

ARTICLE ORIGINAL

Polymorphisme de l'interleukine 6 et syndrome coronarien aigu

Interleukin 6 polymorphism and acute coronary syndrome

Afif Ba¹,
Manel Ayoub^{1,2},
Sana Aboukacem^{1,2},
Zied Aouni^{1,2},
Chakib Mazigh^{1,2}

1- Laboratoire de Biochimie,
Hôpital Militaire Principal
d'Instruction de Tunis

2- Faculté de Pharmacie de
Monastir, Monastir, Tunisie

Auteur correspondant :
Afif Ba

Adresse courriel :
afifba173@gmail.com

Résumé

Introduction

Le polymorphisme de l'interleukine 6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été considéré comme un modulateur de la pathogenèse de diverses maladies telles que les maladies cardiovasculaires et notamment le syndrome coronarien aigu (SCA). De ce fait, l'objectif de notre étude était d'évaluer la relation entre ces polymorphismes de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) et l'association entre ces polymorphismes et le syndrome coronarien aigu dans une population tunisienne.

Patients et méthodes

Notre étude a inclus 264 sujets subdivisés en deux groupes: un groupe de patient ayant un SCA et un groupe de témoins en bonne santé apparente. La mise en évidence du polymorphisme du promoteur du gène de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été réalisée par la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) suivie d'une digestion enzymatique « PCR-RFLP ».

Résultats et discussion

Le profil de migration électrophorétique obtenu par PCR -RFLP a montré la présence de trois génotypes (GG, GC, CC) pour chaque type de polymorphisme dans la population. En effet, le génotype sauvage GG est le génotype le plus fréquent chez les deux groupes de la population et pour les deux types de polymorphisme soit 76,3% pour les patients et 83, 3% pour les témoins pour le polymorphisme rs1800795 et 82,3% pour les patients et 78,9% pour les témoins pour le polymorphisme rs1800796. Cependant, il faut noter l'absence de différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes entre les deux groupes étudiés.

Conclusion

Nous avons réalisé une étude pour évaluer la relation entre les polymorphismes de l'IL-6 -174G>C et -572G> C et le développement du syndrome coronarien aigu dans une population tunisienne qui a démontré l'absence d'association entre ces polymorphismes et la survenue d'un SCA.

Mots clés : *Interleukine 6, polymorphisme, génétique, syndrome coronarien aigu*

Abstract

Introduction

The polymorphism of interleukin 6 (-174 G>C and - 572 G>C) was considered a modulator of the pathogenesis of various diseases such as cardiovascular diseases and especially acute coronary syndrome (ACS). Therefore, the objective of our study was to assess the relationship between polymorphisms of IL-6 (-174 G>C and - 572 G>C) and the association between this polymorphism and the acute coronary syndrome in a Tunisian population.

Patients and methods

Our study included 264 subjects subdivided into two groups: a group of patients with ACS and a group of apparently healthy controls. The demonstration of the promoter polymorphism of the IL-6 gene (-174 G>C and -572 G>C) was carried out by the polymerase chain reaction (PCR) technique followed by enzymatic digestion, «PCR-RFLP».

Results and discussion

The electrophoretic migration profile obtained by PCR-RFLP showed the presence of three genotypes (GG, GC, CC) for each type of polymorphism in the population. Indeed, the wild GG genotype is the most frequent genotype in the two groups of the population and for the two types of polymorphisms, i.e., 76.3% for patients and 83.3% for the controls group for the polymorphism rs1800795 and 82, 3% for patients and 78.9% for controls for the rs1800796 polymorphism. However, it should be noted that there is no statically significant difference in the distribution of genotypes between the two groups studied.

Conclusion

We carried out a study to evaluate the relationship between the polymorphisms of IL-6 -174G>C and -572G> C and the development of acute coronary syndrome in a Tunisian population which demonstrated the absence of association between these polymorphisms and the occurrence of ACS.

