



# Traitement de l'hypertension artérielle et interactions médicamenteuses

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 2099-104

**F. Girardin**  
**A. Pechère-Bertschi**

Dr François Girardin  
Policlinique de médecine et Service de pharmacologie et toxicologie cliniques  
Dr Antoinette Pechère-Bertschi  
Policlinique de médecine et Service d'endocrinologie  
HUG, 1211 Genève 14  
francois.girardin@hcuge.ch  
antoinette.pechere@hcuge.ch

## Antihypertensive therapy and drug-drug interactions

Adverse drug reactions (ADR) have increasing clinical implications and are a permanent challenge for general practitioners. Data suggest that ADR cause 3 to 18% of all hospital admissions with potentially serious consequences. Polypharmacy, female sex, multiple pathologies with age-related changes are predisposing factors.

Antihypertensive drugs with a low bioavailability, a high protein binding capacity and specific elimination pathways are particularly prone to pharmacokinetic interactions.

ACE-inhibitors, atenolol, moxonidine and diuretics have few pharmacokinetic interactions. Calcium channel blockers and beta-blockers are associated with an increased risk of pharmacokinetic drug-drug interactions. Diltiazem and verapamil are particularly prone to interactions, as they strongly inhibit the elimination of drugs undergoing the CYP3A4 and P-glycoprotein pathways.

Les effets indésirables médicamenteux constituent un problème de santé publique d'une ampleur comparable aux accidents de la circulation. La constellation de plusieurs facteurs prédisposants (polymédication, sexe féminin, morbidités liées à l'âge) rendent l'évaluation clinique du traitement médicamenteux particulièrement complexe.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'aténolol, le moxonidine et les diurétiques sont des antihypertenseurs avec peu d'interactions pharmacocinétiques. Les bêta-bloquants, les anti-calciques et certains sartans sont associés à un risque d'interactions pharmacocinétiques plus élevé. Le diltiazem et le vérapamil inhibent fortement l'élimination d'autres médicaments et entraînent un risque d'interactions élevé. Ces données ne prohibent pas l'utilisation de ces molécules, mais doivent être connues.

## PRÉVALENCE ET MÉCANISMES DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses représentent un déficit permanent pour le clinicien. Compte tenu de l'augmentation du nombre de comorbidités liées à l'âge et des médicaments prescrits simultanément, l'importance des effets indésirables secondaires aux interactions médicamenteuses est en constante augmentation.

Plus de 300 000 interactions médicamenteuses sont documentées, parmi lesquelles environ 1500 sont considérées comme étant cliniquement significatives. Dans les pays industrialisés, il est estimé que 60% de la population de plus de 65 ans reçoit entre un et trois médicaments, et 15% plus de quatre médicaments. Le risque de développer des interactions médicamenteuses est triplé si plus de quatre substances sont prescrites simultanément.<sup>1</sup> Entre 3 et 18% des admissions hospitalières et entre 0,1 et 3,7% des patients maintenus hospitalisés seraient directement liés aux effets indésirables médicamenteux.<sup>2,3</sup> Les médicaments cardiovasculaires (comprenant les antiagrégants et les anticoagulants) et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont les médicaments les plus fréquemment incriminés.<sup>4,5</sup> Plus d'un tiers des effets médicamenteux indésirables serait imputable à la médication cardiovasculaire et représenterait en Suisse près de 4000 hospitalisations par an. En plus de la polymédication liée aux comorbidités, le sexe féminin constitue également un facteur de risque, dont les raisons ne sont pas clairement identifiées : il pourrait s'agir entre autres d'une utilisation personnelle accrue de moyens thérapeutiques auxiliaires et d'une activité enzymatique des systèmes d'élimination plus faible que chez les hommes. Parallèlement à l'observance des contre-indications, la connaissance des interactions médicamenteuses potentielles constitue un élément fondamental pour éviter et prévenir les effets indésirables. A ce titre, il est important de distinguer les interactions pharmacodynamiques des interactions pharmacocinétiques, et de connaître les voies d'élimination des antihypertenseurs, en intégrant les paramètres pharmacocinétiques comme la biodisponibilité, la liaison aux protéines plasmatiques,



la demi-vie d'élimination et l'index thérapeutique. Compte tenu de leur prévalence élevée et de leur prévisibilité, nous discuterons essentiellement des interactions pharmacocinétiques et de leurs mécanismes d'interférence. D'autres types d'interactions médicamenteuses se produisent par des processus totalement différents. Au niveau galénique, signalons les réactions physico-chimiques dans le liquide de perfusion ou le tube digestif. Les interactions pharmacodynamiques relèvent en soi davantage de la physiopathologie comme, par exemple, l'hyperkaliémie sous IEC et spironolactone ou l'insuffisance rénale aiguë sous AINS et IEC.

