

Centre de recherche sur le vieillissement du Centre de santé et de services sociaux -
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke

VACCIN ANTI-PNEUMOCOCCIQUE ET RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Danielle Pilon, Claire Ducharme, Sophie Michaud, François Lamontagne, Jean-
Christophe Carvalho, Luc Lanthier et Dany Fortin

Ce projet a été réalisé grâce à une subvention conjointe du ministère de la Santé et des
Services sociaux et de l'Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie dans le
cadre du Programme de subventions en santé publique

Mai 2006

Recherche et rédaction :

Danielle Pilon, MD, chercheure, Centre de recherche sur le vieillissement du Centre de santé et de services sociaux - Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke.

Claire Ducharme, pharmacienne, Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke.

Sophie Michaud, MD, chercheure, Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

François Lamontagne, médecin-résident, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Jean-Christophe Carvalho, médecin-résident, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Luc Lanthier, MD, MSc, département de médecine, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Dany Fortin, agente de recherche, Centre de recherche sur le vieillissement du Centre de santé et de services sociaux - Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke.

Ont collaboré au projet :

Hassan Diab, informaticien, Centre de recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie.

Vous pouvez vous procurer ce document à l'adresse suivante :

Centre de recherche sur le vieillissement du Centre de santé et de services sociaux - Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke

1036, rue Belvédère Sud

Sherbrooke (Québec) J1H 4C4

Att. : Madame Lucie Duquette

Téléphone : (819) 829-7131

Télécopieur : (819) 829-7141

Adresse électronique : Lucie.Duquette@USherbrooke.ca

Document déposé à Santécom (<http://www.santecom.qc.ca>)

Dépôt légal - Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2006

- Bibliothèque et Archives Canada, 2006

ISBN : 2-921470-51-9

L'utilisation du genre masculin a été adoptée afin de faciliter la lecture du présent rapport et n'a aucune intention discriminatoire.

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

RÉSUMÉ

But : Évaluer l'association entre la vaccination anti-pneumococcique et le risque d'infarctus du myocarde.

Méthodologie : Une étude cas-témoins imbriquée dans une cohorte a été effectuée à partir de la banque CIRESSS du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Les patients hospitalisés entre le 01-01-2000 et le 31-12-2003 et présentant au moins deux facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire (âge de plus de 45 ans pour les hommes et 50 ans pour les femmes, hypertension, diabète ou dyslipidémie) ont été sélectionnés. Les patients subissant un premier infarctus du myocarde (les cas) ont été appariés à 2 témoins en fonction de leur temps de suivi. Le statut de vaccination a été obtenu par croisement avec une autre banque de données administratives en santé publique.

Résultats : Parmi les 2535 sujets étudiés, 845 étaient des cas. Une analyse de régression logistique conditionnelle multivariée a révélé que l'exposition au vaccin anti-pneumocoque diminue le risque d'infarctus du myocarde (RC=0,70; p=0,004). De plus, le sexe masculin, l'insuffisance rénale chronique ainsi que le nombre de facteurs de risque augmentent le risque d'infarctus (RC=2,51; p<0,001, RC=1,89 ; p<0,001 et RC=1,70; p<0,001 respectivement). L'avancement en âge, au-delà de l'âge à risque, semble toutefois protecteur (RC=0,99; p=0,004). Finalement, l'effet de la vaccination semble efficace si elle a été effectuée depuis plus d'un an (RC=0,68 ; p=0,006).

