

Modin et *al.* Influenza Vaccination Is Associated With Reduced Cardiovascular Mortality in Adults With Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2226–2233.
doi : [10.2337/dc20-0229](https://doi.org/10.2337/dc20-0229)

La réponse inflammatoire aiguë liée à une infection pourrait favoriser les évènements ischémiques comme les infarctus du myocarde (IDM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Des études ont démontré un lien entre infection grippale et augmentation du risque d'IDM et d'AVC [1,2]. Comme les patients diabétiques présentent un risque accru d'évènements cardio-vasculaires (IDM et AVC notamment) mais aussi une susceptibilité plus importante aux infections par le virus de la grippe, ils pourraient présenter un risque élevé d'évènement ischémique secondaire à une infection grippale. Le potentiel rôle d'une infection grippale sur la mortalité cardiovasculaire au cours du diabète a été peu étudié jusqu'ici. La vaccination antigrippale est recommandée chez tous les patients diabétiques, selon l'*American Diabetes Association* (ADA), mais avec niveau de preuve faible (C). Il n'existe pas en effet d'étude randomisée contrôlée ayant évalué l'effet de la vaccination antigrippale chez les patients diabétiques. Modin et *al.* se sont donc demandé si la vaccination antigrippale pouvait être associée à la mortalité, notamment cardio-vasculaire, au cours du diabète.

Cette étude a été réalisée à partir de bases de données danoises. Elle a suivi, durant neuf années consécutives (2007-2016), tous les patients diabétiques, sur une période allant du 1^{er} Décembre au 1^{er} Avril, où l'activité grippale est la plus importante. Toute personne ayant bénéficié d'au moins une prescription d'un médicament du diabète (oral ou insuline), dans les 6 mois précédant le 1^{er} Décembre, était considérée comme diabétique (Registre National Danois des Prescriptions). Les patients mineurs ou centenaires, avec un antécédent de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, de BPCO, de cancer ou d'AVC ont été exclus de l'étude, dans un souci d'homogénéité de la population. Les caractéristiques de chaque patient inclus ont été établies au 1^{er} Décembre de chaque période. Le vaccin

saisonnier de la grippe est gratuit pour tous les patients diabétiques au Danemark. L'administration du vaccin est enregistrée dans le Registre de Remboursement des Médecins Généralistes. Chaque année, un patient était considéré comme vacciné si la vaccination avait eu lieu dans les 4 mois précédant le 1^{er} décembre, date de début de la campagne de vaccination.

Les critères de jugement primaires étaient la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité secondaire à un IDM ou à un AVC. Les critères secondaires étaient la survenue de complications aiguës du diabète (acidocétose, hypoglycémie et coma), la survenue d'une grippe et/ou d'une pneumonie, la mise sous insuline au cours du suivi et la survenue d'un cancer. Les patients pouvaient être suivis plusieurs années de suite, dans la mesure où ils n'étaient pas décédés l'année précédente, où ils recevaient toujours au moins un médicament du diabète et où ils n'avaient pas développé de pathologie parmi les facteurs d'exclusion.

Les auteurs ont également évalué si la vaccination antigrippale pouvait être plus bénéfique pour les sujets diabétiques que ceux non diabétiques. Ils ont donc réalisé chaque année un appariement 1 pour 1 sur l'âge et le sexe de sujets diabétiques et non diabétiques, en gardant les mêmes critères d'exclusion.

Au cours de la période d'étude, 241 551 patients diabétiques ont été inclus, la plupart pendant la première année (n=111 559). A l'inclusion, 190 628 patients (78,9%) étaient traités uniquement par un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO), 35 787 (15,9%) étaient traités uniquement par insuline et 15 136 (6,3%) étaient traités par une association ADO-insuline. Les patients qui ont été vaccinés au moins une fois au cours de la période de suivi étaient plus âgés et avaient des revenus et un niveau d'éducation plus faibles et plus de comorbidités que les sujets non vaccinés. La couverture vaccinale saisonnière variait de 24 à 36%, avec une moyenne de 33%. La médiane de suivi des patients était de quatre ans. La mortalité toutes causes était de 3,4% (n=8207), la mortalité cardiovasculaire était de 1,7% (n=4127) et la mortalité liée à un IDM ou un AVC était de 0,6% (n=1439). La survenue de complications aiguës du diabète a concerné 5755 patients (2,4%) et 7764 patients (3,2%) ont été hospitalisés pour une grippe ou une pneumonie. Après ajustement sur de potentiels facteurs de confusion, la vaccination était significativement associée à une diminution du risque de la mortalité toutes causes de 17% (HR 0,83; IC 95% 0,78–0,88 p< 0,001), de la mortalité

cardiovasculaire de 16% (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,91 $p < 0,001$) et de la mortalité liée à un IDM ou un AVC de 15% (HR 0,85; IC 95% 0,74–0,98 $p=0,028$). Ces résultats n'étaient pas modifiés lors d'une analyse en sous-groupe de patients traités ou non par insuline. La vaccination était également significativement associée à une diminution du risque d'hospitalisation pour une décompensation aiguë du diabète (HR 0,89 ; IC 95% 0,83–0,97 $p=0,006$) et d'hospitalisation pour grippe ou pneumonie (HR 0,94; IC 95% 0,88–0,99 $p=0,033$). En revanche, chez les patients traités uniquement par ADO à l'inclusion, la vaccination n'était pas associée à une diminution du risque de débuter une insulinothérapie au cours du suivi (HR 0,90; IC 95% 0,78–1,04 $p=0,15$).

Chez les sujets non diabétiques, appariés pour l'âge et le sexe, la vaccination était également significativement associée à une diminution du risque de la mortalité toutes causes de 19% (HR 0,81 ; IC 95% 0,74–0,90 $p < 0,001$) et de la mortalité cardiovasculaire de 23% (HR 0,77 ; IC 95% 0,66–0,90 $p=0,001$). Cependant, le nombre de patients diabétiques devant être vaccinés pour prévenir un décès était de 1133 alors qu'il était de 2508 pour les sujets non diabétiques, ce qui était significativement plus élevé ($p < 0,001$). Enfin, l'association entre la vaccination et la diminution de la mortalité était observée tout au long de l'année lorsque la période de suivi était étendue à 1 an, avec une association plus marquée de Décembre à Mai.

Cette étude démontre donc que la vaccination antigrippale est associée à une diminution de la mortalité toutes causes, de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité liée aux IDM et AVC chez les patients diabétiques. Même si l'absence de randomisation ne permet pas de conclure à un lien de causalité, ces résultats ont une certaine valeur dans le contexte actuel. A l'heure où la couverture vaccinale saisonnière de la grippe est souvent insuffisante (<50% des personnes à risque en 2018 en France) [3], cette étude nous apporte des arguments pour convaincre nos patients diabétiques des bienfaits de la vaccination antigrippale.

Références

[1] Kwong JC, et al. Acute myocardial infarction after laboratory confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345–353.

doi : [10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)

[2] Warren-Gash C, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701794.

doi : [10.1183/13993003.01794-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017)

[3] Bulletin hebdomadaire du 17/04/2019 - Santé Publique France.

Mots-clés

Vaccination, Grippe, Diabète, Mortalité toutes causes, Mortalité cardiovasculaire.