gène *ABCB1* influencent l'expression de la PGP chez l'homme. Les polymorphismes génétiques les plus étudiés du gène *ABCB1* sont *3435 C>T* et *2677G>T*. Les fréquences alléliques de ces marqueurs génétiques changent considérablement d'un groupe ethnique à l'autre. La fréquence de l'allèle *2677T* se situe typiquement dans une fourchette de 0–10% chez les africains, 39–46% chez les caucasiens et 36–44% chez les asiatiques [42], alors que celle de l'allèle *3435T* se situe typiquement dans une fourchette de 16–27% chez les africains, 48–57% chez les caucasiens et 41–66% chez les asiatiques [43]. Bien que synonyme (à savoir n'aboutissant pas à un changement d'acide aminé de la PGP), la variante *3435 C>T* influence l'expression de l'ARN messager en influençant sa stabilité [44] ainsi que la spécificité de la PGP vis-à-vis de ses substrats [45]. La variante *2677 G>T* est fonctionnelle et aboutit à un changement d'acide aminé (Ala893Ser) dans la PGP. Les polymorphismes *3435 C>T* et *2677 G>T* sont en déséquilibre de liaison (i.e. très fortement corrélés). Le génotype *3435TT* est associé à une réduction significative de l'expression de la PGP dans divers types de cellules, y compris les cellules tubulaires proximales rénales [46–49]. La PGP est une protéine d'efflux transmembranaire bien connue pour son rôle dans le transport de divers médicaments et autres xénobiotiques, en particulier la chimiothérapie (résistance multiple aux anticancéreux). La PGP est exprimée non seulement dans le foie et l'intestin, mais aussi dans le rein, où elle est localisée au niveau des cellules endothéliales [50], à la surface apicale des cellules épithéliales des tubules proximaux

[51], dans le mésangium, les anses de Henle et les tubes collecteurs [52]. La PGP est aussi exprimée dans le cortex surrénalien [53].

### Les substrats endogènes de la PGP

Plusieurs éléments parlent en faveur d'un rôle de la PGP dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Des données animales [54] et des données *in vitro* [55, 56] suggèrent que la PGP est impliquée dans le transport de l'aldostérone, y compris dans le cortex surrénalien humain [55]. Chez la souris, la PGP transporterait l'aldostérone à l'extérieur du cerveau [54] et jouerait un rôle important dans la régulation de l'aldostérone plasmatique [57]. Ces données pourraient fournir un lien avec l'hypertension artérielle étant donné que l'injection intracérébrale d'aldostérone chez des rats Dahl sensibles au sel augmente leur tension artérielle [58]. Chez les rats Wistar, l'augmentation tensionnelle induite par une injection intracérébrale de sodium est bloquée par une injection intracérébrale de spironolactone [59]. Ces données animales suggèrent que la PGP pourrait jouer un rôle dans l'hypertension artérielle sensible au sel d'origine centrale. La sécrétion d'aldostérone stimulée par l'angiotensine II est inhibée par des modulateurs de la PGP *in vitro* [56]. De plus, l'atténuation de l'augmentation de tension artérielle en réponse à une perfusion d'angiotensine II chez les souris MRP1<sup>-/-</sup> suggère que la PGP est essentielle pour la réponse hypertensive à l'angiotensine II [60]. Chez l'homme, le polymorphisme 3435 C>T *ABCB1* est associé au taux d'aldostérone plasmatique en réponse à l'angiotensine II et à l'excrétion urinaire de sodium en réponse à différents niveaux de consommation en sel [61]. Des études chez le rat [62] et chez l'homme [63] suggèrent que la cyclosporine A (CsA), un inhibiteur de la PGP, influence le système rénine-angiotensine-aldostérone. Si l'on considère le rôle clé de l'aldostérone dans le contrôle de la tension artérielle, il est logique de formuler l'hypothèse selon laquelle les variantes génétiques du gène *ABCB1* influencent la tension artérielle. Néanmoins, aucune étude à ce jour n'a montré que le gène *ABCB1*, à lui seul, est associé à la tension artérielle chez l'homme. Comme la PGP est aussi exprimée dans les cellules endothéliales du cœur, les différences d'expression de la PGP liées aux polymorphismes génétiques d'*ABCB1* pourraient aussi être associées à des différences d'effet de l'aldostérone sur le remodelage cardiaque et la dysfonction endothéliale [61]. Le lien potentiel entre le gène *ABCB1* et le système rénine-angiotensine-

aldostérone a été très peu exploré jusqu'à présent et beaucoup reste à faire pour comprendre comment la PGP peut interagir avec ce système.