Conclusion : Les résultats de cette étude exploratoire suggèrent que la vaccination anti-pneumococcique réduit le risque d'infarctus du myocarde chez des patients présentant au moins deux facteurs de risque.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1. OBJECTIFS	3
1.1 Objectif principal.....	3
1.2 Objectifs spécifiques	3
2. MÉTHODOLOGIE	4
2.1 Devis	4
2.2 Source des données	4
2.3 Sujets éligibles	4
2.4 Identification des cas.....	5
2.5 Sélection des témoins	5
2.6 Définition de l'exposition.....	5
2.7 Définition des variables d'ajustement.....	5
2.8 Analyses statistiques	6
2.9 Taille d'échantillon	6
2.10 Considérations éthiques	6
3. RÉSULTATS	7
4. DISCUSSION	10
5. CONCLUSION	13
RÉFÉRENCES	14

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques et de santé des sujets	8
Tableau 2 : Régressions logistiques conditionnelles entre le risque d'infarctus du myocarde et les variables indépendantes	8
Tableau 3 : Régression logistique conditionnelle multivariée du modèle retenu	9
Tableau 4 : Régression logistique conditionnelle multivariée	9

INTRODUCTION

Malgré les connaissances physiopathologiques et l'efficacité démontrée du dépistage et du traitement des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire, un peu plus de 40% des patients ayant un premier infarctus du myocarde n'ont aucun facteur de risque traditionnel identifiable (Wilson, D'Agostino, Levy, Belanger, Silbershatz et Kannel, 1998). Cet état de fait contribue, du moins en grande partie, au maintien des statistiques vitales actuelles définissant la maladie cardiovasculaire comme étant toujours la première cause de mortalité au Canada (Fondation des maladies du cœur du Canada, 1999).

Récemment, l'hypothèse physiopathologique de l'inflammation a été mise de l'avant afin d'expliquer la formation de l'athérosclérose ainsi que la rupture de la plaque athérosclérotique, cette dernière menant directement à la survenue d'événement cardiovasculaire (Ross, 1999). Dans ce contexte, une littérature abondante a vu le jour afin d'identifier des facteurs de risque dits non traditionnels et reliés à l'inflammation tel la protéine C réactive, les interleukines, etc. (Kullo, Gau et Tajik, 2000 ; Ridker, Stampfer et Rifai, 2001). Cependant, bien que de tels facteurs de risque non traditionnels semblent être associés à la survenue d'événement cardiovasculaire, il n'existe aucune donnée démontrant l'efficacité d'un traitement réduisant ces facteurs de risque et conséquemment le risque d'événement cardiovasculaire (Ridker et coll., 2001).

Une étude rétrospective, réalisée chez 1480 soldats, a démontré une plus grande mortalité par maladie cardiaque ischémique et par pneumonie chez les soldats splénectomisés (RR :1,86, $p < 0,05$) (Robinette et Fraumeni, 1977). L'hypothèse, étayée par les auteurs à cette époque, était le fait d'une thrombocytose réactionnelle suite à la splénectomie.

Récemment, une étude animale conduite par Binder et collaborateurs (2003) a démontré que la vaccination contre le pneumocoque semble réduire l'étendue des lésions cardiovasculaires chez des souris. L'hypothèse émise par les auteurs pour soutenir cette découverte est la suivante : selon l'un des modèles explicatifs les plus robustes de la formation de l'athérosclérose, les particules de cholestérol LDL, après avoir été oxydées dans l'espace sous endothélial, sont phagocytées par des macrophages. La formation de cellules spumeuses, qui découle de ce phénomène, constituerait l'une des étapes initiatrices de la cascade inflammatoire à l'origine de la lésion athéroscléreuse. Il existerait une analogie entre l'épitope reconnu par les macrophages sur les particules de LDL oxydées et l'épitope des antigènes contenus dans un vaccin anti-pneumocoque. Conséquemment, les anticorps relâchés suite à la vaccination anti-pneumococcique reconnaissent l'épitope nécessaire à la phagocytose des LDL oxydés empêchant ainsi la formation de cellules spumeuses et ce, grâce à une liaison antigène-anticorps. Les résultats de ces études animales n'ont pas encore été vérifiés chez l'humain.

Des données fragmentaires laissent suggérer une nouvelle hypothèse voulant que la stimulation immunitaire survenant suite à la vaccination anti-pneumococcique ait un possible rôle dans la survenue de lésions athéroscléreuses. Il devient donc intéressant et innovateur de tester une telle hypothèse plus particulièrement en mesurant l'impact directement sur des événements cliniques. Dans ce contexte exploratoire, nous proposons une étude cas-témoins imbriquée dans la cohorte afin d'évaluer l'association entre la vaccination anti-pneumococcique et le risque d'infarctus du myocarde.

