INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

MAI 2020

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

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction du médicament

Québec

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

Rédigé par
Jean-Marc Daigle
Éric Tremblay

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 3 février 2020.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS en collaboration avec le Réseau canadien pour l'étude observationnelle des médicaments (RCEOEM[1]), (Canadien Network for Observational Drug Effect Studies, CNODES).

Membres de l'équipe de projet

Équipe INESSS
Jean-Marc Daigle, M. Sc.
Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

RCEOM - Collaborateurs

Équipe - Centre de coordination
Sophie Dell'Aniello, M. Sc.
Pierre Ernst, M.D., M. Sc., FRCPC
Kristian Filion, Ph. D.
Lisa Lix, B.S.H.Ec., M. Sc., Ph. D., P. Stat.
Audray St-Jean, M. Sc.
Oriana Yu, M.D., M. Sc.

Équipe - Colombie-Britannique
Greg Carney, Ph. D.
Colin Dormuth, M. Sc., Sc. D.
Anat Fisher, M.D., Ph. D.
Jason Kim, M.P.H., B. H. Sc.

Équipe - Alberta
Zhihai Ma, M. Sc.
Paul Ronksley, Ph. D.

Équipe - Saskatchewan
Nianping Hu, Ph. D.

Équipe – Manitoba
Silvia Alessi-Severini, Ph. D.
Matthew Dahl, B. Sc.

Équipe - Ontario
Baiju Shah, M.D., Ph. D.
Michael Fralick, M.D., FRCPC
C. Fangyun Wu, M. Sc.

Équipe - Nouvelle-Écosse
Shawn Bugden, B. Sc. (Pharm), M. Sc., Pharm. D.
Steve Doucette, M. Sc.
Hala Tamim, Ph. D.
Yan Wang, M. Sc.

Équipe - Royaume-Uni
Vanessa Brunetti, M. Sc.
Antonios Douros, M.D., Ph. D.
Christopher Filliter, M. Sc.
Hui Yin, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique
Marie-Claude Breton, Ph. D.

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

Gestion de l'information
José Perez, M. Sc.

Soutien administratif
Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020
Bibliothèque et Archives Canada, 2020
ISBN 978-2-550-86357-1 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). 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. Rédigé par Jean-Marc Daigle et Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS; 2020. 103 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

[1] Le RCEOEM est un centre collaborateur du Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments (RIEM), qui est financé par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC; subvention n° DSE-146021).

Comité d’excellence clinique en usage optimal du médicament

Dr Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill (président)

Mme Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nation4ale (vice-présidente)

Dre Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

Dre Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

Dr Mathieu Forster, médecin, certification du Collège des médecins de famille du Canada

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

Mme Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

Mme Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée (IPS) en soins de première ligne, CIUSSS du Nord-de-l’Île-de-Montréal — Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

Mme Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L’institut tient aussi à remercier les membres du Steering Committee du Réseau canadien d’études observationnelles sur l’effet des médicaments (RCEOEM) qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

Dr Samy Suissa, professeur, Département de médecine et Département d’épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail de l’Université McGill; directeur, Centre d’épidémiologie clinique de l’Institut Lady Davis de l’Hôpital général juif

M. Robert Platt, professeur et titulaire de la Chaire Albert Boehringer en pharmacoépidémiologie, Département de pédiatrie et Département d’épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail de l’Université McGill

M. Colin Dormuth, professeur, Département d’anesthésiologie, de pharmacologie et de thérapeutique de l’Université de la Colombie-Britannique

Mme Brenda Hemmelgarn, professeure, Département de médecine et Département des sciences de la santé communautaire de l’Université de Calgary

Mme Jacqueline Quail, chercheuse, Conseil sur la qualité des soins de santé de la Saskatchewan; professeure, Collège de médecine et École de santé publique de l’Université de la Saskatchewan, Département des sciences de la santé communautaire de l’Université du Manitoba et Département d’administration de la santé de l’Université de l’Île-du-Prince-Édouard

M. Dan Chateau, professeur, Département des sciences de la santé communautaire de l'Université du Manitoba; chercheur, Centre des politiques en matière de santé du Manitoba

M. Michael Paterson, scientifique principal, Programme de recherche sur les maladies chroniques et la pharmacothérapie à l'ICES

M. Jacques LeLorier, professeur, Département de médecine et Département de pharmacologie et physiologie de l'Université de Montréal; directeur, Unité de recherche en pharmacoéconomie et pharmacoépidémiologie du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

