

COUP D'ŒIL

ÉTAT DES PRATIQUES

Prévention d'événements cardiovasculaires et innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 en contexte réel chez les personnes atteintes de diabète de type 2

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux disponible au Canada. Différentes études ont suggéré que ces médicaments réduisaient l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (ECM)¹ chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Cependant, certaines de ces études comportaient des limites méthodologiques importantes rendant leurs résultats difficiles à interpréter. Depuis 2018, Diabète Canada et un consensus d'experts du Collège américain de cardiologie recommandent l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2 chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire. L'utilisation de cette classe de médicaments augmente donc au sein de cette population.

Les effets indésirables associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 ont par ailleurs suscité des inquiétudes. Santé Canada et la Food and Drug Administration des États-Unis ont émis des avis de sécurité concernant l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et les risques d'infection sévère des voies urinaires, d'acidocétose diabétique et d'amputation des membres inférieurs. Toutefois, le risque d'événements cardiovasculaires ainsi que l'innocuité associés à leur utilisation dans un contexte de vie réelle demeurent incertains.

Compte tenu de l'importance de la prévention des événements cardiovasculaires dans cette population et des préoccupations récentes concernant certains effets indésirables graves associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2, il devenait urgent d'évaluer le risque d'événements cardiovasculaires et l'innocuité de cette classe de médicaments dans un contexte réel d'usage. Ce COUP D'ŒIL fait principalement état du risque d'ECM associé aux inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), examiné à partir des cohortes canadiennes et britanniques. Il compare aussi leur innocuité en se penchant sur les risques d'urosepsie, d'acidocétose diabétique et d'amputation des membres inférieurs associés à leur utilisation chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

Il est possible de consulter l'état des pratiques complet sur le site inesss.qc.ca.

¹ Dans le cadre de ce projet, un événement cardiovasculaire majeur (ECM) est défini comme étant la première occurrence d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un décès cardiovasculaire.

Risque d'événements cardiovasculaires majeurs associé aux inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



L'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 est associée à une **diminution significative du risque d'ECM** (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,69 – 0,84) chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

L'analyse des risques de chaque composante individuelle d'ECM indique que, comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4, l'utilisation d'un **inhibiteur du SGLT2 est associée à une** :



diminution significative du :

- risque d'infarctus du myocarde
(RRI : 0,82; IC à 95 % : 0,70 – 0,96)
- risque de décès d'origine cardiovasculaire
(RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54 – 0,67)



diminution non significative du :

- risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique
(RRI : 0,85; IC à 95 % : 0,72 – 1,01)



De plus, comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4, l'utilisation d'un **inhibiteur du SGLT2 est également associée à une** :



diminution significative du :

- risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque
(RRI : 0,43; IC à 95 % : 0,37 – 0,51)
- risque de mortalité toutes causes confondues
(RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54 – 0,67)



Les analyses effectuées indiquent que l'âge, le sexe, l'antécédent de maladies cardiovasculaires, l'antécédent d'usage d'insuline ou le type de molécule de SGLT2 utilisée ne jouent pas un rôle significatif dans l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'ECM.

IC : intervalle de confiance

RRI : rapport de risques instantanés (probabilité que l'événement se produise dans un intervalle de temps donné)

Innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 est associée à :



diminution significative du risque d'urosepsie
(*RRI* : 0,58; *IC* à 95 % : 0,42 – 0,80)



une augmentation significative du risque d'acidose diabétique
(*RRI* : 2,85; *IC* à 95 % : 1,99 – 4,08)



une absence de différence significative pour le risque d'amputation des membres inférieurs (*RRI* : 0,88; *IC* à 95 % : 0,71 – 1,09)

Les analyses effectuées indiquent que l'âge, le sexe, l'antécédent d'usage d'insuline ou le type de molécule de SGLT2 utilisée **ne jouent pas un rôle significatif** dans l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue de l'urosepsie, de l'acidose diabétique et de l'amputation des membres inférieurs.