1. OBJECTIFS

1.1 Objectif principal

Évaluer l'association entre la vaccination anti-pneumococcique et le risque d'infarctus du myocarde en tenant compte des variables d'ajustement.

1.2 Objectif spécifique

Évaluer l'association entre la vaccination anti-pneumococcique et le risque d'infarctus du myocarde en fonction du moment de la vaccination (1 an et moins versus plus d'un an).

2. MÉTHODOLOGIE

2.1 Devis

Nous avons conduit une étude cas-témoins imbriquée dans une cohorte de patients à risque de maladie cardiovasculaire. Cette étude a été réalisée de façon rétrospective.

2.2 Source des données

L'identification des sujets de l'étude a été effectuée à partir de la banque de données CIRESSS du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). Cette banque de données inclut les informations recueillies à partir de la feuille sommaire d'hospitalisation, soit l'ensemble des diagnostics principaux et secondaires pour chacune des hospitalisations du patient, et est appariée aux données paracliniques incluses dans la banque de données hospitalières du CHUS, soit le système ARIANE. La variable d'exposition au vaccin anti-pneumococcique a été obtenue à partir des fichiers de l'Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie et ce, suite à l'obtention de l'autorisation de la Commission d'accès à l'information.

2.3 Population à l'étude

Les sujets éligibles devaient être à risque de maladie cardiovasculaire sans avoir jamais présenté d'événement cardiovasculaire clinique (prévention primaire). Pour être considéré à risque de maladie cardiovasculaire, un patient devait présenter au moins deux des facteurs de risque suivants : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, et un âge de plus de 45 ans pour les hommes et 50 ans pour les femmes. Ces patients ont été sélectionnés à partir de la banque de données CIRESSS entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2003 et devaient, par conséquent, avoir été hospitalisés au moins une fois durant cette période. La date de leur sélection constituait la date d'entrée dans la cohorte. Aussi, pour être considérés en prévention primaire, les patients sélectionnés devaient n'avoir jamais eu de diagnostic impliquant la maladie cardiovasculaire, la maladie cérébro-vasculaire et la maladie vasculaire périphérique entre le 1^{er} janvier 1997 et leur date d'entrée dans la cohorte. De plus, tous les sujets présentant l'une de ces maladies comme diagnostic secondaire en cours de suivi, i.e. avant de devenir un cas ou un témoin ont été exclus.

Finalement, afin d'être inclus dans l'étude, l'adresse de chaque patient (que l'on retrouve dans la banque CIRESSS) devait obligatoirement se retrouver dans la région 05 (région administrative de l'Estrie) qui est desservie par l'Agence nommée ci haut afin de permettre le couplage des données de vaccination.

2.4 Identification des cas

Les cas ont été identifiés parmi tous les sujets éligibles et sont définis par la survenue d'un premier infarctus du myocarde après la date d'entrée dans la cohorte. La date de sélection du cas constitue la date index. Le premier infarctus du myocarde est défini par un nouveau diagnostic principal d'infarctus du myocarde sur la feuille sommaire d'une hospitalisation. Tel que mentionné ci haut, cette information est incluse dans la banque de données CIRESSS. De plus, pour les fins de notre étude, nous avons inclut tous les types d'infarctus i.e. avec ou sans élévation du segment ST.

2.5 Sélection des témoins

Nous avons sélectionné 2 témoins pour chaque cas lesquels ont été appariés en fonction du temps de suivi entre le 1^{er} janvier 2000 et la date de fin de suivi. La date de fin de suivi pour un sujet témoin correspond à la date de survenue de l'un des facteurs d'exclusion, comme expliqué ci haut, ou à la date d'admission de sa dernière hospitalisation de la période étudiée. Pour les cas, la date de fin de suivi correspond à la date de l'infarctus du myocarde.