Keywords: *Interleukin 6, polymorphism, genetics, acute coronary syndrome*

INTRODUCTION

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est la pathologie cardiaque la plus courante et qui est associée à l'athérosclérose. Son développement implique un processus complexe qui se déroule en plusieurs étapes et multifactoriel : génétique et facteurs environnementaux (1, 2). Il a été rapporté que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité et le tabagisme ainsi que la consommation d'alcool jouent un rôle essentiel dans le développement du SCA (3). Cependant, les facteurs environnementaux ne sont pas les meilleurs facteurs prédictifs du risque de coronaropathie, suggérant que des variantes génétiques pourraient influencer le développement des SCA. Des études antérieures ont rapporté qu'un certain nombre de polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle important dans le développement de la coronaropathie, y compris le cytochrome P450 17A1 (CYP17A1), métallothionéine 2A et protéine de liaison au rétinol 4, ainsi que métalloprotéinase matricielle 1 (4- 8).

Ces polymorphismes génétiques ont été largement corrélés à l'inflammation causant la détérioration de l'ADN, avec une perturbation de la réponse immunitaire et l'altération du microenvironnement cellulaire normal. Ceci a été étroitement lié au déséquilibre des cytokines inflammatoires. En effet, l'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire multifonctionnelle produite par les cellules T activées, les cellules B, les monocytes ainsi que les cellules cancéreuses. De nombreux polymorphismes du promoteur du gène IL-6 peuvent affecter l'expression et la sécrétion d'IL-6, et ensuite les niveaux de circulation modifiés pourraient entraîner des réponses biologiques pertinentes (9).

Le polymorphisme de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été considéré comme un modulateur de la pathogenèse de diverses maladies, telles que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, l'ostéoporose, la dyslipidémie, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. Les polymorphismes génétiques de l'IL-6 peuvent influencer l'expression et la fonction de l'IL-6, et ainsi affecter la susceptibilité aux maladies cardiovasculaires. Des études antérieures ont étudié l'association entre les polymorphismes génétiques de l'IL-6 et le développement de maladies cardiovasculaires, mais les résultats sont contradictoires (9).

De ce fait, l'objectif de notre étude était d'évaluer la relation entre les polymorphismes de l'IL-6 (rs1800795 pour le polymorphisme -174 G>C et rs1800796 pour le polymorphisme -572 G>C) et l'association entre ces polymorphismes et le SCA dans une population tunisienne.

PATIENTS ET METHODES

1- Patients

Notre étude a inclus 264 sujets subdivisés en deux

groupes : un groupe de patients ayant un SCA et un groupe de témoins en bonne santé apparente.

• Groupe de patients

Le groupe de patients est composé de 132 sujets atteints de SCA, hospitalisés au service de cardiologie de l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis. Le diagnostic de SCA a été retenu devant la présence d'au moins une sténose coronarienne significative d'un diamètre luminal $\geq 50\%$, objectivée par une angiographie coronarienne. Les critères d'exclusion des patients étaient: des spasmes du myocarde ou pont myocardique, une cardiopathie congénitale, une hypertension infantile, une atteinte hépatique ou rénale sévère ou des tumeurs malignes. Pour cela, un interrogatoire a été réalisé pour chaque patient. Tous les patients sont sous traitement hypolipémiant.

• Groupe de témoins

Le groupe de témoins est composé de 132 sujets indemnes de toute pathologie cardiovasculaire, ne recevant aucun traitement médicamenteux et ayant consulté à l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis. Pour chaque sujet une fiche de renseignement a été remplie.

2- Méthodes

Pour chaque sujet, un prélèvement sanguin veineux a été réalisé après un jeûne depuis au moins 12 heures.

• Paramètres biochimiques

Le dosage des paramètres lipidiques (cholestérol total, triglycérides et HDL cholestérol) a été réalisé par une méthode colorimétrique enzymatique à l'aide de l'automate Unicel DXC 800 Beckman Coulter® tandis que le LDL cholestérol a été calculé selon la formule de fridewald.

• Etude génétique

La mise en évidence du polymorphisme du promoteur du gène de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été réalisée par la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) suivie d'une digestion enzymatique «PCR-RFLP» selon les étapes suivantes:

- Extraction d'ADN : basée sur la précipitation différentielle des protéines par des sels: Technique de 'Salting out'.

- PCR-RFLP: la réaction de polymérisation en chaîne est réalisée avec un mélange réactionnel qui comprend l'extrait de l'ADN (ADN matriciel), la Taq polymérase, les amorces et les quatre désoxyribonucléotides triphosphates (dNTPs) en excès dans une solution tampon. Les réactions d'amplification ont été effectuées pendant 30 cycles. La PCR est suivie d'une étape de digestion enzymatique «RFLP»: l'enzyme de restriction reconnaît la séquence palindromique et clive au niveau du site de restriction générant ainsi des fragments d'ADN à bouts francs (extrémités non cohésives). Dans notre étude, deux enzymes de restriction ont été appliquées (Tableau I).

Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 22. Les résultats ont été exprimés en

Tableau I : Enzymes de restriction

IL-6	Primers	Enzymes	Fragments
-174 G>C	F: 5'-GCGATGGAGTCAGAGGAA AC-3' R: 5'-ATCTTTGTTGGAGGGTGAGG-3'	NlaIII	Sauvage: 208/171/29 Muté: 171/122/86/29
-572 G>C	F: 5'-GACGACGCCTTGAAGTAACTG-3' R: 5'-AACCAAAGATGTTCTGAACTGA-3'	Mbil= BsrBI	Sauvage: 122/60 Muté: 182

nombre de cas et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne et écart-type pour les données quantitatives. La comparaison des variables qualitatives entre groupes a été effectuée à l'aide du test non paramétrique khi-deux (khi 2).

La distribution normale des variables quantitatives a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov ou le test de Shapirowilk.

Le test t de Student pour deux échantillons indépendants a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives entre groupes pour les variables à distribution normale. Le test non paramétrique U de Mann-Whithney a servi pour la comparaison des variables quantitatives qui présentent une distribution asymétrique.

Le degré de liaison (corrélacion) entre les variables quantitatives a été estimé par le test non paramétrique

«Rho de Spearman» pour les variables à distribution asymétrique et le test paramétrique «Pearson» pour les variables qui présentent une distribution gaussienne. La valeur de p <0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Les données démographiques, épidémiologiques et cliniques des participants à l'étude sont présentées dans le tableau II. Les deux groupes (patients et témoins) sont appariés en âge et en sexe avec une prédominance masculine soit un sexe ratio de H/F égal à 2,14 (Tableau II). L'analyse des résultats du bilan lipidique montre une différence statistiquement significative pour le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol ainsi que pour l'ApoA et B entre les deux groupes. Pour statuer sur le profil inflammatoire des deux

Tableau II : Description de la population étudiée

	Patients	Témoins	p
Age (ans)	60 ± 12	59 ± 1	0,93
SexeHommeFemme	9240	9240	1
HTA	57,7%	0 %	< 0,01
Diabète type 2	52 %	0 %	< 0,01
ObésitéIMC ≥30	32,5 %	12,7%	0,02
Tour de taille (cm)	92,26 ± 9,2	89,68±12,7	0,02
Activité physique(oui)	30,6 %	28%	0,65
Tabac	59,5 %	22,7 %	< 0,01
Consommation d'Alcool	4,9 %	1,5%	0,159
Cholestérol (Total)mmol/L	3,96 ± 1,1	4,84 ± 1,1	< 0,01
HDL cholestérolmmol/L	0,98 ± 0,06	1,1 ±0,31	0,02
LDL cholestérolmmol/L	2,26 ± 0,9	1,49 ± 0,7	< 0,01
Triglycéridesmmol/L	1,55 ± 1,14	1,49 ± 0,79	0,88
Apo A	1,26 ± 0,26	1,46 ± 0,7	< 0,01
Apo B	0,79 ± 0,26	0,94 ± 0,26	<0,01
Rapport Apo B/ApoA	0,62 ± 0,2	0,65 ± 0,19	0,418

groupes, nous avons réalisé le dosage de certains marqueurs de l'inflammation: IL-6, CRP ultrasensible (us) et le TNF α (Tableau III). Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes au niveau de la concentration plasmatique de l'IL-6 avec un taux plus élevé chez le groupe des patients ($p < 0,01$) (Figure 1). Par la suite, nous avons étudié la corrélation entre ces

marqueurs de l'inflammation. En effet, une corrélation statistiquement significative a été observée entre l'IL-6 et le TNF d'une part et entre l'IL-6 et la CRP us d'autre part ($r = 0,356$ avec $p < 0,01$ et $r = 0,22$ avec $p = 0,03$ respectivement) (Tableau IV).