### Relevance des propriétés pharmacocinétiques selon l'organe cible

Les propriétés pharmacocinétiques du médicament prescrit doivent présenter un profil approprié à l'organe cible. Pour le cas des médicaments antihypertenseurs et cardiotropes, une biodisponibilité orale élevée constitue l'élément pharmacocinétique essentiel, afin d'éviter les fluctuations délétères des taux plasmatiques en cas d'inhibition du métabolisme : une biodisponibilité avoisinant 100% réduit ainsi fortement le risque de surdosage. En revanche, si l'organe cible est l'intestin ou le foie (comme pour le cas des hypolipémiants inhibant la biosynthèse endogène hépatique du cholestérol), la biodisponibilité devrait être la plus faible possible afin de limiter l'exposition des organes périphériques, comme le tissu musculaire strié.

Plusieurs médicaments cardiovasculaires prometteurs n'ont pas été commercialisés ou ont été retirés du marché vu leur risque d'interactions. Le cas du mibéfradil (Posicor®) est éloquent : le retrait retentissant de cet antihypertenseur novateur était dû à son fort potentiel inhibiteur, «freinant» l'élimination de nombreux autres médicaments prescrits conjointement (figure 1).<sup>6,7</sup>

Médicaments	Patients	Pathologies
Faible biodisponibilité avec effet de premier passage important	Polymédication	Insuffisance rénale
Forte liaison aux protéines plasmatiques	Polypathologie	Insuffisance hépatique
Index thérapeutique étroit	Sexe féminin	Insuffisance cardiaque
Substrat d'enzyme ou de transporteur spécifique comme unique voie d'élimination	Age	Troubles cognitifs, moteurs ou visuels

Figure 1. Facteurs prédisposant aux interactions médicamenteuses

### Cytochromes P450 et transporteurs de médicaments dans les interactions cinétiques

Les cytochromes P450 (CYP) constituent un système enzymatique qui, avec les transporteurs d'influx et d'efflux (*drug transporters*), joue un rôle clé dans les interactions pharmacocinétiques, déterminant la biodisponibilité et la demi-vie d'une majorité de médicaments métabolisés par le foie.<sup>8</sup>

Ils sont également présents au niveau pré-systémique dans la muqueuse intestinale et, dans une moindre mesure, dans les organes périphériques comme les poumons, les reins et le système nerveux central.

Les médicaments qui présentent un index thérapeutique étroit (apparition d'effets toxiques lors de petites élévations des taux plasmatiques), une faible biodisponibilité avec un important effet de premier passage et une voie d'élimination unique sont particulièrement à risque d'entraîner des interactions pharmacocinétiques.

Les effets indésirables liés aux interactions pharmacocinétiques sont concentration-dépendants : une nouvelle exposition au médicament administré précédemment est donc possible, ce qui n'est pas le cas lors d'effets indésirables allergiques idiosyncrasiques, imprévisibles et indépendants de la dose administrée.

### Induction

Les modulations de l'activité des systèmes enzymatiques et des transporteurs sont conditionnées par les mécanismes d'induction et d'inhibition. L'induction augmente la synthèse du système enzymatique P450, ce qui accélère la vitesse de métabolisation du médicament. Ainsi, l'induction diminue les concentrations du médicament par augmentation de sa clairance : il en résultera un manque d'efficacité laissant suspecter une mauvaise obéissance thérapeutique ou, au contraire, une bioactivation accrue des pro-médicaments en un métabolite actif (figure 2).

Les réactions de phase I, aussi bien que celles de phase II (par ex. glucuro-conjugaison) sont sujettes à l'induction. Les substances considérées comme inducteurs puissants des cytochromes P450 sont les antiépileptiques de type phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine, ainsi que la dexaméthasone, la rifampicine, les goudrons du tabac et le millepertuis utilisé en phytothérapie comme antidépresseur. Hormis la phénytoïne rarement prescrite comme anti-arythmique, il n'y a pas de médicament cardiovasculaire qui exerce une induction significative sur la métabolisation ou l'élimination d'autres médicaments (figure 2, liste exhaustive des médicaments cardiovasculaires et cytochromes P450).

