



Les vaccins antigrippaux peuvent protéger contre les maladies cardiovasculaires : les preuves s'accumulent et devraient être connues de la communauté canadienne de la santé publique

Philippe De Wals^{1,2*}, Michaël Desjardins³

Résumé

Les preuves de l'effet protecteur des vaccins antigrippaux dans la prévention des maladies cardiovasculaires (MCV) s'accumulent. Nous avons identifié 28 revues systématiques/ méta-analyses sur l'effet des vaccins antigrippaux sur les MCV comportant différentes questions de recherche, sources de données, critères de sélection et résultats. La plupart des résultats penchent en faveur d'un effet protecteur. Les résultats d'études expérimentales et observationnelles récemment publiées et non incluses dans ces analyses allaient dans le même sens. Les preuves sont très convaincantes en ce qui concerne les décès d'origine cardiovasculaire et les infarctus du myocarde non mortels chez les personnes à haut risque, mais elles sont plus faibles pour les adultes avec insuffisance cardiaque, arythmies et accidents vasculaires cérébraux, ainsi que pour les adultes à faible risque. Les données concernant les vaccins polysaccharides antipneumococciques sont également limitées et des données doivent être recueillies à partir des essais en cours sur les vaccins contre le virus respiratoire syncytial. Jusqu'à présent, cet effet n'a pas été pris en compte dans les évaluations économiques des vaccins antigrippaux et son inclusion pourrait modifier sensiblement leurs résultats. Cet effet n'est pas mentionné dans le Guide canadien d'immunisation et n'est pas connu de la majorité des vaccinateurs. L'objectif de ce bref commentaire est d'alerter la communauté canadienne de la santé publique et de fournir des informations qui pourraient être utilisées sur le terrain pour promouvoir l'utilité des vaccins antigrippaux.

Citation proposée : De Wals P, Desjardins M. Les vaccins antigrippaux peuvent protéger contre les maladies cardiovasculaires : Les preuves s'accumulent et devraient être connues de la communauté canadienne de la santé publique. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2023;49(10):476–82.

<https://doi.org/10.14745/ccdr.v49i10a04f>

Mots-clés : infection grippale, vaccin antigrippal, maladie cardiovasculaire, pneumonie

Introduction

Les preuves de l'effet protecteur des vaccins antigrippaux dans la prévention des maladies cardiovasculaires (MCV) s'accumulent. La reconnaissance de cet effet pourrait modifier sensiblement les résultats des évaluations économiques ainsi que la manière dont ces vaccins sont promus. Les infections grippales chez les adultes sont associées à un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables, notamment la mort subite, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'arythmie cardiaque et l'accident vasculaire cérébral (1,2). Une étude particulièrement intéressante a été menée en Ontario, montrant que la fréquence des admissions à l'hôpital pour infarctus aigu du myocarde était beaucoup plus élevée au cours des sept jours suivant une

infection grippale confirmée en laboratoire que pendant une période de contrôle (20,0 admissions par semaine contre 3,3 admissions par semaine; ratio des taux : 6,05, IC à 95 % : 3,86–9,50) (3). Dans cette étude, les échantillons respiratoires testés pour l'infection grippale à l'aide de méthodes de haute spécificité ont été soumis par des cabinets médicaux, des services d'urgence, des hôpitaux, des établissements de soins de longue durée et des services de santé publique dans le cadre de soins cliniques de routine, d'enquêtes sur des épidémies ou de recherches, ce qui signifie un large éventail de présentations cliniques et de gravité de l'infection. Les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde ont été obtenues à partir de la base

Cette œuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Affiliations

¹ Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, QC

² Institut national de Santé publique du Québec, Québec City, QC

³ Service d'infectiologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, QC

*Correspondance :
philippe.dewals@criucpq.ulaval.ca



de données sur les congés des patients de l’Institut canadien d’information sur la santé. La méthode des séries de cas autocontrôlées a été appliquée : seules les personnes ayant subi un événement intéressant sont incluses et agissent comme leur propre témoin (période à risque contre période témoin), ce qui signifie que les facteurs de confusion non variables dans le temps, tels que les comorbidités, sont éliminés (4). Dans une analyse écologique des données de l’état civil dans dix pays, la fraction des décès par cardiopathie ischémique attribuable à la grippe a été estimée à 3,9 %, variant de moins de 1 % à 10 % selon le pays et l’année (5).

Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer comment une infection peut déclencher une MCV : 1) l’induction de changements pro-inflammatoires dans la composition cellulaire des lésions athérosclérotiques, 2) l’induction d’un état procoagulant persistant, incluant l’activation des plaquettes, 3) l’augmentation des besoins métaboliques des tissus et organes périphériques compromettant la perfusion artérielle, et 4) l’infection et l’inflammation des cellules myocardiques perturbant la fonction cardiaque (6,7).

Effet protecteur des vaccins

Le rôle protecteur de la vaccination antigrippale sur la mortalité due aux MCV a été évoqué pour la première fois par Meyers dans une analyse d’un essai clinique et de trois études épidémiologiques publiée en 2003 (8). La première revue Cochrane consacrée à l’association entre la vaccination antigrippale et la réduction du risque cardiovasculaire a été publiée en 2008 et mise à jour en 2015 (9,10). Nous avons effectué une recherche dans PubMed qui a permis d’identifier 28 revues systématiques avec ou sans méta-analyse sur l’effet protecteur de la vaccination antigrippale sur les MCV, dont sept ont été publiées entre 2022 et 2023 (voir les détails dans le **matériel supplémentaire**). Comme le montre le **tableau 1**, ces études portaient sur des questions différentes et reposaient sur des sources de données, des critères de sélection et apportaient des résultats différents. La plupart des résultats penchent en faveur d’un effet protecteur, comme le montre la revue la plus complète, qui couvre 33 études. Sur les 52 comparaisons mentionnées dans le manuscrit, 40 ont montré une réduction statistiquement significative du risque, 11 ont montré une réduction non statistiquement significative du risque, et dans une seule comparaison, une augmentation non statistiquement significative du risque de 2 % a été observée pour les accidents vasculaires cérébraux (11). Les preuves sont particulièrement solides en ce qui concerne la survenue d’événements cardiaques chez les patients à haut risque, ce que confirment les résultats de quatre essais cliniques randomisés (deux de grande qualité et deux de faible qualité) révélant une diminution de 45 % du risque (IC à 95 % : 25 %–59 %) d’événements cardiovasculaires indésirables majeurs (décès cardiovasculaire ou hospitalisation

pour infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ou revascularisation coronarienne urgente) chez les participants ayant des antécédents de maladie coronarienne et au cours des 12 mois précédents (12). Il convient de noter que les facteurs de risque de complication de l’infection grippale et de maladie cardiovasculaire chez l’adulte se recoupent largement, à une exception près : l’hypertension, une affection fréquente dans la population adulte du Canada (24 %), mais qui ne figure pas dans la liste du Guide canadien d’immunisation des affections pour lesquelles la vaccination antigrippale est particulièrement recommandée (13,14).

Les résultats d’études publiées récemment et non incluses dans ces analyses apportent des preuves supplémentaires. Dans un essai clinique randomisé multicentrique sur l’effet du vaccin antigrippal inactivé chez des patients souffrant d’insuffisance cardiaque chronique, la vaccination n’a pas réduit de manière significative le premier résultat composite primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel) pendant toute la période d’essai de trois ans, alors que la vaccination a réduit les pneumonies d’origine communautaire de 42 % (IC à 95 % : 20 %–58 %). Toutefois, pendant les périodes de circulation maximale de la grippe, un effet protecteur statistiquement significatif de 18 % (IC à 95 % : 1 %–32 %) a été observé par rapport au résultat composite des MCV (23). Par ailleurs, les données administratives du Régime d’assurance maladie de l’Alberta ont été analysées pour évaluer le risque d’accident vasculaire cérébral (AVC), comprenant l’AVC ischémique aigu, l’hémorragie intracérébrale, l’hémorragie sous-arachnoïdienne et l’accident ischémique transitoire, après la vaccination antigrippale au cours de la période 2009–2018. Après ajustement des données démographiques et des comorbidités, une vaccination récente contre la grippe a apporté une protection statistiquement significative de 22 % (IC à 95 % : 21 %–24 %) (24).