### Les substrats exogènes de la PGP

De nombreux médicaments antihypertenseurs sont des substrats de la PGP [64]. Parmi eux se trouvent des médicaments comme le losartan, le vérapamil et le diltiazem. Il est particulièrement intéressant de constater que la spironolactone est aussi un substrat de la PGP [64]. Ainsi, la PGP pourrait influencer le système rénine-angiotensine-aldostérone en agissant à la fois sur des substrats endogènes et sur des médicaments qui influencent ce système. Il est plausible que ces deux actions influencent la tension artérielle. Des données *in vitro* et *in vivo* [50, 65, 66] suggèrent que la PGP joue un rôle dans la néphrotoxicité post-transplantation de la CsA, probablement en influençant l'absorption de la CsA. Comme la néphrotoxicité post-transplantation est typiquement associée à une hypertension, cela fournit un argument supplémentaire reliant la PGP à l'hypertension artérielle chez l'homme.

### Le gène *CYP3A5*

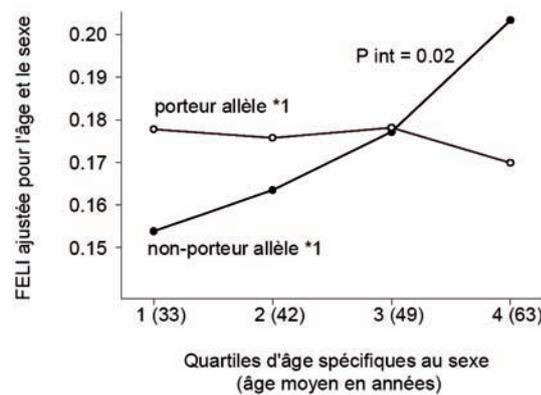
Les membres de la sous-famille 3A du cytochrome P450 humain (principalement *CYP3A4* et *CYP3A5*) jouent un rôle clé dans le métabolisme des médicaments [67]. L'expression du *CYP3A5* varie fortement d'un individu à l'autre, que ce soit à l'intérieur ou à l'extérieur du foie. Ces différences inter-individuelles sont en grande partie sous contrôle génétique. Le gène *CYP3A5* est localisé sur le chromosome 7q22.1, à proximité des gènes *CYP3A4*, *CYP3A43* et *CYP3A7*. L'allèle *CYP3A5\*1*, qui est la référence, est le seul à être complètement exprimé. Le polymorphisme 6986 A>G, situé dans l'intron 3 du gène *ABCB1*, aboutit à un défaut d'épissage chez les sujets porteurs de l'allèle 6986G et est dénommé allèle *CYP3A5\*3*. [68] Les polymorphismes 14690 G>A et 27131-32insT donnent les allèles *CYP3A5\*6* (défaut d'épissage) et *CYP3A5\*7* (mutation décalante), respectivement, qui ne sont pas exprimés. D'autres allèles ont été décrits, mais ils sont rares. Ainsi, les génotypes qui aboutissent à une expression de la protéine *CYP3A5* sont soit des homozygotes soit des hétérozygotes pour l'allèle *CYP3A5\*1*. *CYP3A5* est exprimée dans les intestins, les poumons, le foie et les reins, où elle représente l'isoforme la plus fréquente de la

sous-famille *CYP3A* [69, 70]. La fréquence de l'allèle *CYP3A5\*1* varie fortement d'un groupe ethnique à l'autre, par exemple de 45% chez les africains, à 8–15% chez les caucasiens et 23–40% chez les asiatiques [71].

### Les substrats endogènes de *CYP3A5*

Des données animales suggèrent que le gène *CYP3A5* pourrait influencer la tension artérielle en augmentant la réabsorption tubulaire rénale de sodium en réponse à des taux élevés de  $6\beta$ -hydrocortisol [72, 73]. Certains ont formulé l'hypothèse que les porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* ont une réabsorption tubulaire rénale de sodium augmentée [69, 74]. Des études récentes ont trouvé une association entre le gène *CYP3A5* et la tension artérielle et/ou l'hypertension chez l'homme [40, 69, 74–78], mais les résultats étaient peu reproductibles d'une étude à l'autre dans la mesure où l'allèle *CYP3A5\*1* n'était pas associé à la tension artérielle [74, 77, 79], était associé à une tension artérielle plus élevée [69, 74, 77, 78] ou plus basse [74, 76], en fonction des études. Nous pensons qu'une bonne partie de ces différences peut s'expliquer par les observations suivantes: (1.) l'effet modificateur de l'âge n'a que rarement été pris en compte, (2.) il existe des différences inter-ethniques importantes de fréquence allélique et de sensibilité au sel, (3.) le facteur confondant de la consommation en sel n'a souvent pas pu être pris en compte, (4.) l'in-