### Inhibition

L'inhibition relève d'un mécanisme de compétition entre deux médicaments qui partagent un site d'action ou une voie métabolique identique, que ce soit au niveau des systèmes des cytochromes P450 ou des transporteurs médicamenteux. L'affinité du médicament pour une enzyme est associée à un potentiel d'inhibition nommé  $K_i$  (constante inhibitrice) : les médicaments avec une faible affinité pour une enzyme ont un  $K_i$  élevé. Si deux médicaments ont une grande affinité pour une même enzyme ou un même transporteur, une compétition s'ensuivra entre les deux substances administrées simultanément. Celle qui aura la plus grande affinité (le  $K_i$  le plus bas) aura le potentiel d'inhibition le plus grand, au détriment de l'autre médicament. Curieusement, certains médicaments inhibent des enzymes ou des transporteurs sans en être directement tributaires, ce qui rend la connaissance des propriétés pharmacocinétiques et du potentiel d'interactions complexe.



En d'autres termes, un inhibiteur puissant d'une voie métabolique ou d'un transporteur n'est pas forcément éliminé par cette même voie, mais peut en revanche interagir significativement avec d'autres substrats de cette enzyme ou de ce transporteur. Une inhibition du métabolisme diminue la clairance et, par ce fait, augmente l'exposition du médicament par élévation des taux plasmatiques. Le plus souvent, l'inhibition augmente, prolonge l'effet pharmacologique et provoque des effets indésirables dose-dépendants. L'activation des pro-médicaments en un métabolite actif sera au contraire ralentie par l'inhibition.

L'inhibition survient et disparaît rapidement une fois le médicament inhibiteur introduit ou retiré (délai estimé à 4 à 5 demi-vies).

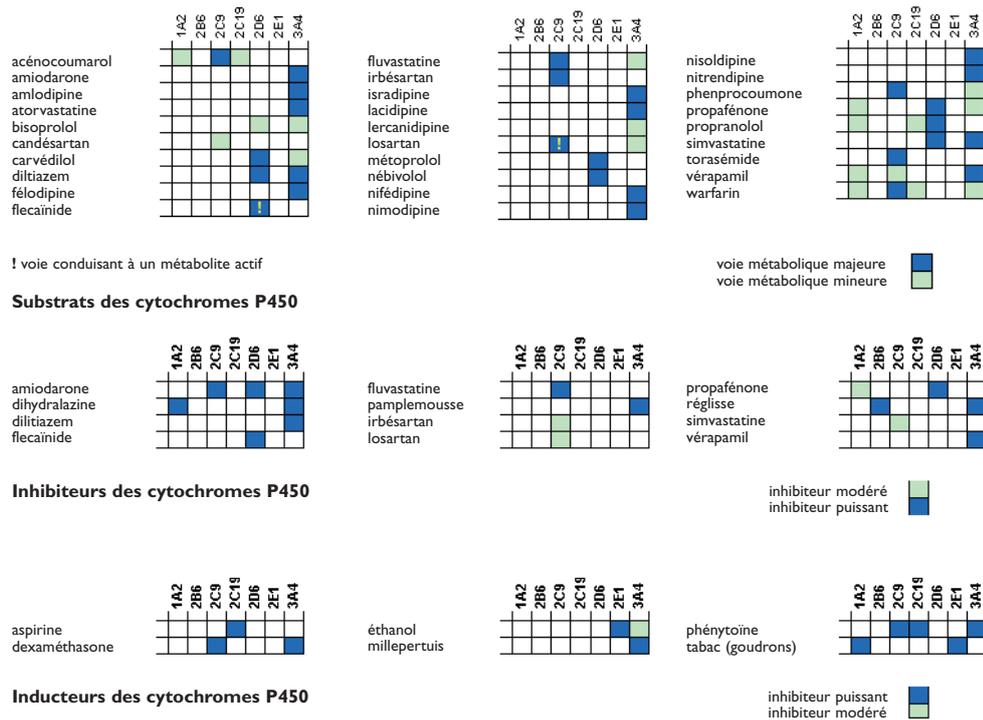
Il existe de nombreux inhibiteurs des cytochromes P450, parmi lesquels les antibiotiques de type macrolide (l'azithromycine exceptée), les antifongiques imidazolés (kétoconazole, itraconazole), les anti-arythmiques, tels que l'amiodarone, le diltiazem ou le vérapamil, les psychotropes de type ISRS (fluoxétine, fluvoxamine), ainsi que les antirétro-