2.6 Définition de l'exposition

La vaccination anti-pneumococcique au cours des dix années précédant la date index constitue l'exposition principale. Elle est définie par le statut vacciné ou non. Afin de tenir compte du délai entre la vaccination et la date index, une seconde variable d'exposition a été créée et définie comme suit : vaccination depuis plus d'un an, vaccination depuis un an et moins et absence de vaccination.

2.7 Définition des variables d'ajustement

Plusieurs déterminants influencent le risque d'infarctus du myocarde et doivent être considérés dans cette étude. Outre le sexe et l'âge obtenu à la date d'entrée dans la cohorte, les variables suivantes représentent *a priori* les déterminants associés au risque d'infarctus du myocarde et ont été mesurées à la date index : le nombre de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la maladie obstructive chronique, l'insuffisance rénale chronique, l'infection à pneumocoque et la splénectomie.

Ces déterminants ont été mesurés à partir des diagnostics principaux et secondaires obtenus dans la banque de données CIRESSS. Le nombre de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires a été étudié à partir des maladies suivantes : hypertension artérielle, diabète et dyslipidémie. Une variable ordinale, variant de 1 à 3, a servi à étudier le nombre de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

La maladie obstructive chronique est définie par l'un des diagnostics suivants : bronchite chronique, emphysème ou asthme avec maladie obstructive chronique. Quant à

l'infection à pneumocoque, elle était considérée comme présente lorsqu'il y avait au moins l'un des diagnostics suivants : septicémie, pneumonie ou autre infection à pneumocoque. Finalement, l'insuffisance rénale chronique et la splénectomie totale ou partielle ont été mesurées. Des variables dichotomiques ont été utilisées pour représenter le statut présent ou absent de ces derniers déterminants.

2.8 Analyses statistiques

L'échantillon analysé a été décrit à l'aide de moyennes et de pourcentages chez les cas et les témoins. La relation entre le risque d'infarctus du myocarde et les variables indépendantes a été modélisée à l'aide de la régression logistique conditionnelle. Le seuil de signification alpha a été fixé à 0,05 lors des tests d'hypothèses.

2.9 Taille d'échantillon

Suite à une étude pilote, nous avons estimé que 600 cas et 2400 témoins étaient nécessaires pour détecter un rapport de cotes de 0,5 et obtenir une puissance statistique de 80%. Considérant qu'un peu plus de 500 cas d'infarctus du myocarde surviennent annuellement au CHUS, dont 40% sont des premiers événements, nous avons recruté les patients sur une période de 3 ans soit entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2003.

2.10 Considérations éthiques

Comme il s'agit d'une étude réalisée à partir d'une banque de données hospitalières, nous avons obtenu l'approbation du Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS et de l'Université de Sherbrooke ainsi que l'assentiment du directeur des services professionnels du CHUS. Aussi, nous avons obtenu l'autorisation de la Commission d'accès à l'information afin que l'Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie nous fournisse l'information relative à l'exposition au vaccin anti-pneumococcique.

3. RÉSULTATS

Parmi la cohorte initiale composée de patients présentant au moins deux facteurs de risque, nous avons identifié 845 cas et 1690 témoins. Parmi les cas, 17% ont été exposés au vaccin anti-pneumococcique au cours des dix années précédant leur date index et 67,2% sont des hommes. En ce qui concerne les témoins, 23,2% ont reçu le vaccin anti-pneumococcique et 42,5% sont des hommes. L'âge moyen des cas et des témoins est respectivement de 64,34 ans et 67,29 ans (Tableau 1).

Des analyses de régression logistique conditionnelle simple (non ajustée) ont été effectuées pour mesurer l'association entre le risque d'infarctus du myocarde et les variables indépendantes. Les résultats montrent que l'exposition au vaccin anti-pneumococcique a un effet protecteur sur le risque d'infarctus du myocarde (RC=0,67; $p<0,001$). La seule autre variable qui a un effet protecteur sur l'infarctus est l'avancement en âge (RC=0,97; $p<0,001$). Les résultats ont également révélé que les hommes sont plus à risque d'infarctus (RC=2,70; $p<0,001$) que les femmes. De plus, le risque augmente en présence d'insuffisance rénale chronique (RC=1,82; $p<0,001$) et lorsque le nombre de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire augmente (RC=1,65; $p<0,001$) (Tableau 2).