Analyse génotypique

Nous avons réalisé l'étude génétique du polymorphisme -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL-6

Tableau III : Comparaison des marqueurs de l'inflammation entre les deux groupes

	Patients	Témoins	p
IL-6(pg/mL)	5,41±3,9	3,45 ±1,78	< 0.01
CRP us(mg/L)	2,54 ± 1,8	2,78±1,83	0,224
TNF α (pg/mL)	5,77 ± 2,93	5,89 ± 2,3	0,189

Figure 1: Répartition du taux de l'interleukine 6 chez la population étudiée

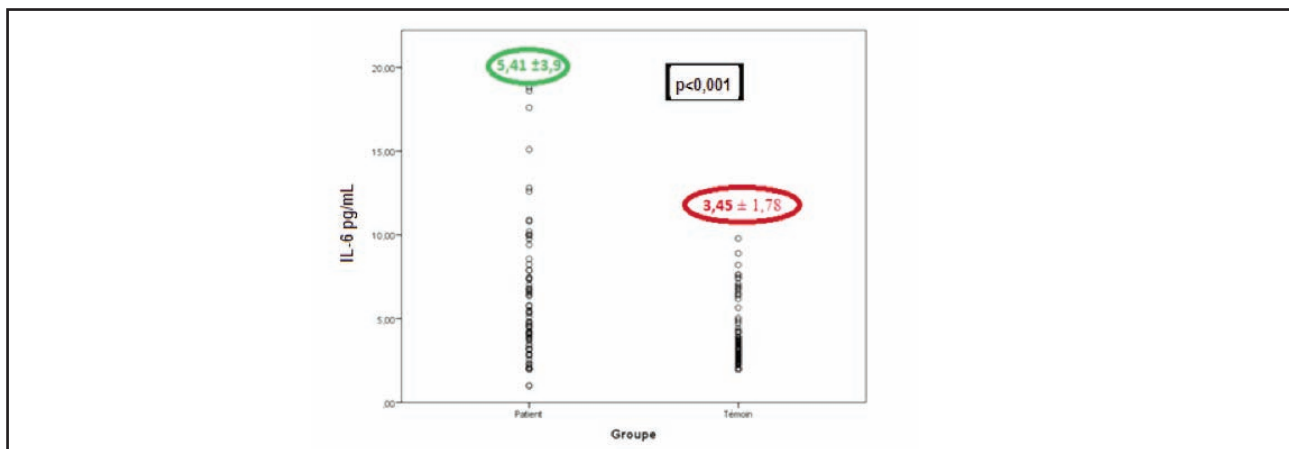


Tableau IV : Corrélation entre l'IL-6, le TNF α et la CRP us

	TNF α	CRP us
IL-6	r : 0,356	r : 0,22
	p < 0.01	p = 0,03
CRP us	r : 0,122	
	p = 0,132	

r : Coefficient de corrélation, p : degré de signification statistique pour tous les sujets inclus dans notre étude. Le profil de migration électrophorétique obtenu par PCR –RFLP a montré la présence de trois génotypes (GG, GC, CC) pour chaque type de polymorphisme dans la population étudiée dont la répartition a été représentée dans le Tableau V. Le génotype sauvage GG est le génotype le plus fréquent chez les deux groupes de la population et pour les deux types de polymorphismes. Pour le polymorphisme – 574 G>C, la fréquence du génotype muté GC

chez le groupe témoin est supérieure à celle du groupe des patients. Cependant, il faut noter l'absence de différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes entre les deux groupes étudiés (Tableau V). Après vérification par le test Khi-deux, nous avons observé que les distributions génotypiques d'IL-6 (-174G> C et -592G> C) suivent la loi de Hardy-Weinberg (HWE:Hardy Weinberg Equilibrium) chez les deux groupes (valeurs P étaient de 3.989 pour IL-6-

Tableau V : Distribution des génotypes du polymorphisme -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL-6 dans la population étudiée

	Patients	Témoins	p	P de HWE	
				Patients	Témoins
-174 G>C			0.055	3.989	1.1
GG	76.3 %	83.3 %			
GC	19.8 %	16.7 %			
CC	1.8 %	0 %			
-572 G>C			0.663	3.639	0.614
GG	82.3%	78.9 %			
GC	15 %	9.3 %			
CC	2.7%	11.8 %			

HWE : *Hardy Weinberg Equilibrium*

174G> C et de 3.639 pour IL-6 -592G> C) et chez les sujets témoins (les valeurs étaient de 1.1 pour IL-6-174G> C et 0.614 pour IL-6 -592G> C), c'est-à-dire qu'il y a équilibre des fréquences allélique et génotypique d'une génération à l'autre.