viraux inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, indinavir) et le jus de pamplemousse. Hormis les anticalciques non dihydropyridiques (diltiazem, vérapamil), il n'y a pas d'antihypertenseur qui exerce une inhibition significative.

## PROPRIÉTÉS ET POTENTIEL D'INTERACTIONS DES ANTIHYPERTENSEURS

### Blockeurs des canaux du calcium (anticalciques)

D'un point de vue cinétique et dynamique, il faut distinguer les anticalciques dihydropyridines prescrits essentiellement pour traiter l'hypertension artérielle des anticalciques non dihydropyridines (vérapamil, diltiazem) qui interviennent en plus sur la conduction cardiaque. Contrairement aux dihydropyridines, le vérapamil et le diltiazem sont associés à un potentiel d'interactions élevé. Au plan pharmacodynamique, ils renforcent l'effet chronotrope et inotrope négatif des bêtabloquants. Le diltiazem et le vérapamil inhibent fortement le CYP3A4 et certains transporteurs comme la P-glycoprotéine (PGP). Par conséquent,



#### Exemple 1 : inhibition

1. L'**amiodarone** inhibe fortement et le **losartan** modérément l'activité du **CYP2C9**
2. L'**élimination** des substrats du CYP2C9 est **ralentie** fortement pour l'amiodarone, modérément pour le losartan. L'impact réel dépendra :  
 a) de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale ;  
 b) des concentrations plasmatiques d'inhibiteurs  
 Ex. : L'élimination de la **warfarin** sera ralentie, fortement par l'amiodarone, modérément par le losartan, justifiant une **réduction posologique** conséquente.
3. Si le traitement inhibiteur est stoppé, l'activité du CYP2C9 retourne à la normale après élimination de l'inhibiteur (4 demi-vies).

#### Exemple 2 : induction

1. Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du **CYP3A4**. L'**éthanol** a un effet identique mais plus modéré.
2. L'**élimination** des substrats du CYP3A4 est **accélérée**, fortement par le millepertuis, modérément par l'éthanol.  
 Ex. : Les **doses d'amiodipine** doivent être (fortement pour le millepertuis, modérément pour l'éthanol) **augmentées** pour éviter une HTA rebond.
3. Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du CYP3A4 retourne progressivement à la normale (dans un délai > 2-3 semaines).  
 Ex. : Les **doses d'atorvastatine** doivent être **abaissées** afin d'éviter une rhabdomyolyse.

Service d'information sur les médicaments et Centre romand de pharmacovigilance  
 Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14  
 Tél. 022 382 99 36 – Fax 022 382 99 45 – <http://pharmacoclin.ch> – Copyright DPTC-Genève, juillet 2005

Figure 2. Médication cardiovasculaire : substrats, inhibiteurs et inducteurs des cytochromes P450



l'élimination de nombreux médicaments, substrats de l'une de ces voies (par ex. la ciclosporine, l'atorvastatine ou encore la digoxine pour la PGP) sera fortement ralentie avec une augmentation très marquée de la demi-vie et des taux plasmatiques. Il s'en suit un risque de surdosage voire d'intoxication du médicament prescrit simultanément avec le vérapamil ou le diltiazem.

En revanche, les anticalciques de type dihydropyridine n'exercent pas d'inhibition sur les mécanismes d'élimination des médicaments coadministrés. Comme ils ont un effet de premier passage hépatique élevé (*hepatic first pass*) et que leur métabolisme dépend essentiellement d'une seule voie métabolique (CYP3A4), les dihydropyridines sont sujets aux interactions et peuvent être soumis à de fortes fluctuations plasmatiques, si un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4 est coadministré. Les dihydropyridines comprennent la nifédipine, l'amlodipine, la félodipine, l'isradipine, la lacidipine, la nitrendipine, la nisoldipine et la lercanidipine : ils ont un index thérapeutique large et les effets indésirables dose-dépendants les plus fréquents sont les céphalées et les œdèmes des membres inférieurs qui disparaissent rapidement à l'arrêt ou à la diminution de la dose.