Le tableau 2 montre également les rapports de cotes obtenus de l'analyse de régression logistique conditionnelle multivariée ajustée pour les variables potentiellement confondantes. Après avoir ajusté pour les autres paramètres, l'effet protecteur du vaccin s'est maintenu (RC=0,70; $p=0,004$). Les rapports de cotes des variables d'ajustement qui se sont montrées significatives ne changent pas beaucoup par rapport à ceux de la régression logistique conditionnelle non ajustée.

Le tableau 3 présente les résultats de l'analyse de régression logistique conditionnelle multivariée effectuée sur le modèle final. Ce modèle contient uniquement les variables qui ont un effet significatif ($p<0,05$) sur l'infarctus du myocarde. Comme en témoigne le tableau 2, les rapports de cotes demeurent presque inchangés.

Le tableau 4 montre la même analyse mais, cette fois, elle a été effectuée avec la variable d'exposition catégorique représentant les 3 niveaux suivants : la vaccination depuis plus d'un an, la vaccination depuis un an et moins et l'absence de vaccination. Les résultats montrent que la vaccination semble efficace si elle a été effectuée depuis plus d'un an (RC=0,68; $p=0,006$). Par contre, une vaccination trop récente (1 an et moins) n'a pas d'effet significatif (RC=0,77; $p=0,19$) sur le risque d'infarctus du myocarde. Les rapports de cotes pour les autres variables sont restés sensiblement les mêmes.

TABLEAU 1: Caractéristiques sociodémographiques et de santé des sujets (n=2535)

Caractéristiques	Cas		Témoin	
	n=845	%	n=1690	%
Vaccin antipneumococcique	144	17,0	392	23,2
Sexe (Homme)	568	67,2	719	42,5
Maladie obstructive chronique	37	4,4	64	3,8
Insuffisance rénale chronique	91	10,8	105	6,2
Infection à pneumocoque	5	0,6	12	0,7
Splénectomie	4	0,5	4	0,2
Hypertension artérielle	493	58,3	1294	76,6
Diabète	217	25,7	437	25,9
Dyslipidémie	648	76,7	627	37,1
	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type
Âge	64,34	11,18	67,29	10,47
Nombre de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire	1,61	0,68	1,4	0,62

TABLEAU 2: Régressions logistiques conditionnelles entre le risque d'infarctus du myocarde et les variables indépendantes (n=2535)

Caractéristiques sociodémographiques et de santé des sujets	Non ajusté	Ajusté
	RC (Valeur p)	RC (Valeur p)
Vaccin antipneumococcique (0-Non* / 1-Oui)	0,67 (<0,001)	0,70 (0,004)
Sexe (0-Femme* / 1-Homme)	2,70 (<0,001)	2,50 (<0,001)
Maladie obstructive chronique (0-Aucune* / 1-Au moins une)	1,16 (0,48)	1,29 (0,27)
Insuffisance rénale chronique (0-Non* / 1-Oui)	1,82 (<0,001)	1,88 (<0,001)
Infection à pneumocoque (0-Non* / 1-Oui)	0,83 (0,73)	0,86 (0,80)
Splénectomie (0-Non* / 1-Oui)	2,00 (0,33)	1,33 (0,71)
	RC (Valeur p)	RC (Valeur p)
Âge	0,97 (<0,001)	0,99 (0,004)
Nombre de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire	1,65 (<0,001)	1,71 (<0,001)

*Indique la catégorie de référence pour le calcul du rapport de cotes (RC).