Analyses économiques

Les issues cardiovasculaires sont rarement pris en compte dans les évaluations économiques des vaccins antigrippaux. Les hospitalisations liées à ces effets ont été spécifiquement incluses dans quelques évaluations économiques d’essais de vaccins antigrippaux inactivés à forte dose rapportées dans une revue systématique, qui a conclu que la réduction des complications cardiorespiratoires était un déterminant important des avantages économiques de la vaccination (25). La pneumonie peut directement entraîner la mort ou contribuer à une issue fatale plus lointaine, mais les séquelles permanentes ne sont pas fréquentes (26). Les conséquences à long terme des effets cardiovasculaires indésirables sont beaucoup plus graves, notamment en ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux (27). Une méta-analyse portant sur le rapport coût-efficacité de la vaccination antigrippale des personnes âgées dans les pays à revenu élevé a conclu que les rapports



Tableau 1 : Principales caractéristiques des méta-analyses publiées entre 2021 et 2023 et portant sur l'effet potentiel des vaccins antigrippaux sur les maladies cardiovasculaires chez les adultes

Référence	Objectifs	Nombre d'études incluses	Principaux résultats ^a
Diaz-Arocutipa et al., 2022 (15)	Évaluer l'effet du vaccin antigrippal sur les issues cardiovasculaires chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne.	5 ECR portant sur 4211 patients	<p>Le vaccin antigrippal a réduit de manière significative le risque d'événement cardiovasculaire indésirable majeur (RR : 0,63, IC à 95 % : 0,51–0,77), de mortalité toutes causes confondues (RR : 0,58, IC à 95 % : 0,40–0,84) et de mortalité cardiovasculaire (RR : 0,53, IC à 95 % : 0,38–0,74).</p> <p>La réduction du risque d'infarctus du myocarde n'était pas statistiquement significative (RR : 0,69, IC à 95 % : 0,47–1,02).</p>
Maniar et al., 2022 (16)	Méta-analyse actualisée incluant tous les ECR ayant évalué le vaccin antigrippal et son association avec les issues cardiovasculaires.	8 ECR comprenant un total de 14420 patients	<p>Le vaccin antigrippal, comparé au contrôle/placebo, a été associé à un risque significativement plus faible d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs au cours du suivi (RR : 0,75, IC à 95 % : 0,57–0,97).</p>
Gupta et al., 2022 (17)	Revue systématique et méta-analyse visant à déterminer si la vaccination contre la grippe réduit les événements vasculaires indésirables et la mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.	7 études non randomisées portant sur un total de 247 842 patients	<p>Le risque de mortalité toutes causes confondues est significativement réduit dans les 12 mois suivant l'administration du vaccin antigrippal à un patient souffrant d'insuffisance cardiaque (RR : 0,75, IC à 95 % : 0,71–0,79); certitude de preuve très faible.</p> <p>Le risque de mortalité cardiovasculaire a été significativement réduit (RR : 0,77, IC à 95 % : 0,73–0,81); certitude de preuve faible.</p> <p>Le risque combiné d'hospitalisation toutes causes confondues était plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque vaccinés (RR : 1,24, IC à 95 % : sur la base de deux études; certitude de preuve très faible).</p>