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Il y a plus de vingt IEC sur le marché et seuls le fosinopril et le spirapril sont éliminés par voie mixte, hépatique et rénale. Les autres IEC et leurs métabolites respectifs sont éliminés par les reins.<sup>9</sup> Ils présentent un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques, mais peuvent précipiter une insuffisance rénale et une hyperkaliémie chez les patients à risque. Les IEC sont les antihypertenseurs de choix chez les patients polymédiqués eukaliémiques avec une fonction rénale conservée.<sup>10</sup>

### Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)

Contrairement aux IEC, les *sartans* ont un mode d'élimination et un potentiel d'interaction pharmacocinétique hétérogène : ils doivent être considérés individuellement et non comme les IEC en une classe médicamenteuse aux paramètres pharmacocinétiques similaires.<sup>11</sup> L'irbésartan excepté, les sartans ont une faible biodisponibilité et une forte liaison aux protéines plasmatiques, deux propriétés qui augmentent le risque d'interaction. De plus, le métabolisme du losartan (CYP2C9 et CYP3A4), de l'irbésartan (CYP2C9) et dans une moindre mesure celui du candésartan (CYP2C9) dépend des cytochromes P450.<sup>12</sup> Seuls l'irbésartan et le losartan possèdent une faible activité inhibitrice sur le CYP2C9. L'éprosartan, le telmisartan, l'olmésartan et le valsartan sont éliminés par voie mixte rénale et biliaire avec un risque d'interaction pharmacocinétique sensiblement plus faible que leurs congénères.

### Bêtabloquants

Les bêtabloquants ont des propriétés pharmacocinétiques et des voies d'élimination hétérogènes, mais n'exercent ni action inhibitrice, ni inductrice sur l'élimination des médicaments coadministrés. La grande majorité des bêtabloquants sont métabolisés par le CYP2D6, dont le polymorphisme génétique touche environ 10% de la population

caucasienne (métaboliseurs lents, rapides et ultrarapides). L'activité du CYP2D6 détermine la biodisponibilité, la demi-vie et la vitesse d'élimination. De plus, le métabolisme de la plupart des bêtabloquants subit fortement l'effet inhibiteur d'autres molécules comme l'amiodarone.<sup>13</sup> Seuls l'aténolol, le nadolol et le sotalol (prescrit essentiellement comme antiarythmique) sont éliminés par voie rénale : le risque de fluctuations interindividuelles par polymorphisme génétique et par interactions pharmacocinétiques est par conséquent nettement réduit par rapport aux autres bêtabloquants. L'aténolol a une longue demi-vie d'élimination et une biodisponibilité avoisinant 50%, rendant les variations intraindividuelles nettement plus faibles : un ajustement posologique est à prévoir si la clairance calculée de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Quel que soit le polymorphisme du CYP2D6, la prescription de carvedilol (avec une activité alpha1-bloquante de l'énantiomère R), métoprolol, nébivolol et propranolol est indiquée en cas d'insuffisance rénale ou en monothérapie.

### Diurétiques

Les diurétiques sont peu enclins aux interactions pharmacocinétiques. Toutefois, plusieurs données suggèrent une incidence relativement élevée d'effets indésirables chez les patients âgés ou polymédiqués en raison des interactions dynamiques comme les désordres électrolytiques, les hypotensions orthostatiques ou l'insuffisance prénale. Hormis le métabolisme du torasémide dépendant du CYP2C9 et celui de la spironolactone, les diurétiques sont éliminés principalement sous forme inchangée par voie rénale.<sup>14</sup> Les diurétiques n'exercent ni d'inhibition, ni d'induction sur le métabolisme d'autres médicaments. En revanche, ils interfèrent avec l'élimination rénale de certains médicaments : à titre illustratif, les thiazidiques augmentent significativement la lithémie et l'incidence d'effets indésirables dose-dépendants particulièrement dangereux, compte tenu de l'index thérapeutique particulièrement étroit du lithium.