teraction avec le gène *ABCB1* n'a pas été considérée. Aux Seychelles, nous avons trouvé une association entre le gène *CYP3A5* et la tension artérielle ambulatoire, qui confirme les résultats des études précédentes [69, 74]. Les porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* avaient une plus grande augmentation de tension artérielle systolique et diastolique liée à l'âge (0,55 et 0,23 mm Hg / année, respectivement) que les non-porteurs (0,21 et 0,04 mm Hg / année,  $p$  pour l'interaction avec l'âge <0,05) [40]. Pour les données de tension artérielle ambulatoire de nuit, l'effet de *CYP3A5\*1* sur la tension artérielle était modifié par l'excrétion urinaire de sodium mais pas par l'âge. La réabsorption proximale de sodium, estimée à l'aide de la clairance du lithium endogène, diminuait avec l'âge chez les non-porteurs, mais pas chez les porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* ( $p$  pour l'interaction avec l'âge = 0,02) (fig. 1). Les observations semblables, à savoir une interaction avec l'âge, faites pour la tension artérielle et pour la réabsorption tubulaire rénale de sodium renforcent notre confiance dans le fait que ces associations sont bien réelles. Ces résultats montrent, pour la première fois à notre connaissance, que le gène *CYP3A5* est associé à la réabsorption tubulaire proximale de sodium chez l'homme [40]. Ceci souligne le rôle clé du rein dans le contrôle de la tension artérielle. Nos résultats (à savoir une tension artérielle plus élevée chez les personnes âgées et chez les personnes avec une excrétion urinaire de sodium plus élevée) suggèrent fortement que l'allèle *CYP3A5\*1* est associé à la sensibilité au sel, ce qui confirme les résultats obtenus par Ho et al. [74] et s'accorde bien avec l'association de *CYP3A5\*1* avec l'hypertension artérielle chez les personnes âgées [78]. Les résultats obtenus chez l'homme concordent remarquablement bien avec ceux obtenus chez l'animal: (1.) l'expression de *CYP3A5* augmente avec l'âge dans le rein, alors qu'elle diminue avec l'âge dans le foie [80]; (2.) l'activité *CYP3A5* est positivement corrélée avec la tension artérielle [72]. En outre, nous avons trouvé que la réponse tensionnelle à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) était réduite chez les porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* [41]. Cela pourrait s'expliquer par un effet de rétention sodée, dont on sait qu'il diminue l'effet antihypertenseur des IECA. Il est maintenant clair que les polymorphismes du gène *CYP3A5* sont associés à la tension artérielle chez l'homme, avec une tendance des porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* à être plus sensibles au sel que les non-porteurs.



**Figure 1**  
Effet de l'âge sur l'association entre l'allèle *CYP3A5\*1* et la réabsorption proximale tubulaire rénale de sodium. Graphique de la fraction d'excrétion du lithium (FELI) par quartiles, formés séparément chez les hommes et chez les femmes puis regroupés, chez les porteurs et les non-porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1*. Les points représentent les niveaux de FELI ajustés à l'aide d'un modèle de régression linéaire multiple incluant comme prédicteurs la fraction d'excrétion du sodium (FENA), l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel, le mode de sélection des sujets et tenant compte des corrélations familiales. La valeur de  $p$  est pour l'interaction entre *CYP3A5\*1* et âge.

### Les substrats exogènes de *CYP3A5*

De nombreux médicaments antihypertenseurs font parti des substrats du *CYP3A5* [64]. Parmi eux, on peut citer l'énalapril, l'amlodipine et le losartan. Il est intéressant de noter que la PGP partage de nombreux substrats en commun avec le *CYP3A5*. Les génotypes *CYP3A5* ont été associés à la réponse au vérapamil chez les sujets sains [81], à la réponse tensionnelle au vérapamil chez les noirs et les hispaniques (mais pas chez les blancs) [77] et à la réponse tensionnelle au lisinopril chez des noirs africains [41].

### Les gènes *CYP3A5* et *ABCB1* interagissent pour leur effet sur la tension artérielle

Nous avons trouvé que les gènes *CYP3A5* et *ABCB1* interagissaient l'un avec l'autre sur la

tension artérielle et que leur effet sur la tension artérielle était modifié par la consommation de sel [41]. Cette interaction gène-gène-environnement illustre bien la complexité des relations entre les gènes, les facteurs environnementaux et la tension artérielle dans le domaine de la génétique de l'hypertension. Parmi les sujets avec excrétion urinaire de sodium élevée, l'allèle *CYP3A5\*1* était associé à une tension artérielle plus élevée chez les sujets ne portant pas l'allèle *3435T*, et l'allèle *3435T* était associé à une tension artérielle plus élevée chez les sujets ne portant pas l'allèle *CYP3A5\*1*, alors que les sujets portant les 2 allèles avaient une tension artérielle plus basse que ceux portant l'un ou l'autre allele (fig. 2) [41]. Ces résultats suggèrent que les allèles *ABCB1 3435T* et *CYP3A5\*1* ont un effet antagoniste sur la tension artérielle en particulier dans des conditions de consommation de sel élevée.