Jaiswal et al., 2022 (18)	Estimer l'effet de la vaccination antigrippale sur les issues cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.	5 ECR et 13 études d'observation, portant sur un total de 22 532 165 patients, ont été inclus.	<p>Après un suivi moyen de 1,5 an, le groupe vacciné montrait un risque plus faible de mortalité toutes causes confondues (HR : 0,71, IC à 95 % : 0,63–0,80), d'événement cardiovasculaire indésirable majeur (HR : 0,83, IC à 95 % : 0,72–0,96), de mortalité cardiovasculaire (HR : 0,78, IC à 95 % : 0,68–0,90) et d'infarctus du myocarde (HR : 0,82, IC à 95 % : 0,74–0,92).</p> <p>L'incidence des accidents vasculaires cérébraux (HR : 1,03, IC à 95 % : 0,92–1,06) et de l'insuffisance cardiaque (HR : 0,74, IC à 95 % : 0,51–1,08) ne différait pas entre les deux groupes.</p>
Behrouzi et al., 2022 (12)	Évaluer si la vaccination contre la grippe saisonnière est associée à un risque plus faible d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels.	6 ECR publiés portant sur un total de 9 001 participants	<p>La vaccination antigrippale a été associée à un risque plus faible d'événements cardiovasculaires composites (3,6 % contre 5,4 %; RR : 0,66, IC à 95 % : 0,53–0,83).</p> <p>La protection a été confirmée chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu récent (RR : 0,55, IC à 95 % : 0,41–0,75), mais pas chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents de maladie cardiaque (RR : 1,00, IC à 95 % : 0,68–1,47).</p>
Tavabe et al., 2023 (19)	Identifier les études portant sur les effets potentiels du vaccin antigrippal sur le risque d'arythmie.	1 ECR portant sur 2 532 patients et 6 études d'observation portant sur 31 674 45 patients ont été inclus	<p>Un ECR a démontré un bénéfice non significatif contre l'arythmie : (RC : 0,43, IC à 95 % : 0,11–1,64) chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde ou souffrant d'une maladie coronarienne stable à haut risque.</p> <p>Une méta-analyse basée sur des études d'observation a montré que la vaccination était associée à un risque significativement plus faible d'arythmie (RC : 0,82, IC à 95 % : 0,70–0,97).</p>
Liu et al., 2023 (20)	Étudier la relation entre la vaccination contre la grippe et l'accident vasculaire cérébral et son hospitalisation chez les personnes âgées.	14 études d'observation ont été incluses pour un total de 319 864 participants	<p>Le RC résumé de la survenue d'une hospitalisation pour AVC chez les personnes vaccinées par rapport au groupe non vacciné était de 0,84 (IC à 95 % : 0,78–0,90).</p>
Addario et al., 2023 (11)	Résumer l'impact de la vaccination contre la grippe, le zona et le pneumocoque sur le risque d'événements cardiovasculaires chez les personnes âgées de 65 ans et plus.	Au total, 33 études portant sur la vaccination contre la grippe ont été analysées	<p>Sur les 52 comparaisons mentionnées dans le manuscrit, 40 ont montré une réduction statistiquement significative du risque, 11 une réduction non statistiquement significative du risque et, dans une seule comparaison, une augmentation non statistiquement significative du risque de 2 % a été observée.</p> <p>En outre, la vaccination répétée contre la grippe a montré un effet protecteur constant et dépendant du nombre de dose contre les syndromes coronariens aigus et les accidents vasculaires cérébraux.</p>



Tableau 1 : Principales caractéristiques des méta-analyses publiées entre 2021 et 2023 et portant sur l'effet potentiel des vaccins antigrippaux sur les maladies cardiovasculaires chez les adultes (suite)