M. Adrian Levy, professeur, Département d'épidémiologie et Département de santé communautaire de l'Université de Dalhousie

Dr Pierre Ernst, pneumologue, Hôpital général juif; professeur de médecine, Université McGill; chercheur, Centre d'épidémiologie clinique de l'Institut Lady Davis de l'Hôpital général juif

M. Kristian Filion, professeur, Département de médecine et Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail de l'Université McGill; chercheur, Centre d'épidémiologie clinique de l'Institut Lady Davis de l'Hôpital général juif

Mme Ingrid Sketris, professeure, Collège de pharmacie, École de gestion des services de santé et Département de santé communautaire et d'épidémiologie de l'Université de Dalhousie

Mme Lisa Lix, professeure, Département des sciences de la santé communautaire de l'Université du Manitoba

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce document déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. La Dre Alessi-Severini a reçu des subventions de recherche de la part de Pfizer et Merck. Toutefois, les projets concernés ne portent ni sur les inhibiteurs du SGLT2 ni sur les inhibiteurs de la DPP-4. Tous les autres collaborateurs externes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document ; les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS V
INTRODUCTION 1
1. OBJECTIFS 5
2. MÉTHODOLOGIE 7
2.1. Devis des études 7
2.2. Source des données 7
2.3. Populations à l'étude 8
2.3.1. Population source 8
2.3.2. Population à l'étude 8
2.4. Variables à l'étude 10
2.4.1. Variables sociodémographiques 10
2.4.2. Caractéristiques cliniques du diabète 10
2.4.3. Antécédents médicaux 10
2.4.4. Usage antérieur de médicaments 11
2.4.5. Variables spécifiques à l'utilisation des soins de santé 12
2.4.6. Variables spécifiques aux données du Royaume-Uni (CPRD) 12
2.4.7. Variables spécifiques aux diagnostics liés à un événement d'intérêt 12
2.5. Analyse des données 13
2.5.1. Objectif spécifique 1 13
2.5.2. Objectifs spécifiques 2 et 3 13
2.5.3. Analyses de sensibilité 17
2.6. Éthique 18
2.7. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles 18
2.8. Validation par les pairs 18
3. RÉSULTATS 19
3.1. Objectif spécifique 1 : Caractéristiques des nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1 19
3.2 Objectif spécifique 2 : Risque d'événements cardiovasculaires associé aux inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 22
3.2.1. Caractéristiques des utilisateurs 22
3.2.2. Risques d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 23
3.2.3. Résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité 26
3.3 Objectif spécifique 3 : Innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 28

3.3.1. Risque d'urosepsie associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 28
3.3.2. Risque d'acidocétose diabétique associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 29
3.3.3. Risque d'amputation des membres inférieurs associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 30
DISCUSSION 32
CONCLUSION 37
RÉFÉRENCES 38
ANNEXE A Liste des antécédents médicaux, des antécédents d'usage de médicaments et autres informations méthodologiques 42
ANNEXE B Résultats en lien avec les objectifs 1, 2 et 3 53
ANNEXE C Diagrammes de construction des cohortes d'utilisateurs appariés 98
ANNEXE D Liste des régions exclues des méta-analyses selon le critère évalué 102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A1 Dates de début et de fin de la période à l'étude pour chaque région participante 42

Tableau A2 Date d'approbation des SGLT2 par Santé Canada, date d'inscription des SGLT2 à la Liste des médicaments remboursés et date de la première ordonnance d'un SGLT2 dans chaque région 42

Tableau A3 Liste des antécédents médicaux avec les codes de diagnostic et de procédure correspondantes 43

Tableau A4 Liste des traitements pharmacologiques utilisés avec leurs codes de la classification ATC correspondantes 48

Tableau A5 Liste des événements d'intérêt avec leurs codes de diagnostic et de procédure utilisés 51

Tableau A6 Méthode d'appariement utilisée dans chaque région 52

Tableau B1 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4 selon la province, 2016-2018 53

Tableau B2 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 selon la province en 2016-2018 58

Tableau B3 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 selon la province en 2016-2018 63

Tableau B4 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un DPP-4 d'un SGLT2 et d'un GLP-1 au Québec comparativement aux autres provinces canadiennes[1] en 2016-2018 68

Tableau B5 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un DPP-4 d'un SGLT2 et d'un GLP-1 dans les données du CPRD en 2016-2018 71

Tableau B6 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque) 72

Tableau B7 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque) 75

Tableau B8 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'un événement cardiovasculaire comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 76