Cependant, aucune relation n'a été trouvée entre les polymorphismes de l'IL-6 -174G> A C et -597G> A avec le SCA soit r (coefficient de *pearson*) égal à 0,048 et 0,99 respectivement avec un *Odds ratio* de 0,57 et 0,99 pour les polymorphismes

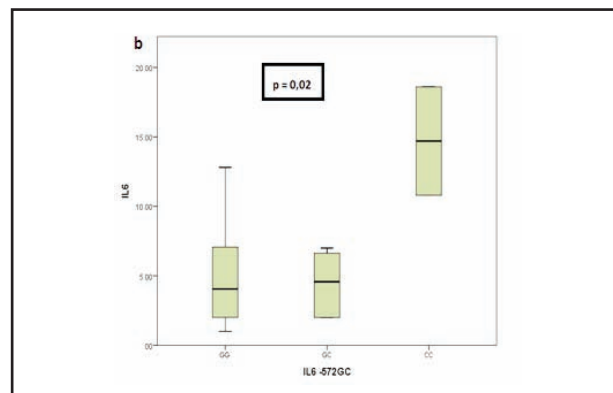
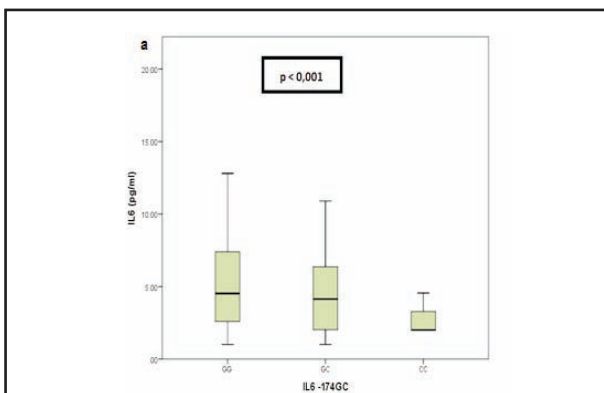
-174 G>C et -572 G>C respectivement (Tableau VI).

Le taux de l'IL-6 était plus bas chez les patients porteurs du génotype rs1800795*C/C soit une moyenne de 3 pg/ml (2 – 4) par rapport à ceux ayant le génotype G/G (5 pg/ml en moyenne) et G/C (4 pg/ml en moyenne). Par ailleurs les patients avec le génotype rs180076*C/C avaient un taux d'IL-6 plus élevé (14 pg/ml) comparativement à ceux avec les génotypes rs180076*G/C et rs180076*G/G (4 pg/ml) (Figure2).

Tableau VI : Comparaison des fréquences alléliques des polymorphismes -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL6 entre les deux groupes

	Patients	Témoins	OR	p
-174 G>C			0.57	0,048 IC à 95% (0,36- 0,75)
	Allèle G	86.3 %	91.7%	
	Allèle C	13.7 %	8.3 %	
572 G>C			0.99	0,99 IC à 95% (0,86- 1,1)
	Allèle G	88.5 %	88.5 %	
	Allèle C	11.5 %	11.5 %	

Figure 2 : Variation du taux de l'interleukine 6 en fonction du génotype du polymorphisme étudié. (a): Polymorphisme IL-6 -174 G>C (rs1800795) ; (b): Polymorphisme IL-6 -572 G>C (rs1800796)



DISCUSSION

En Tunisie, au cours de trois dernières décennies, le pays a connu une transition épidémiologique assez avancée d'un profil de morbidité des pays en voie de développement, dominé par les maladies infectieuses et les maladies de carence alimentaire, à un profil de morbidité, composé essentiellement des maladies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires (10, 11).

Les maladies cardiovasculaires (MCV) regroupent un certain nombre de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins comme les cardiopathies coronariennes (syndrome coronarien). Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde, selon l'organisation mondiale de la santé. On estime qu'en 2012, 17,5 millions de personnes en sont mortes, soit 30% de l'ensemble des décès dans le monde. Selon les estimations, 7,5 millions de ces décès sont dus aux cardiopathies coronariennes et 6,7 millions à un accident vasculaire cérébral. Les pays à revenu faible ou intermédiaire sont touchés de manière disproportionnée: on y recense plus de 80% des décès dus aux MCV, concernant presque à égalité les hommes et les femmes (10).