Référence	Objectifs	Nombre d'études incluses	Principaux résultats ^a
Gupta <i>et al.</i> , 2023 (21)	Fournir des preuves de l'effet protecteur de la vaccination antigrippale chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires.	15 études portant sur un total de 745 001 patients ont été incluses dans l'analyse, dont 6 ECR, 7 études de cohortes rétrospectives et 2 études cas-témoins	Des taux plus faibles de mortalité toutes causes confondues (RC : 0,74, IC à 95 % : 0,64–0,86), de décès cardiovasculaire (RC : 0,73, IC à 95 % : 0,59–0,92) et d'accident vasculaire cérébral (RC : 0,71, IC à 95 % : 0,57–0,89) ont été observés. Il n'y avait pas de différence statistique significative dans les taux d'infarctus du myocarde (RC : 0,91, IC à 95 % : 0,69–1,21) ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RC : 1,06, IC à 95 % : 0,85–1,31).
Modin <i>et al.</i> , 2023 (22)	Méta-analyse d'ECR visant à évaluer l'effet de la vaccination antigrippale sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque.	5 ECR évalués par des pairs et 1 ECR non évalué par des pairs, pour un total de 9 340 patients, ont été inclus. Le critère d'évaluation principal était un composite de décès cardiovasculaire, de syndrome coronarien aigu, de thrombose de stent ou de revascularisation coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque	La vaccination antigrippale a été associée à une réduction de l'incidence du critère composite principal (HR à effets aléatoires : 0,74, IC à 95 % : 0,63–0,88, $p < 0,001$, $I^2 = 52\%$), des décès cardiovasculaires (rHR : 0,63, IC à 95 % : 0,42–0,95, $p = 0,028$, $I^2 = 58\%$) et des décès toutes causes confondues (rHR : 0,72, IC à 95 % : 0,54–0,95, $p = 0,0227$, $I^2 = 52\%$).

Abbreviations : AVC, accident vasculaire cérébral; ECR, essai contrôlé randomisé; HR, hazard ratio (rapport de risque); IC, intervalle de confiance; RC, rapport de cote; rHR, randomized hazard ratio (rapport de risque randomisé); RR, risque relatif

^a Efficacité/protection du vaccin = (1 RR/HR/RC) exprimé en pourcentage

coût-efficacité différenciels dans une perspective sociétale étaient favorables, quels que soient les types de vaccins (28). Ce n'est pas nécessairement le cas lorsque l'on adopte une perspective axée sur le système de santé. Au Québec, une évaluation économique de la vaccination antigrippale à dose standard inactivée a conclu qu'elle n'était pas rentable dans les groupes atteints de maladies chroniques âgés de 5 à 64 ans et chez les personnes en bonne santé de tout âge, et qu'elle s'approchait du seuil de rentabilité (45 000 \$/AVAQ, année de vie ajustée en fonction de la qualité, correspondant au produit intérieur brut par habitant au Canada en 2015) chez les personnes en bonne santé âgées de 75 ans et plus (29). En conséquence, il a été proposé de retirer les adultes en bonne santé âgés de 60 à 74 ans de la liste des groupes à haut risque d'hospitalisation et de décès liés à la grippe qui avaient un accès gratuit à la vaccination.

L'inclusion de résultats cardiovasculaires dans le scénario de base (résultats avec un niveau de preuve élevé) et dans les analyses de sensibilité (résultats avec un niveau de preuve modéré) de l'évaluation économique des vaccins ciblant les infections respiratoires pourrait modifier sensiblement les résultats de l'évaluation économique, en particulier pour les groupes à haut risque. Cela est particulièrement important dans le contexte de la disponibilité croissante des vaccins antigrippaux de nouvelle génération, dont le coût d'achat est plus élevé que celui des vaccins plus anciens.