Nos données suggèrent aussi que le rôle du gène *ABCB1* dans le contrôle de la tension artérielle pourrait être lié à l'interaction entre le système rénine-angiotensine-aldostérone et le sodium. Aux Seychelles, les allèles *ABCB1 3435T* et *2677T* étaient associés avec une activité de rénine plasmatique et une aldostérone plasmatique élevées [41]. L'allèle *CYP3A5\*1* semblait modifier ces associations car les allèles *ABCB1 3435T* et *2677T* étaient associés avec l'aldostérone seulement chez les porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* et avec l'activité de rénine plasmatique seulement chez les non-porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* [41]. Le fait que les allèles *ABCB1 3435T* et *2677T* étaient associés avec une augmentation de la réabsorption tubulaire distale de sodium en parallèle avec l'augmentation de l'aldostérone plasmatique suggère fortement que ce gène pourrait influencer la tension artérielle par l'intermédiaire d'une rétention sodée générée par l'aldostérone. Nous avons aussi trouvé que les allèles *CYP3A5\*1* et *ABCB1 3435T* interagissaient sur la réponse tensionnelle au lisinopril mais pas à l'hydrochlorothiazide [41]. Comme le lisinopril n'est ni métabolisé par le *CYP3A5*, ni transporté par la PGP, ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* influencent l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Plusieurs sources indépendantes d'information suggèrent que la PGP et le *CYP3A5* interagissent l'un avec l'autre. Premièrement, la PGP et le *CYP3A5* partagent de nombreux substrats communs [82]. Deuxièmement, les activités de la PGP et du *CYP3A5* sont régulées par les mêmes récepteurs nucléaires, à savoir

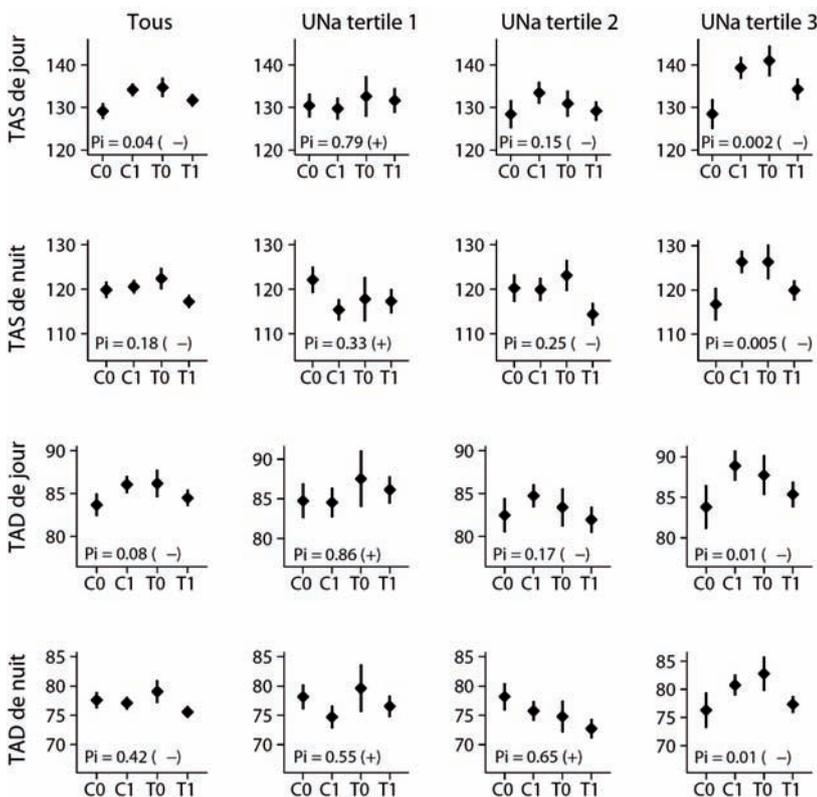


Figure 2

Interaction entre les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* et l'excrétion urinaire de sodium sur la tension artérielle ambulatoire (figure traduite de [41]).