TABLEAU 3: Régression logistique conditionnelle multivariée du modèle retenu (n=2535)

Caractéristiques sociodémographiques et de santé des sujets	RC	IC**	Valeur p
Vaccin antipneumococcique (0-Non* / 1-Oui)	0,70	0,55-0,89	0,004
Sexe (0-Femme* / 1-Homme)	2,51	2,08-3,02	<0,001
Âge	0,99	0,978-0,996	0,004
Nombre de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire	1,70	1,48-1,96	<0,001
Insuffisance rénale chronique (0-Non* / 1-Oui)	1,89	1,36-2,63	<0,001

*Indique la catégorie de référence pour le calcul du rapport de cotes (RC). **Intervalle de confiance du RC.

TABLEAU 4: Régression logistique conditionnelle multivariée (n=2535)

Caractéristiques sociodémographiques et de santé des sujets	RC	IC**	Valeur p
Vaccin Non vacciné* / Vacciné depuis 1 an et moins	0,77	0,52-1,14	0,19
Non vacciné* / Vacciné depuis plus d'un an	0,68	0,51-0,89	0,006
Sexe (0-Femme* / 1-Homme)	2,50	2,08-3,02	<0,001
Âge	0,99	0,98-0,996	0,005
Nombre de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire	1,71	1,49-1,96	<0,001
Insuffisance rénale chronique (0-Non* / 1-Oui)	1,90	1,37-2,65	<0,001

*Indique la catégorie de référence pour le calcul du rapport de cotes (RC). **Intervalle de confiance du RC.

4. DISCUSSION

Cette étude cas-témoins imbriquée dans une cohorte visait à évaluer, chez l'humain, une hypothèse soulevée principalement par une étude animale à savoir l'association entre l'athérosclérose et le vaccin anti-pneumococcique (Binder et coll., 2003). Les résultats de notre étude exploratoire démontrent que les patients à risque, au moins modéré, d'événement cardiovasculaire et présentant un premier infarctus du myocarde ont été moins exposés à la vaccination anti-pneumococcique dans les dix ans précédant l'infarctus comparativement au groupe témoin et ce, en tenant compte de variables d'ajustement influençant le risque d'infarctus du myocarde. Ainsi, les données de notre étude semblent concorder avec l'hypothèse émise par une étude animale (Binder et coll., 2003). Nos résultats montrent également que l'âge a un effet protecteur sur le risque d'infarctus du myocarde chez des patients à risque d'événement cardiovasculaire et qui ont atteint l'âge à risque. En effet, pour chaque année d'âge, le risque d'infarctus du myocarde diminue de 1% chez les hommes de plus de 45 ans et chez les femmes de plus de 50 ans.

Depuis quelques années, l'hypothèse inflammatoire à l'origine du développement et maintien de l'athérosclérose a été largement étudiée (Keaney et Vita, 2002 ; Ross, 1999). De fait, la dysfonction endothéliale représente l'événement initial qui conduit à une réponse inflammatoire chronique causant ultimement les plaques athérosclérotiques. Plusieurs agents causals ont été imputés dans la genèse de la dysfonction endothéliale soit les lipoprotéines de faible densité, les radicaux libres causés par le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète, l'homocystéine, les facteurs génétiques et certains microorganismes tel le *Chlamydia pneumoniae* et l'herpès virus (Ross, 1999). En l'absence de retrait de l'agent causant l'inflammation, les plaques athérosclérotiques croîtront et obstrueront les artères causant ainsi de l'ischémie chronique se manifestant par de l'angine (ischémie des artères coronaires) ou de la claudication intermittente (ischémie des artères des membres inférieurs). Ces plaques athérosclérotiques, particulièrement les moins obstructives, pourront se rompre. Le matériel lipidique libéré lors de cette rupture entraîne la formation aigue d'un caillot créant ainsi une ischémie aigue se manifestant par un infarctus du myocarde.