Promotion de la vaccination

Les résultats de l'enquête sur la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière 2021–2022 ont montré que le taux d'acceptation global dans la population adulte était de 39 %, atteignant 71 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus, mais seulement 38 % chez les adultes âgés de 18 à 64 ans souffrant d'une maladie chronique, ce qui est bien inférieur aux objectifs nationaux de couverture fixés à 80 % (30). En 2021, l'American College of Cardiology et la Fédération mondiale du cœur ont publié une déclaration portant sur l'effet des vaccins antigrippaux sur les MCV (4). L'importance de la protection contre les MCV est peut-être bien connue des cardiologues, mais ce n'est certainement pas le cas dans le réseau de santé publique canadien, car elle n'est pas mentionnée dans la plus récente déclaration sur la vaccination contre la grippe saisonnière (2022–2023) du Comité consultatif national de l'immunisation ni dans le Guide canadien d'immunisation (14).

Au Danemark, un essai randomisé en grappes a été mené pendant la saison grippale 2022–2023 auprès d'environ un million de citoyens âgés de 65 ans et plus (31). Les ménages ont été assignés de manière aléatoire aux soins habituels ou ont reçu neuf courtes lettres électroniques différentes, conçues sur la base de différents concepts comportementaux. Par rapport aux soins habituels, les taux de vaccination contre la grippe étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu une lettre électronique



soulignant les potentiels effets cardiovasculaires bénéfiques de la vaccination (81,00 % contre 80,12 %; différence de 0,89 % point [IC à 95 % : 0,29–1,48]). Les autres lettres qui ne soulignaient pas les potentiels effets cardiovasculaires bénéfiques de la vaccination (7 sur 9) ont été inefficaces, à l'exception de celle qui contenait un rappel. Bien que l'ampleur de l'effet de cette intervention ultralégère soit modeste, il s'agit d'une « preuve de concept » selon laquelle les personnes âgées sont réceptives à l'information sur leur risque de contracter une maladie cardiovasculaire. Des recherches supplémentaires devraient être menées pour évaluer l'impact sur le terrain des messages portant sur les maladies cardiovasculaires diffusés par les fournisseurs de soins de santé, y compris les médecins de famille et les pharmaciens.

Conclusion

Les données disponibles concernant l'effet protecteur des vaccins antigrippaux sur les maladies cardiovasculaires sont suffisamment solides pour que cet effet soit pris en compte dans les futures évaluations économiques. La mention de cet effet potentiel pourrait modifier la perception de la population quant à l'utilité des vaccins antigrippaux et favoriser l'adoption du vaccin. Les messages préparés par les autorités de santé publique et les renseignements fournis aux patients par les vaccinateurs, y compris les médecins de famille, les infirmières et les pharmaciens, devraient contenir des informations actualisées sur cette question. Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), le virus respiratoire syncytial et les infections à *Streptococcus pneumoniae* peuvent également entraîner des effets cardiovasculaires indésirables qui peuvent être évités par la vaccination (3,32,33). Les preuves sont solides pour les vaccins COVID, mais pas pour les vaccins antipneumococciques, en raison de l'absence d'études de haute qualité. Les preuves doivent encore être rassemblées pour les nouveaux vaccins contre le virus respiratoire syncytial destinés aux adultes qui sont ou seront commercialisés dans un proche avenir.

Déclaration des auteurs

Les auteurs ont contribué à parts égales à la conceptualisation du manuscrit, à la collecte et à l'analyse des données, à l'interprétation des données et à la rédaction du manuscrit.

Intérêts concurrents

Aucun à signaler.

Remerciements

Ce commentaire a été rédigé pendant le séjour du premier auteur en Belgique dans le cadre d'une chaire International Collen-Francqui de l'Université d'Anvers.

Financement

Aucun financement n'a été reçu pour ce travail.