TAS = tension artérielle systolique; TAD = tension artérielle diastolique. Valeurs de tension artérielle ambulatoire ajustées pour l'âge et le sexe par groupes génétiques définis par les allèles *ABCB1 3435T* et *CYP3A5\*1* et par tertiles d'excrétion urinaire de sodium de 24 h.

C0: ne portent pas les allèles *3435T* et *CYP3A5\*1* (n = 58); T0: portent l'allèle *3435T* mais pas l'allèle *CYP3A5\*1* (n = 56); C1: portent l'allèle *CYP3A5\*1* mais pas l'allèle *3435T* (n = 129); T1: portent les allèles *3435T* et *CYP3A5\*1* (n = 130).

Una = excrétion urinaire de sodium. Afin de comparer les mêmes individus à travers les lignes, nous avons utilisés les tertiles d'excrétion urinaire de sodium de nuit. Le signe entre parenthèses donne la direction de l'effet de l'interaction lorsque les deux allèles *3435T* et *CYP3A5\*1* sont présents.

le «constitutive androstane receptor» (CAR) et le récepteur pregnane X (PXR) [83–85]. Troisièmement, les génotypes *ABCB1* pourraient influencer l'expression basale du *CYP3A4* dans le foie et l'intestin en limitant la concentration intracellulaire d'un régulateur endogène [86]. Il est possible que les génotypes *ABCB1* puissent aussi influencer l'expression du *CYP3A5* au niveau rénal chez les porteurs de l'allèle *CYP3A5\*1* par un mécanisme semblable, mais ceci reste à démontrer. Il existe donc un niveau d'évidence élevé pour soutenir l'hypothèse que l'interaction statistique que nous avons observée entre les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* sur la tension artérielle reflète une vraie interaction biologique.

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer le rôle des gènes *ABCB1* et *CYP3A5* sur la tension artérielle chez l'homme. Par exemple, l'ouabaine, qui est capable d'induire une hypertension [87], stimule l'expression du gène *ABCB1* [88]. La digoxine, une substance semblable à l'ouabaine, est un substrat de la PGP [89]. On peut donc imaginer que le gène *ABCB1* influence la tension artérielle via le transport de substances endogènes de type ouabaine. Des données animales récentes [60] suggèrent en outre qu'*ABCB1* pourrait influencer la tension artérielle en modifiant le niveau de thiols intracellulaires et la production d'oxyde nitrique.

## Conclusions

Des données récentes suggèrent que les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* sont impliqués dans le contrôle de la tension artérielle chez l'homme. Des polymorphismes des gènes *CYP3A5* et *ABCB1* jouent un rôle clé en pharmacogénétique, notamment dans le métabolisme et le transport de nombreux médicaments. Bien que les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* soient connus pour interagir l'un avec l'autre dans le métabolisme et le transport de nombreux médicaments, on sait peu de choses sur leurs rôles dans les processus physiologiques endogènes chez l'homme. Si les gènes *ABCB1* et *CYP3A5* influencent la tension artérielle par leur action sur des substrats endogènes, comme l'aldostérone, cela pourrait avoir des conséquences importantes pour le traitement des sujets hypertendus ainsi que dans le domaine de la pharmacogénétique. Ces gènes semblent influencer la tension artérielle par l'intermédiaire du système rénine-angiotensin-aldostérone via la réabsorption tubulaire rénale de sodium. Ces résultats soulignent l'im-

portance de tenir compte des interactions gène-gène et le rôle clé de la consommation de sel comme modificateur d'effet en génétique de l'hypertension. Si ces résultats sont confirmés dans d'autres environnements et par d'autres équipes, cela ouvre la voie vers un nouveau mécanisme de contrôle de la tension artérielle chez l'homme.

## References

- 1 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747–57.
- 2 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363–9.
- 3 Firmann M, Mayor V, Marques-Vidal PM, Bochud M, Pecoud A, Paccaud F, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008;8:6.
- 4 Brown MJ. Hypertension and ethnic group. *BMJ*. 2006;332:833–6.
- 5 Bovet P, Shamlaye C, Gabriel A, Riesen W, Paccaud F. Prevalence of cardiovascular risk factors in a middle-income country and estimated cost of a treatment strategy. *BMC Public Health*. 2006;6:9.
- 6 Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970 [classical article] [see comments]. *JAMA*. 1996;276:1269–78.
- 7 van der Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1–8.
- 8 Flack JM, Neaton J, Grimm RJ, Shih J, Cutler J, Ensrud K, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation*. 1995;92:2437–45.
- 9 Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557–62.
- 10 Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996;334:13–8.
- 11 Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension*. 2003;41:1341–5.
- 12 Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med*. 1998;158:2007–14.
- 13 Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007;298:874–9.
- 14 Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007;116:1488–96.
- 15 Rotimi CN, Cooper RS, Cao G, Ogunbiyi O, Ladipo M, Owoaje E, et al. Maximum-likelihood generalized heritability estimate for blood pressure in Nigerian family. *Hypertension*. 1999;33:874–8.
- 16 Abney C, McPecks MS, Ober C. Broad and narrow heritabilities of quantitative traits in a founder population. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1302–7.