D'ici 2030, près de 23,6 millions de personnes mourront de maladies cardiovasculaires, principalement de cardiopathies et d'accidents vasculaires cérébraux. Selon les projections, ces affections resteront la première des causes de mortalité (10).

Jusqu'à présent, de nombreux facteurs de risque ont été identifiés en corrélation avec la maladie coronarienne tels que que l'environnement, l'origine ethnique, les antécédents familiaux et la prédisposition génétique. Actuellement, de nombreuses études ont montré que l'inflammation chronique pourrait jouer un rôle potentiel dans le développement des maladies cardiovasculaires (9). Cet état continu d'inflammation pourrait causer des dommages chroniques favorisant le développement et la progression de certains types de maladies cardiovasculaires (9). Nous avons étudié l'implication des polymorphismes géniques de l'IL-6 (une protéine pro-inflammatoire) comme un facteur de risque de coronaropathie.

En effet, les cytokines de la famille de l'IL-6 sont impliquées dans la modification des réponses immunitaires et jouent un rôle dans le maintien de l'équilibre entre les stimuli pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans le processus des maladies cardiovasculaires. Les variations génétiques ayant un impact sur la fonction des cytokines pourraient également modifier l'expression de certains gènes des cytokines, et influencent ainsi la pathologie des lésions vasculaires (9).

L'IL-6 pourrait jouer un rôle clé en interférant avec les fonctions métaboliques, endothéliales et coagulantes. Des niveaux élevés d'IL-6 favorisent la croissance de la plaque et la rupture ultérieure en induisant une expres-

sion accrue des gènes clés de l'athérosclérose et de la maladie coronarienne. dans notre étude, une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes au niveau de la concentration plasmatique de l'IL-6 ($p < 0,01$). Cela a été montré dans les études réalisées sur des souris « *knock-out apoE* », qui développent des plaques d'athérosclérose dans l'aorte après avoir reçu une injection d'IL-6 (12). Par ailleurs, une étude prospective sur des sujets sains, a montré que des concentrations plasmatiques d'IL-6 légèrement augmentées sont prédictives de la mort prématurée ou de la survenue d'un infarctus du myocarde (13). Ainsi, d'autres études réalisées chez des patients ayant développé un infarctus sans onde Q ou une angine instable ont mentionné la présence des concentrations élevées d'IL-6 chez cette population. D'où, ils ont défini l'augmentation de l'IL-6 comme un marqueur de risque accru de décès à cause d'une atteinte cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde (13).

L'étude génétique du polymorphisme -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL-6 a montré que le génotype sauvage GG est le génotype le plus fréquent chez les deux groupes de la population et pour les deux types de polymorphismes. Mais, il faut mentionner l'absence de différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes entre les deux groupes étudiés. Par ailleurs, aucune relation n'a été trouvée entre les polymorphismes de l'IL-6 -174 G< C et -597 G> A avec le SCA soit un *Odds ratio* de 0.57 et 0.99 pour les polymorphismes -174 G>C et -572 G>C respectivement.

Des études antérieures du polymorphisme du promoteur -572 G> C IL-6 n'ont montré aucune association significative entre le génotype et le risque cardiovasculaire (14). Cependant, il a été rapporté que les sujets porteurs d'une ou deux copies de l'allèle -174 C, présentent un risque accru de SCA par rapport aux sujets GG. Dans l'étude ECTIM (Etude Cas-Témoins sur l'Infarctus du Myocarde) (15), les estimations de risque dans les groupes de génotype GC et CC étaient similaires, mais avec des variations significatives seulement pour le génotype GC. L'étude de Brull D.J *et al.*, (14) qui est une étude prospective portant sur des patients ayant subi un pontage coronarien, a également signalé une augmentation du risque de la maladie coronarienne chez les sujets hétérozygotes pour l'allèle C du polymorphisme -174 G>C. Dans la même étude, ils ont rapporté que l'allèle -174 C était associé à une élévation de la tension artérielle systolique. Ce risque cardiovasculaire associé avec l'allèle -174 C a été confirmé dans une étude de patients souffrant d'anévrisme de l'aorte abdominale (14).