Tableau B9 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilités des rapports de risques instantanés des ECM associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 77

Tableau B10 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilités des rapports de risques instantanés des hospitalisations pour insuffisance cardiaque associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 78

Tableau B11 Résumé des résultats des analyses de sensibilité pour les données du CPRD avec et sans ajustement pour les covariables additionnelles 79

Tableau B12 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'urosepsie) 80

Tableau B13 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'urosepsie) 83

Tableau B14 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'urosepsie comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 84

Tableau B15 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité des rapports de risques instantanés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'urosepsie comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 85

Tableau B16 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'acidocétose diabétique) 86

Tableau B17 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'acidocétose diabétique) 89

Tableau B18 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 90

Tableau B19 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité des rapports de risques instantanés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 91

Tableau B20 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'amputation des membres inférieurs) 92

Tableau B21 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'amputation des membres inférieurs) 95

Tableau B22 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'amputation des membres inférieurs comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 96

Tableau B23 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité des rapports de risques instantanés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'amputation des membres inférieurs comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 97

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Illustration de la catégorisation de l'usage de médicaments antidiabétiques reçus 14

Figure 2 Proportion de nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1, âgés de 66 ans ou plus, selon la région géographique 19

Figure 3 Proportion de nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1, de sexe masculin, selon la région géographique 20

Figure 4 Antécédents d'usage de médicaments[1] antidiabétiques chez les nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1 au Québec et dans les autres provinces canadiennes 21

Figure 5 Proportion des nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1 ayant utilisé six classes ou plus de médicaments[1] autres qu'un antidiabétique, au Québec et dans les autres provinces canadiennes 21

Figure 6 Comparaison de la distribution des covariables utilisées dans le modèle du score de propension avant et après appariement, Québec 22

Figure 7 Taux d'incidence des événements cardiovasculaires associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 23

Figure 8 Méta-analyse du risque d'ECM associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 24

Figure 9 Méta-analyse du risque d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 24

Figure 10 Méta-analyse du risque d'AVC ischémique associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 25

Figure 11 Méta-analyse du risque de décès cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 25

Figure 12 Méta-analyse du risque de mortalité toutes causes confondues associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 26

Figure 13 Méta-analyse du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 26

Figure 14 Méta-analyse du risque d'urosepsie associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 28

Figure 15 Méta-analyse du risque d'acidocétose diabétique associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 29

Figure 16 Méta-analyse du risque d'amputation des membres inférieurs associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 31

Figure C1 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque 98

Figure C2 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'urosepsie 99

Figure C3 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'acidocétose diabétique 100

Figure C4 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'amputation des membres inférieurs 101

RÉSUMÉ

Introduction

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Des essais comparatifs à répartition aléatoire ont indiqué qu'ils réduisaient le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (ECM) chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Plusieurs avis de sécurité entourant leur utilisation ont été émis, concernant notamment un risque accru 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.

Méthodologie

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique a été menée à l'aide des bases de données médico-administratives provenant de sept provinces canadiennes et de la base de données cliniques du *Clinical Practice Research Datalink* du Royaume-Uni. L'utilisation des trois nouvelles classes de médicaments antidiabétiques, soit les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), les inhibiteurs du SGLT2 et les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a été décrite pour les nouveaux utilisateurs entre 2016 et 2018. Une approche méthodologique incluant à la fois les nouveaux utilisateurs incidents et les nouveaux utilisateurs prévalents a permis de comparer les inhibiteurs du SGLT2 aux inhibiteurs de la DPP-4 quant au risque d'événements cardiovasculaires ainsi qu'à l'innocuité associés à leur utilisation. Les utilisateurs du SGLT2 ont été appariés à des utilisateurs de DPP-4 sur la base du score de propension le plus proche et selon un niveau comparable de traitement du diabète. Le critère d'évaluation principal était un ECM, défini comme un critère composite de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un décès d'origine cardiovasculaire. Les critères secondaires comprenaient chacun des critères individuels des ECM en plus de la mortalité toutes causes confondues et d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les critères secondaires visant à évaluer l'innocuité étaient l'urosepsie, l'acidocétose diabétique et l'amputation des membres inférieurs. Une cohorte a été créée pour l'ensemble des critères d'évaluation cardiovasculaire ainsi que pour chacun des trois critères d'évaluation portant sur l'innocuité. L'incidence de la gangrène de Fournier a également été évaluée de manière descriptive. Un modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer les rapports de risques instantanés (RRI) ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % comparant l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 à celle des inhibiteurs de la DPP-4 selon une approche dite « telle que traitée dans la réalité ». Les analyses ont été réalisées pour chaque critère et dans chacune des régions participantes. Les résultats des sept provinces canadiennes et ceux provenant du Royaume-Uni ont ensuite été regroupés à l'aide d'une méta-analyse utilisant un modèle à effets aléatoires.