A partir de ce modèle explicatif, plusieurs auteurs suggèrent que certains types d'infections pourraient temporairement accroître la charge inflammatoire et ainsi précipiter la rupture d'une plaque athérosclérotique déjà en place (Meier, Jick, Derby, Vasilakis et Jick, 1998 ; Smeeth, Thomas, Hall, Hubbard, Farrington et Vallance, 2004). À cet effet, des études ont démontré une association entre l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde et certaines infections particulièrement des infections des voies respiratoires. Dans le même ordre d'idée, certains auteurs ont suggéré que la réponse inflammatoire survenant suite à l'administration de certains vaccins pourrait aussi induire une rupture de la plaque athérosclérotique déjà en place et conduire à des événements cliniques majeurs. Smeeth et collaborateurs (2004) ont récemment publié les résultats d'une étude rétrospective réalisée à partir des banques de données de la Grande-Bretagne. Ils voulaient évaluer l'effet d'une infection des voies respiratoires ou

des voies urinaires ainsi que la vaccination contre le pneumocoque, l'influenza et le tétanos sur le risque d'infarctus du myocarde. En raison du grand nombre de variables d'ajustement nécessaire à une telle étude, les auteurs ont choisi le devis séries de cas où chaque patient était son propre témoin. Cette étude, réalisée de façon contemporaine à notre étude, a été conduite auprès de 20 921 patients ayant eu une infection des voies respiratoires, 10 448 patients ayant eu une infection urinaire, 20 486 patients ayant été vaccinés contre l'influenza et 5925 patients ayant reçu le vaccin anti-pneumococcique. Les résultats suggèrent un risque d'infarctus du myocarde significativement accru pour les patients exposés à une infection des voies respiratoires et à une infection urinaire dans les 91 jours précédant l'infarctus du myocarde. Les auteurs rapportent aussi une diminution significative du risque d'infarctus du myocarde associée à la vaccination contre l'influenza et aucun effet de la vaccination anti-pneumococcique, administrées dans les 91 jours précédant l'événement. Leur conclusion suggère à tout le moins que la réponse inflammatoire induite par la vaccination n'augmente pas le risque d'infarctus du myocarde.

Les résultats de cette dernière étude sont en quelque sorte comparables à ceux que nous avons obtenus. En effet, en stratifiant l'exposition à la vaccination anti-pneumococcique, nos résultats démontrent que la vaccination semble n'avoir aucun effet protecteur sur le risque d'infarctus du myocarde si elle a été administrée durant l'année précédant l'événement. De plus, tout comme l'étude de Smeeth et collaborateurs (2004), nos résultats ne démontrent pas de risque accru d'infarctus du myocarde dans l'année suivant la vaccination anti-pneumococcique.

Les principales forces de notre étude résident dans l'utilisation d'une large banque de données, CIRESSS, où la mesure des variables dépendantes et d'ajustement est fiable. En effet, les données retrouvées dans cette banque de données sont celles retrouvées sur les feuilles sommaires d'hospitalisations et ont été validées par les archivistes du centre hospitalier. La mesure de la variable d'exposition est aussi fiable puisque la vaccination anti-pneumococcique relève de la direction de la Santé publique. Le devis cas-témoins demeure le devis de choix pour étudier l'effet d'une exposition sur un paramètre clinique particulièrement dans un contexte exploratoire. Cependant, des biais, particulièrement de sélection, sont inhérents à un tel devis. L'utilisation d'une étude cas-témoins imbriquée dans la cohorte contribue à réduire le biais de sélection puisque les cas et les témoins sont sélectionnés à partir d'une cohorte initiale préalablement définie (Rothman et Greenland, 1998).