Références

1. Kwok CS, Aslam S, Kontopantelis E, Myint PK, Zaman MJ, Buchan I, Loke YK, Mamas MA. Influenza, influenza-like symptoms and their association with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract* 2015;69(9):928–37. [DOI](#) [PubMed](#)
2. Liprandi ÁS, Liprandi MI, Zaidel EJ, Aisenberg GM, Baranchuk A, Barbosa EC, Sánchez GB, Alexander B, Zanetti FT, Santi RL, Múnера-Echeverri AG, Perel P, Piskorz D, Ruiz-Mori CE, Saucedo J, Valdez O, Juanatey JR, Piñeiro DJ, Pinto FJ, Quintana FS. Influenza Vaccination for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Americas: Consensus document of the Inter-American Society of Cardiology and the World Heart Federation. *Glob Heart* 2021;16(1):55. [DOI](#) [PubMed](#)
3. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, Katz K, Ko DT, McGeer AJ, McNally D, Richardson DC, Rosella LC, Simor A, Smieja M, Zahariadis G, Gubbay JB. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345–53. [DOI](#) [PubMed](#)
4. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515. [DOI](#) [PubMed](#)
5. Chaves SS, Nealon J, Burkart KG, Modin D, Biering-Sørensen T, Ortiz JR, Vilchis-Tella VM, Wallace LE, Roth G, Mahe C, Brauer M. Global, regional and national estimates of influenza-attributable ischemic heart disease mortality. *EClinicalMedicine* 2022;55:101740. [DOI](#) [PubMed](#)
6. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;380(2):171–6. [DOI](#) [PubMed](#)



7. Young-Xu Y, Smith J, Mahmud SM, Van Aalst R, Thommes EW, Neupane N, Lee JK, Chit A. Laboratory-confirmed influenza infection and acute myocardial infarction among United States senior Veterans. *PLoS One* 2020;15(12):e0243248. [DOI](#) [PubMed](#)
8. Meyers DG. Myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death may be prevented by influenza vaccination. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(2):146–9. [DOI](#) [PubMed](#)
9. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005050. [DOI](#) [PubMed](#)
10. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(5):CD005050. [DOI](#) [PubMed](#)
11. Addario A, Célarier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *Geroscience* 2023;1–29. Epub ahead of print. [DOI](#) [PubMed](#)
12. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, Udell JA. Association of influenza vaccination with cardiovascular risk: A meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(4):e228873. [DOI](#) [PubMed](#)
13. Garies S, Hao S, McBrien K, Williamson T, Peng M, Khan NA, Padwal RS, Quan H, Leung AA; for Hypertension Canada's Research and Evaluation Committee. Prevalence of Hypertension, Treatment, and Blood Pressure Targets in Canada Associated With the 2017 American College of Cardiology and American Heart Association Blood Pressure Guidelines. *JAMA Netw Open* 2019;2(3):e190406. [DOI](#) [PubMed](#)
14. Déclaration du comité consultatif : Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022-2023. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2022-2023.html>
15. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Mamas MA, Vicent L. Influenza vaccine improves cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2022;47:102311. [DOI](#) [PubMed](#)
16. Maniar YM, Al-Abdouh A, Michos ED. Influenza Vaccination for Cardiovascular Prevention: Further Insights from the IAMII Trial and an Updated Meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2022;24(10):1327–35. [DOI](#) [PubMed](#)
17. Gupta C, Sachdeva A, Khamar J, Bu C, Bartoszko J, Loeb M. Effectiveness of the influenza vaccine at reducing adverse events in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2022;40(25):3433–43. [DOI](#) [PubMed](#)
18. Jaiswal V, Ang SP, Yaqoob S, Ishak A, Chia JE, Nasir YM, Anjum Z, Alraies MC, Jaiswal A, Biswas M. Cardioprotective effects of influenza vaccination among patients with established cardiovascular disease or at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(14):1881–92. [DOI](#) [PubMed](#)
19. Tavabe NR, Kheiri S, Dehghani M, Mohammadian-Hafshejani A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Relationship between Receiving the Flu Vaccine with Acute Cerebrovascular Accident and Its Hospitalization in the Elderly. *BioMed Res Int* 2023;2023:2606854. [DOI](#) [PubMed](#)
20. Liu M, Lin W, Song T, Zhao H, Ma J, Zhao Y, Yu P, Yan Z. Influenza vaccination is associated with a decreased risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:970533. [DOI](#) [PubMed](#)
21. Gupta R, Quy R, Lin M, Mahajan P, Malik A, Sood A, Sreenivasan J, Bandyopadhyay D, Goel A, Agrawal A, Vyas AV, Patel NC, Frishman WH, Aronow WS. Role of Influenza Vaccination in Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev* 2023. Epub ahead of print. [DOI](#) [PubMed](#)
22. Modin D, Lassen MC, Claggett B, Johansen ND, Keshtkar-Jahromi M, Skaarup KG, Nealon J, Udell JA, Vardeny O, Solomon SD, Gislason G, Biering-Sørensen T. Influenza vaccination and cardiovascular events in patients with ischaemic heart disease and heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023. Epub ahead of print. [DOI](#) [PubMed](#)
23. Loeb M, Roy A, Dokainish H, Dans A, Palileo-Villanueva LM, Karaye K, Zhu J, Liang Y, Goma F, Damasceno A, Alhabib KF, Yonga G, Mondo C, Almahmeed W, Al Mulla A, Thanabalan V, Rao-Melacini P, Grinvalds A, McCready T, Bangdiwala SI, Yusuf S; Influenza Vaccine to Prevent Adverse Vascular Events investigators. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2022;10(12):e1835–44. [DOI](#) [PubMed](#)