Résultats

Entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2018, un total de 2 175 815 utilisateurs de médicaments antidiabétiques ont été identifiés, dont 166 722 nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et 194 070 nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4. Parmi les utilisateurs de SGLT2, 36,0 % ont amorcé un traitement avec l'empagliflozine, 33,4 % avec la dapagliflozine et 30,6 % avec la canagliflozine. La proportion de nouveaux utilisateurs de DPP-4 ou de SGLT2 était généralement similaire entre les régions. Certaines variations dans les caractéristiques des nouveaux utilisateurs ont été observées entre les trois classes d'antidiabétiques et entre les régions à l'étude. Au total, 209 867 nouveaux utilisateurs de SGLT2 ont été appariés à 209 867 utilisateurs de DPP-4. Une diminution du risque d'ECM a été observée chez les personnes recevant un inhibiteur du SGLT2 comparativement à celles recevant un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,69-0,84). Une diminution du risque a également été observée pour la mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,43; IC à 95 % : 0,37-0,51). Des résultats comparables ont été observés pour chacun des critères individuels des ECM. Une diminution du risque d'urosepsie a été observée chez les personnes recevant un inhibiteur du SGLT2 par rapport à celles recevant un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,42-0,80). Le taux d'incidence brut de la gangrène de Fournier était similaire chez les utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4 (0,08 contre 0,14 par 1 000 personnes-années). L'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 était également associée à un risque accru d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 2,85; IC à 95 % : 1,99-4,08). Aucune différence n'a cependant été observée pour le risque d'amputation des membres inférieurs entre ces deux classes de médicaments (RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,71-1,09).

Conclusions

Dans cette large étude de cohorte rétrospective multicentrique, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 est associée à une diminution du risque d'ECM comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Des résultats comparables ont été observés pour les critères individuels des ECM, la mortalité toutes causes confondues et l'insuffisance cardiaque. L'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 est également associée à une diminution du risque d'urosepsie, mais à une augmentation du risque d'acidocétose diabétique. Aucune différence significative n'a été observée entre les utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4 concernant l'amputation des membres inférieurs.

SUMMARY

Prevention of cardiovascular events and safety of SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors in a real-world setting in patients with type 2 diabetes

Introduction

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are a novel class of oral antidiabetics. Randomized controlled trials have shown that they reduce the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with type 2 diabetes. A number of safety advisories concerning their use have been issued, specifically with regard to an increased risk of severe urinary tract infection, diabetic ketoacidosis and lower extremity amputation. However, the risk of cardiovascular events and the safety associated with the use of these inhibitors in a real-world setting remain uncertain.

Methodology

A multicentre retrospective cohort study was conducted using medical administrative databases from seven Canadian provinces and the UK Clinical Practice Research Datalink clinical database. The use of the three novel classes of antidiabetic drugs, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, SGLT2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists, is described for new users between 2016 and 2018. A methodological approach including both incident and prevalent new users was used to compare SGLT2 inhibitors with DPP-4 inhibitors in terms of the risk of cardiovascular events and the safety associated with their use. SGLT2 users were matched to DPP-4 users based on the nearest propensity score and a comparable level of diabetes treatment. The primary endpoint was MACE, defined as a composite of myocardial infarction, ischemic stroke, or cardiovascular death. The secondary endpoints included each of the individual MACE endpoints in addition to all-cause mortality and hospitalization for heart failure. The secondary endpoints for evaluating safety were urosepsis, diabetic ketoacidosis, and lower extremity amputation. A cohort was created for all the cardiovascular endpoints and for each of the three safety endpoints. The incidence of Fournier's gangrene was evaluated descriptively. A Cox proportional risk model was used to estimate the adjusted hazard ratios (aHRs) and their 95% confidence intervals (CIs) comparing the use of SGLT2 inhibitors with that of DPP-4 inhibitors using an as-treated approach. Analyses were performed for each endpoint and for each of the participating jurisdictions. The results from the seven Canadian provinces and those from the United Kingdom were then pooled using random-effects meta-analysis.