Bien que l'utilisation de la banque de données CIRESSS soit un avantage pour la réalisation d'une étude populationnelle d'envergure, elle ne nous permet pas de mesurer certaines variables d'ajustement tel le tabagisme, l'obésité et l'histoire familiale. En effet, ces variables, bien qu'elles se retrouvent dans la banque de données CIRESSS, n'ont pas été utilisées d'une part parce qu'elles ne peuvent être validées par des mesures cliniques objectives retrouvées dans le dossier hospitalier, ou parce qu'elles ne sont pas mesurées systématiquement chez tous les patients. Pour conclure, nous devons mentionner deux amendements au protocole que nous avons fait durant le déroulement de l'étude. D'abord, nous avons dû faire des changements dans le ratio cas-témoins. En effet, l'étude initiale projetée prévoyait

environ 600 cas et 4 témoins par cas pour un total de 3000 patients. L'assentiment de la Commission d'accès à l'information tenait compte de ce nombre total. Cependant, dans notre cohorte initiale nous avons obtenu 845 cas, ce qui nous laissait 2 témoins par cas afin de ne pas dépasser le nombre de 3000 patients consenti par la Commission d'accès à l'information. Malgré tout, le calcul de puissance effectué à posteriori a montré une puissance de 92%. Ensuite, nous n'avons pu réaliser le deuxième objectif spécifique à savoir la stratification du risque d'infarctus du myocarde en fonction de la survenue d'une infection pneumococcique. Ce deuxième objectif n'a pu être réalisé en raison du nombre insuffisant de patients présentant cette pathologie.

5. CONCLUSION

Cette étude exploratoire, combinée à une étude récente de Smeeth et collaborateurs (2004), permet de faire un pas de plus dans l'hypothèse stipulant que la vaccination anti-pneumococcique pourrait avoir un effet antiathérogénique soit en diminuant le fardeau athérosclérotique, soit en diminuant l'inflammation aigue temporairement associée à la rupture de la plaque et conséquemment aux événements cliniques majeurs.

En raison du devis cas-témoins, bien qu'il ait été imbriqué dans une cohorte, les résultats de notre étude doivent être reproduits dans une étude de cohorte intrinsèquement moins sujette au biais de sélection et permettant de mesurer plusieurs variables dépendantes. Ainsi nous proposons de réaliser une étude de cohorte évaluant l'effet de la vaccination anti-pneumococcique sur le risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) en stratifiant les résultats en fonction du risque initial de maladies cardiovasculaires.

L'intérêt d'effectuer d'autres études pour mesurer l'association entre le risque d'infarctus du myocarde et la vaccination anti-pneumococcique est, à notre avis, de première importance dans le contexte de la prévalence de l'infarctus du myocarde et de la technologie facilement disponible soit le vaccin anti-pneumococcique. Ainsi donc, aux termes d'un programme d'études plus complet, la vaccination anti-pneumococcique pourrait être offerte à un éventail plus grand de la population.

RÉFÉRENCES

- Binder, C.J., Hörkkö, S., Dewan, A., Chang, M.-K., Kieu, E.P., Goodyear, C.S., Shaw, P.X., Palinski, W., Witztum, J.L. & Silverman, G.J. (2003). Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nature Medicine*, 9(6), 736-743.
- Fondation des maladies du cœur du Canada, (1999). Le nouveau VISAGE des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2000. Ottawa, Canada, ISBN 1-896242-29-4.
- Keaney, J.F. & Vita, J.A. (2002). The value of inflammation for predicting unstable angina. *New England Journal of Medicine*, 347(1), 55-57.
- Kullo, I.J., Gau, G.T. & Tajik, A.J. (2000). Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(4), 369-380.
- Meier, C.R., Jick, S.S., Derby, L.E., Vasilakis, C. & Jick, H. (1998). Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*, 351(9114), 1467-1471.
- Ridker, P.M., Stampfer, M.J. & Rifai, N. (2001). Novel risk factors for systemic atherosclerosis. *Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2481-2485.
- Robinette, C.D. & Fraumeni, J.F. (1977). Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet*, 2(8029), 127-129.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis – An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-126.
- Rothman, K.J. & Greenland, S. (1998). *Modern Epidemiology*. 2nd ed., chap 7. Philadelphia, PA : Lippincott – Raven, 1998.
- Smeeth, L., Thomas, S.L., Hall, A.J., Hubbard, R., Farrington, P. & Vallance, P. (2004). Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *New England Journal of Medicine*, 351(25), 2611-2618.
- Wilson, P.W., D'Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H. & Kannel, W.B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837-1847.