24. Holodinsky JK, Zerna C, Malo S, Svenson LW, Hill MD. Association between influenza vaccination and risk of stroke in Alberta, Canada: a population-based study. *Lancet Public Health* 2022;7(11):e914–22. [DOI](#) [PubMed](#)
25. Colrat F, Thommes E, Largeron N, Alvarez FP. Economic evaluation of high-dose inactivated influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years: A systematic literature review. *Vaccine* 2021;39 Suppl 1:A42–50. [DOI](#) [PubMed](#)
26. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am* 2019;103(3):487–501. [DOI](#) [PubMed](#)
27. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE Jr, Haley EC Jr; RANTTAS Investigators. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *Stroke* 1998;29(2):447–53. [DOI](#) [PubMed](#)
28. Dilokthornsakul P, Lan LM, Thakkinstian A, Hutubessy R, Lambach P, Chaiyakunapruk N. Economic evaluation of seasonal influenza vaccination in elderly and health workers: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;47:101410. [DOI](#) [PubMed](#)
29. Comité sur l'immunisation du Québec. Revision of the Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec. Institut national de santé publique du Québec. 2018. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2470_revision_programme_immunisation_influenza.pdf
30. Agence de la santé publique du Canada. Couverture saisonnière de la vaccination contre la grippe au Canada, 2021–2022 Ottawa, ON : ASPC. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization-vaccines/vaccination-coverage/seasonal-influenza-survey-results-2021-2022/full-report.html>
31. Johansen ND, Vaduganathan M, Bhatt AS, Lee SG, Modin D, Claggett BL, Dueger EL, Samson SI, Loiacono MM, Køber L, Solomon SD, Sivapalan P, Jensen JU, Martel CJ, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. Electronic nudges to increase influenza vaccination uptake in Denmark: a nationwide, pragmatic, registry-based, randomised implementation trial. *Lancet* 2023;401(10382):1103–14. [DOI](#) [PubMed](#)
32. Akhtar Z, Trent M, Moa A, Tan TC, Fröbert O, MacIntyre CR. The impact of COVID-19 and COVID vaccination on cardiovascular outcomes. *Eur Heart J Suppl* 2023;25 Suppl A:A42–9. [DOI](#) [PubMed](#)
33. Jaiswal V, Ang SP, Lnu K, Ishak A, Pokhrel NB, Chia JE, Hajra A, Biswas M, Matetic A, Dhatt R, Mamas MA. Effect of Pneumococcal Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11(13):3799. [DOI](#) [PubMed](#)