Limite de l'étude

Premièrement, les sujets de l'étude étaient choisis dans un seul hôpital, ce qui peut causer un biais de sélection. Cependant, les fréquences du génotype d'IL-6-174G>C

et -572G>C confirmés avec le HWE, suggère que les fréquences des génotypes sont représentatives de la population générale. Deuxièmement, notre étude pourrait négliger la possibilité d'interactions gène-gène. Troisièmement, la taille de l'échantillon de notre étude est relativement petite, ce qui peut limiter la puissance statistique pour trouver des différences entre les groupes. D'autres investigations avec une population plus grande est nécessaire pour confirmer nos résultats.

CONCLUSION

Le SCA, est devenu un problème de santé qui menace gravement la santé publique. Il est lié à une morbidité et une mortalité élevées dans le monde.

Malgré les améliorations de la détection précoce du SCA, qui ont abouti à la réduction du taux de mortalité

au cours des dernières années, la prévention du SCA est toujours une préoccupation majeure de santé publique. Les facteurs héréditaires jouent un rôle important dans le risque de susceptibilité à la coronaropathie, et des études antérieures ont révélé que de nombreux facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de cette maladie.

Actuellement, bien que plusieurs travaux aient étudié l'association entre les polymorphismes de l'IL-6 et le développement des maladies cardiovasculaires, les conclusions restent contradictoires. Nous avons réalisé une étude pour évaluer la relation entre les polymorphismes de l'IL-6 -174G> C et -572G>C et le développement du syndrome coronarien aigu dans une population tunisienne qui a démontré l'absence de corrélation entre ces polymorphismes et la survenue d'un SCA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129:e28–e292
- 2- Guo YJ, Chen L, Bai YP, Li L, Sun J, Zhang GG *et al.* The *ALDH2* Glu 504 Lys polymorphism is associated with coronary artery disease in Han Chinese: Relation with endothelial ADMA levels. *Atherosclerosis*. 2010 ; 211(2):545-50.
- 3- Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetics susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*. 1994; 14;330(15):1041-6.
- 4- Qintao C, Yan L, Changhong D, Xiaoliang G, Xiaochen L. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(12):826-31
- 5- Wan K, Zhao J, Deng Y, Chen X, *et al.* A genetic polymorphism in *RBP4* is associated with coronary artery disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15(12), 22309-22319
- 6- Yang XY, Sun JH, Ke HY, Chen YJ, Xu M, Luo GH. Metallothionein 2A genetic polymorphism and its correlation to coronary heart disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2014; 18(24) : 3747-3753.
- 7- Dai CF, Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Fu ZY *et al.* Haplotype analyses of CYP17A1 genetic polymorphisms and coronary artery disease in a Uygur population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):389-398.
- 8- Guven M, Ismailoglu Z, Batar B, Unal S, Onaran I, Karadag B. *et al.* The effect of genetic polymorphisms of *TLR2* and *TLR4* in Turkish patients with coronary artery disease. *Gene*. 2015; 558(1): 99-102.
- 9- Hongmei Y, Yongping J, Jiyuan L. Interleukin-6 polymorphisms and risk of coronary artery diseases in a Chinese population: A case-control study. *Pak J Med Sci*. 2016;32(4):880-885.
- 10- Ben Mansour N, Skhiri H, Aounallah-Skhiri H, Hsairi M., Hajjem S. Causes de décès en Tunisie : estimation des années de vie perdues. *EasternMediterranean Health Journal. La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*. 2014; 20 (4):257-264.
- 11- Denguir H, Ben Abdelaziz A, Oueld Beya K, Kaabia A, Bouabdellah O, Ben Mohammed D, Ben Abdelaziz A. Place of the «Public health» in the Tunisian medical research on the cardiovascular diseases: a bibliometric study (Medline: 1988-2017). *Tunis Med*. 2018;96(10-11):636-646.
- 12- Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10): 2364- 2367.
- 13- Bennermo M, Held C, Green F, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO *et al.* Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 157–163.
- 14- Brull DJ, Montgomery HE, Sanders J, Dhamarit S, Luong L, Rumley A *et al.* Interleukin-6 gene -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery by-pass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1458–1463.
- 15- Georges JL, Loukaci V, Poirier O, Evans A, Luc G, Arveiler D *et al.* Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *J Mol Med* 2001; 79: 300–305.