- 17 Harrap SB, Stebbing M, Hopper JL, Hoang HN, Giles GG. Familial patterns of covariation for cardiovascular risk factors in adults. The Victorian Family Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152:704–15.
- 18 Kotchen TA, Kotchen JM, Grim CE, George V, Kaldunski ML, Cowley AWJ, et al. Genetic determinants of hypertension. Identification of candidate phenotypes. *Hypertension.* 2000;36:7–13.
- 19 Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2000;36:477–83.
- 20 Adeyemo AA, Omatode OO, Rotimi CN, Luke AH, Tayo BO, Cooper RS. Heritability of blood pressure in Nigerian families. *J Hypertens.* 2002;20:859–63.
- 21 Gu C, Borecki IB, Gagnon J, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, et al. Familial resemblance for resting blood pressure with particular reference to racial differences: preliminary analyses from the HERITAGE Family Study. *Hum Biol.* 1998;70:77–90.
- 22 Bochud M, Bovet P, Elston RC, Paccaud F, Falconnet C, Shamlaye C, et al. High heritability of ambulatory blood pressure in families of East African descent. *Hypertension.* 2005;45:445–50.
- 23 Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* *Lancet.* 2000;356:1955–64.
- 24 Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet.* 1999;353:2008–13.
- 25 Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation.* 2000;101:329–35.
- 26 Harrap SB. Where are all the blood-pressure genes? *Lancet.* 2003;361:2149–51.
- 27 Moore JH, Williams SM. New strategies for identifying gene-gene interactions in hypertension. *Ann Med.* 2002;34:88–95.
- 28 Monti J, Plehm R, Schulz H, Ganten D, Kreutz R, Hubner N. Interaction between blood pressure quantitative trait loci in rats in which trait variation at chromosome 1 is conditional upon a specific allele at chromosome 10. *Hum Mol Genet.* 2003;12:435–9.
- 29 Sugiyama F, Churchill GA, Higgins DC, Johns C, Makaritis KP, Gavras H, et al. Concordance of murine quantitative trait loci for salt-induced hypertension with rat and human loci. *Genomics.* 2001;71:70–7.
- 30 Dutil J, Eliopoulos V, Tremblay J, Hamet P, Charron S, Deng AY. Multiple Quantitative Trait Loci for Blood Pressure Interacting Epistatically and Additively on Dahl Rat Chromosome 2. *Hypertension.* 2005;45:557–64.
- 31 Palijan A, Lambert R, Dutil J, Sivo Z, Deng AY. Comprehensive Congenic Coverage Revealing Multiple Blood Pressure Quantitative Trait Loci on Dahl Rat Chromosome 10. *Hypertension.* 2003;42:515–22.
- 32 Kardia SL. Context-dependent genetic effects in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:32–8.
- 33 De Wardener HE, McGregor GA. The natriuretic hormone and essential hypertension. *Lancet.* 1982;1:1450–4.
- 34 Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. [Review] [33 refs]. *Science.* 1996;272:676–80.
- 35 Meneton P. Comparative roles of the renal apical sodium transport systems in blood pressure control. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:S135–9.
- 36 Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders. *Hypertension.* 2005;45:331–40.
- 37 Tikhonoff V, Kuznetsova T, Stolarz K, Bianchi G, Casiglia E, Kawecka-Jaszcz K, et al. beta-Adducin polymorphisms, blood pressure, and sodium excretion in three European populations. *Am J Hypertens.* 2003;16:840–6.
- 38 Hunt SC, Cook NRC, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, et al. Angiotensinogen Genotype, Sodium Reduction, Weight Loss, and Prevention of Hypertension Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Hypertension.* 1998;32:393–401.
- 39 Hunt SC, Geleijnse JM, Wu LL, Witteman JC, Williams RR, Grobbee DE. Enhanced Blood Pressure Response to Mild Sodium Reduction in Subjects With the 235T Variant of the Angiotensinogen Gene. *Am J Hypertens.* 1999;12:460–6.
- 40 Bochud M, Eap CB, Elston RC, Bovet P, Maillard M, Schild L, et al. Association of *CYP3A5* genotypes with blood pressure and renal function in African families. *J Hypertens.* 2006;24:923–9.
- 41 Eap CB, Bochud M, Elston RC, Bovet P, Maillard M, Nussberger J, et al. The *CYP3A5* and *ABCB1* genes encoding drug- and hormone-metabolizing and transporting proteins influence blood pressure and response to treatment, and their effect is modified by salt. *Hypertension.* 2007;49:1007–14.
- 42 Kurzawski M, Pawlik A, Gornik W, Drozdziak M. Frequency of common *MDR1* gene variants in a Polish population. *Pharmacol Rep.* 2006;58:35–40.
- 43 Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, et al. *MDR1* pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics.* 2001;11:217–21.
- 44 Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadee W. Multidrug resistance polypeptide 1 (*MDR1*, *ABCB1*) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:693–704.
- 45 Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A «silent» polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity. *Science.* 2007;315:525–8.
- 46 Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, et al. Association of the P-Glycoprotein Transporter *MDR1*C3435T Polymorphism with the Susceptibility to Renal Epithelial Tumors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1847–54.
- 47 Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2000;97:3473–8.
- 48 Owen A, Chandler B, Bray PG, Ward SA, Hart CA, Back DJ, et al. Functional Correlation of P-Glycoprotein Expression and Genotype with Expression of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Coreceptor CXCR4. *J Virol.* 2004;78:12022–9.
- 49 Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002;359:30–6.
- 50 Hauser IA, Koziolok M, Hopfer U, Thevenod F. Therapeutic concentrations of cyclosporine A, but not FK506, increase P-glycoprotein expression in endothelial and renal tubule cells. *Kidney Int.* 1998;54:1139–49.
- 51 Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 1987;84:7735–8.
- 52 Ernest S, Rajaraman S, Megyesi J, Bello-Reuss EN. Expression of *MDR1* (multidrug resistance) gene and its protein in normal human kidney. *Nephron.* 1997;77:284–9.
- 53 Sugawara I, Hamada H, Nakahama M, Okamoto S, Tsuruo T, Mori S. Further characterization of the human adrenal-derived P-glycoprotein recognized by monoclonal antibody MRK 16 reacting with only human P-glycoprotein. *Jpn J Cancer Res.* 1989;80:1199–205.