Que ce soit en monothérapie, associés à un IEC, à un bêta-bloquant ou chez un patient polymédiqué hypertendu sensible au sodium, les diurétiques constituent un traitement de choix pour l'HTA primaire. La chlortalidone est considérée au long cours comme le diurétique thiazidique de référence en raison de sa longue demi-vie et de sa bonne biodisponibilité.<sup>15</sup> Les diurétiques se trouvent fréquemment conditionnés avec d'autres antihypertenseurs, comme la chlortalidone associée aux bêtabloquants (aténolol, métoprolol, etc.) ou l'hydrochlorothiazide associé aux IEC et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans).

### Autres antihypertenseurs

Le minoxidil est réservé aux hypertensions artérielles réfractaires et doit en principe toujours être associé à un diurétique et à un bêtabloquant pour contrebalancer la rétention hydrique et l'effet sympathomimétique. Le minoxidil, utilisé aussi sous forme topique pour traiter l'alopecie, est un pro-médicament qui doit être activé en métabolite actif par les transférases hépatiques en sulfate de minoxidil qui relâche directement la musculature lisse vasculaire par



hyperpolarisation. L'élimination s'effectue essentiellement par glucuro-conjugaison (phase II) : il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique significative rapportée en présence d'autre médicament cardio-vasculaire. Le minoxidil peut être considéré comme sûr en terme d'interaction pharmacocinétique.

La moxonidine, de par son action antiadrénergique centrale, est prescrite comme antihypertenseur d'appoint, notamment pour renforcer un traitement antihypertenseur ou lors d'investigations d'une hypertension artérielle secondaire en raison de son profil neutre sur le bilan électrolytique. Sa biodisponibilité est élevée et son élimination s'effectue principalement par voie rénale, ainsi que par un métabolisme de phase II. La moxonidine n'a pas de potentiel d'interaction pharmacocinétique significatif et peut être considérée comme sûre chez un patient polymédiqué.

Afin de réduire l'émergence des effets indésirables lors d'une prescription à risque, de nombreux programmes informatiques et documents de poche s'avèrent utiles pour contrôler les interactions médicamenteuses prédictibles et évitables. Voici quelques outils :

- *Launch Lexi-interact drug interaction program (Up-To-Date)*
- *Q-DIPS (Quantitative drug interactions prediction system)*
- *ePocrates*
- *The Medical Letter*

– la *carte des interactions médicamenteuses* du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques remise à jour annuellement et téléchargeable sous [www.pharmacoclin.ch](http://www.pharmacoclin.ch). Ces aides pratiques et conviviales ont permis de limiter la prévalence et la gravité des effets indésirables prévisibles. ■

### Implications pratiques

- Si plus de quatre substances sont prescrites simultanément, le risque d'interactions est triplé
- Les antihypertenseurs devraient tendre vers une biodisponibilité élevée et vers plusieurs voies d'élimination
- Un inducteur accélère, un inhibiteur ralentit la biotransformation d'un médicament coadministré
- Lors d'effets indésirables liés aux interactions pharmacocinétiques, une réexposition du médicament incriminé est possible en adaptant les doses
- Les bêta-bloquants, les anticalciques et certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) présentent des risques élevés d'interactions pharmacocinétiques

### Bibliographie

- 1 Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalised medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1093-9.
- 2 \*\* Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, et al. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001;12:442-7.
- 3 Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.
- 4 \* Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962-8.
- 5 Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical in patients. *Swiss Med Wkly* 2004;134:664-70.
- 6 \* Van Zwieten PA. Update on Hypertension Management: European Society of Hypertension Scientific Newsletter 2003;4:17.
- 7 Wandel C, Kim RB, Guengerich FP, et al. Mibefradil is a P-glycoprotein substrate and a potent inhibitor of both P-glycoprotein and CYP3A in vitro. *Drug. Metab Dispos* 2000;28:895-8.
- 8 \*\* Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:405-12.
- 9 Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Hardman JB, Limbird LE. Tenth Edition. 2001. McGraw-Hill Medical Publishing Division.
- 10 Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin* 2005;124:782-9. [abstract]
- 11 Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: A comparison with other antihypertensives. *Drug Saf* 2003;26:707-20.
- 12 Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O. In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:135-40.
- 13 \* Werner D, Wuttke H, Fromm MF, et al. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. *Am J Cardiol* 2004;94:1319-21.
- 14 Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A, 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.
- 15 \* Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-9.

\* à lire

\*\* à lire absolument