Le taux d'incidence brut de la gangrène de Fournier était **similaire** chez les utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4

Nombre d'événements $_{SGLT2} = 15$; nombre d'événements $_{DPP-4} = 25$

Taux d'incidence $_{SGLT2}$ (*IC* à 95 %) : 0,08 (0,05 – 0,13);

Taux d'incidence $_{DPP-4}$ (*IC* à 95 %) : 0,14 (0,09 – 0,21) par 1 000 personnes-années

Conclusions

Les résultats de cette large étude de cohorte rétrospective multicentrique indiquent que les inhibiteurs du SGLT2 offrent des avantages cardioprotecteurs supérieurs comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 chez les personnes atteintes de diabète de type 2. De plus, ils fournissent des informations importantes quant à leur innocuité dans un contexte de vie réelle.

Notes méthodologiques

Devis d'étude	Étude de cohorte populationnelle rétrospective (n = 209 867) ¹ réalisée en collaboration avec le Réseau canadien d'études observationnelles sur l'effet des médicaments. Cette étude multicentrique a réuni les résultats des provinces de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de la Saskatchewan, du Manitoba, de l'Ontario, du Québec, de la Nouvelle-Écosse ainsi que du Royaume-Uni (Clinical Practice Research Datalink).
Population	Personnes recevant un SGLT2 ou un DPP-4 entre la date de la première ordonnance ² d'un SGLT2 et le 30 juin 2018. Inclut à la fois les nouveaux utilisateurs amorçant un traitement avec un SGLT2 (nouveaux utilisateurs incidents) et les utilisateurs ayant fait le transfert d'un DPP-4 vers un SGLT2 (nouveaux utilisateurs prévalents).
Source de données	Banques de données médico-administratives constituées des services pharmaceutiques, des services médicaux provenant des demandes de paiement des médecins rémunérés à l'acte, des hospitalisations en soins de courte durée, des consultations à l'urgence ainsi que des registres provinciaux de la statistique de l'état civil – Décès.
Date d'entrée dans la cohorte	Date de service d'un SGLT2 et date de service correspondant pour un DPP-4.
Durée de suivi	Jusqu'à la survenue d'un événement, de l'arrêt du traitement, du décès, de la fin de couverture au régime d'assurance maladie ou de la fin de l'étude (30 juin 2018), selon la première éventualité.
Choix des comparateurs admissibles	Identification des comparateurs (utilisateurs de DPP-4) les plus semblables aux utilisateurs de SGLT2 selon 1) le niveau de traitement antidiabétique reçu dans les 365 jours précédents, 2) la présence d'une date de service dans une fenêtre de temps rapprochée de la date d'entrée d'un SGLT2, 3) une durée semblable d'utilisation antérieure d'un DPP-4 (pour les prévalents) et 4) la présence d'une ordonnance de GLP-1 dans les 365 jours précédents.
Score de propension et appariement	Utilisation du score de propension estimé à partir d'un modèle de régression logistique conditionnelle séparément chez les utilisateurs incidents et prévalents. Chaque utilisateur de SGLT2 a été apparié, selon un ordre chronologique, dans un rapport 1:1 et sans remise, à un utilisateur de DPP-4 du même sous-ensemble ayant le score de propension le plus proche.
Groupes d'exposition	Deux catégories mutuellement exclusives: les inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments antidiabétiques et les inhibiteurs de la DPP-4 (alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) seuls ou en combinaison avec des médicaments antidiabétiques autres que les SGLT2.
Définition de l'exposition	Selon une approche dite « telle que traitée dans la réalité », où la durée d'exposition au médicament prend fin lors de l'arrêt du traitement, défini par un écart entre deux ordonnances consécutives de 30 jours ou plus, ou lors de l'amorce d'un SGLT2 pour les utilisateurs d'un DPP-4.
Analyse statistique	Estimation des rapports de risques instantanés (RRI) à l'aide de modèles à risques proportionnels de Cox. Une méta-analyse avec un modèle à effets aléatoires a été réalisée afin de combiner les estimations des RRI de chaque région.

¹ La taille de la cohorte varie en fonction des critères d'exclusion établis pour les différentes conditions examinées (urosepie (n = 208 244), acidocétose diabétique (n = 208 757), amputation des membres inférieures (n = 207 817)).

² La date de la première ordonnance de SGLT2 est variable selon les régions (le 4 février 2013 (Royaume-Uni) et entre le 3 juin 2014 et le 1^{er} novembre 2017 (provinces canadiennes)).

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

Jean-Marc Daigle, M. Sc.

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Direction

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Transfert de connaissances

Adriana Freitas, Ph. D.

Claude Boutin, M. Ps.

Patsy Hayes, graphiste

Renée Latulippe, M.A.