- 54 Uhr M, Holsboer F, Muller MB. Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both *mdr1a* and *mdr1b* P-glycoproteins. *J Neuroendocrinol.* 2002;14:753–9.
- 55 Ueda K, Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Saeki T, Kioka N, et al. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem.* 1992;267:24248–52.
- 56 Bello-Reuss E, Ernest S, Holland OB, Hellmich MR. Role of multidrug resistance P-glycoprotein in the secretion of aldosterone by human adrenal NCI-H295 cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278:C1256–65.
- 57 Parker RB, Yates CR, Laizure SC, Weber KT. P-glycoprotein modulates aldosterone plasma disposition and tissue uptake. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47:55–9.
- 58 Huang BS, Wang H, Leenen FHH. Chronic central infusion of aldosterone leads to sympathetic hyperreactivity and hypertension in Dahl S but not Dahl R rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H517–24.
- 59 Huang BS, Cheung WJ, Wang H, Tan J, White RA, Leenen FH. Activation of brain renin-angiotensin-aldosterone system by central sodium in Wistar rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H1109–17.
- 60 Widder JD, Guzik TJ, Mueller CF, Clempus RE, Schmidt HH, Dikalov SI, et al. Role of the multidrug resistance protein-1 in hypertension and vascular dysfunction caused by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:762–8.
- 61 Zolk O, Jacobi J, Pahl A, Fromm MF, Schmieder RE. MDR1 genotype-dependent regulation of the aldosterone system in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17:137–44.
- 62 Stern N, Lustig S, Petrasek D, Jensen G, Eggena P, Lee DB, et al. Cyclosporin A-induced hyperreninemic hypoaldosteronism. A model of adrenal resistance to angiotensin II. *Hypertension.* 1987;9:III31–5.
- 63 Adu D, Turney J, Michael J, McMaster P. Hyperkalaemia in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Lancet.* 1983;2:370–2.
- 64 Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Clin Chim Acta.* 2007;381:26–31.
- 65 Del Moral RG, Olmo A, Osuna A, Aguilar M, Carvia R, Becerra P et al. Role of P-glycoprotein in chronic cyclosporine nephrotoxicity and its relationship to intrarenal angiotensin II deposits. *Transplant Proc.* 1998;30:2014–6.
- 66 Koziolok MJ, Riess R, Geiger H, Thevenod F, Hauser IA. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein in kidney allografts from cyclosporine A-treated patients. *Kidney Int.* 2001;60:156–66.
- 67 Liu YT, Hao HP, Liu CX, Wang GJ, Xie HG. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 2007;39:699–721.
- 68 Daly AK. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:13–31.
- 69 Givens RC, Lin YS, Dowling AL, Thummel KE, Lamba JK, Schuetz EG, et al. CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults. *J Appl Physiol.* 2003;95:1297–300.
- 70 Schuetz EG, Schuetz JD, Grogan WM, Naray-Fejes-Toth A, Fejes-Toth G, Raucy J, et al. Expression of cytochrome P450 3A in amphibian, rat, and human kidney. *Arch Biochem Biophys.* 1992;294:206–14.
- 71 Chowbay B, Zhou S, Lee EJ. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: experience in Singapore. *Drug Metab Rev.* 2005;37:327–8.
- 72 Ghosh SS, Basu AK, Ghosh S, Hagley R, Kramer L, Schuetz J, et al. Renal and hepatic family 3A cytochromes P450 (CYP3A) in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:49–54.
- 73 Watlington CO, Kramer LB, Schuetz EG, Zilai J, Grogan WM, Guzelian P, et al. Corticosterone 6 beta-hydroxylation correlates with blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1992;262:F927–31.
- 74 Ho H, Pinto A, Hall SD, Flockhart DA, Li L, Skaar TC, et al. Association between the CYP3A5 genotype and blood pressure. *Hypertension.* 2005;45:1–5.
- 75 Fromm MF, Schmidt BM, Pahl A, Jacobi J, Schmieder RE. CYP3A5 genotype is associated with elevated blood pressure. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:737–41.
- 76 Kreutz R, Zuurman M, Kain S, Bolbrinker J, de Jong PE, Navis G. The role of the cytochrome P450 3A5 enzyme for blood pressure regulation in the general Caucasian population. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:831–7.
- 77 Langae TY, Gong Y, Yarandi HN, Katz DA, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ, et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:386–91.
- 78 Kivisto KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkala K, Tilvis R, Fromm MF, et al. CYP3A5 Genotype is Associated with Diagnosis of Hypertension in Elderly Patients: Data from the DEBATE Study. *Am J Pharmacogenomics.* 2005;5:191–5.
- 79 Lieb W, Bolbrinker J, Doring A, Hense HW, Erdmann J, Schunkert H, et al. No association of the CYP3A5\*1 allele with blood pressure and left ventricular mass and geometry: the KORA/MONICA Augsburg echocardiographic sub-study. *Clin Sci (Lond).* 2006;111:365–72.
- 80 Warrington JS, Greenblatt DJ, von Moltke LL. Age-related differences in CYP3A expression and activity in the rat liver, intestine, and kidney. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309:720–9.
- 81 Jin Y, Wang YH, Miao J, Li L, Kovacs RJ, Marunde R, et al. Cytochrome P450 3A5 genotype is associated with verapamil response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:579–85.
- 82 Schuetz EG, Beck WT, Schuetz JD. Modulators and substrates of P-glycoprotein and cytochrome P4503A coordinately up-regulate these proteins in human colon carcinoma cells. *Mol Pharmacol.* 1996;49:311–8.
- 83 Burk O, Arnold KA, Geick A, Tegude H, Eichelbaum M. A role for constitutive androstane receptor in the regulation of human intestinal MDR1 expression. *Biol Chem.* 2005;386:503–13.
- 84 Burk O, Koch I, Raucy J, Hustert E, Eichelbaum M, Brockmoller J, et al. The Induction of Cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) in the Human Liver and Intestine Is Mediated by the Xenobiotic Sensors Pregnane X Receptor (PXR) and Constitutively Activated Receptor (CAR). *J Biol Chem.* 2004;279:38379–85.
- 85 Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nuclear Receptor Response Elements Mediate Induction of Intestinal MDR1 by Rifampin. *J Biol Chem.* 2001;276:14581–7.
- 86 Lamba J, Strom S, Venkataramanan R, Thummel KE, Lin YS, Liu W, et al. MDR1 genotype is associated with hepatic cytochrome P450 3A4 basal and induction phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:325–38.
- 87 Hamlyn JM, Hamilton BP, Manunta P. Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. *J Hypertens.* 1996;14:151–67.
- 88 Brouillard F, Tondelier D, Edelman A, Baudouin-Legros M. Drug resistance induced by ouabain via the stimulation of MDR1 gene expression in human carcinomatous pulmonary cells. *Cancer Research.* 2001;61:1693–8.
- 89 Rautio J, Humphreys JE, Webster LO, Balakrishnan A, Keogh JP, Kunta JR, et al. In vitro p-glycoprotein inhibition assays for assessment of clinical drug interaction potential of new drug candidates: a recommendation for probe substrates. *Drug Metab Dispos.* 2006;34:786–92.