Results

A total of 2,175,815 antidiabetic users were identified for the period from January 1, 2016 to June 30, 2018, including 166,722 new SGLT2 inhibitor users and 194,070 new DPP-4 inhibitor users. Among SGLT2 users, 36.0% initiated treatment with empagliflozin, 33.4% with dapagliflozin and 30.6% with canagliflozin. The proportions of new DPP-4 and new SGLT2 users were generally similar across the jurisdictions. Certain differences in the new users’ characteristics were observed between the three classes of antidiabetics and

between the jurisdictions involved. In all, 209,867 new SGLT2 users were matched to 209,867 DPP-4 users. A decrease in the risk of MACE was observed in the patients receiving an SGLT2 inhibitor compared with those receiving a DPP-4 inhibitor (HR: 0.76; 95% CI: 0.69-0.84). A decreased risk was also observed for all-cause mortality (HR: 0.60; 95% CI: 0.54-0.67) and hospitalizations for heart failure (HR: 0.43; 95% CI: 0.37-0.51). Comparable results were obtained for each of the individual MACE endpoints. A decreased risk of urosepsis was observed in patients receiving an SGLT2 inhibitor compared to those receiving a DPP-4 inhibitor (HR: 0.58; 95% CI: 0.42-0.80). The crude incidence rate of Fournier's gangrene was similar in the SGLT2 and DPP-4 users (0.08 versus 0.14 per 1,000 person-years). Additionally, the use of an SGLT2 inhibitor was associated with an increased risk of diabetic ketoacidosis compared to the use of a DPP-4 inhibitor (HR: 2.85; 95% CI: 1.99-4.08). However, no difference between these two classes of drugs was observed for the risk of lower extremity amputation (HR: 0.88; 95% CI: 0.71-1.09).

Conclusions

In this large, multicentre retrospective cohort study, the use of an SGLT2 inhibitor was associated with a decreased risk of MACE relative to the use of a DPP-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. Comparable results were observed for the individual MACE endpoints, all-cause mortality, and heart failure. The use of an SGLT2 inhibitor was also associated with a decreased risk of urosepsis but an increased risk of diabetic ketoacidosis. No significant differences were found between the SGLT2 users and DPP-4 users in terms of lower extremity amputations.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	Acide acétylsalicylique
AHFS	American Hospital Formulary Service
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AOD	Anticoagulant oral direct
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDA	Base de données administratives
BDCU	Banques de données communes des urgences
CIM-9	Classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès, neuvième révision
CIM-10-CA	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision, Canada
CNODES	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies
CPRD	*Clinical Practice Research Datalink*
DIN	*Drug identification number*
DPP−4	Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4
ECM	Événement cardiovasculaire majeur
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
FDA	Food and Drug Administration
GLP−1	Analogue du glucagon-like peptide-1
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d’excellence en santé et en services sociaux
MED-ECHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAFDR	Prestataire d’une aide financière de dernier recours
RAMQ	Régie de l’assurance maladie du Québec
RCEOEM	Réseau canadien d’études observationnelles sur l’effet des médicaments
RGAM	Régime général d’assurance médicaments
RPAM	Régime public d’assurance médicaments
RR	Risque relatif
RRI	Rapport de risques instantanés
SGLT2	Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

INTRODUCTION

Au cours de la dernière décennie, plusieurs nouvelles classes de médicaments antidiabétiques ont fait leur entrée sur le marché, notamment les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Ces trois classes sont généralement utilisées comme médicaments de deuxième ou de troisième intention pour le traitement des personnes atteintes du diabète de type 2 [Lipscombe *et al.*, 2018]. Les inhibiteurs du SGLT2 constituent la plus récente classe de médicaments à avoir reçu une approbation réglementaire, avec quatre molécules actuellement disponibles au Canada, soit la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine. La quatrième molécule n'a été approuvée qu'en 2018 et n'a pas été évaluée dans l'étude actuelle. Avec la mise à jour des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada en 2018 [Lipscombe *et al.*, 2018] et un récent consensus d'experts du Collège américain de cardiologie [Das *et al.*, 2018], recommandant maintenant l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2 chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire, leur utilisation devrait continuer à augmenter dans les années à venir.

Les résultats d'essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) ont montré que les inhibiteurs du SGLT2 réduisaient l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs (ECM) en comparaison avec un placebo chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et présentant des antécédents de maladies cardiovasculaires [Dalan, 2018; Secrest *et al.*, 2017]. L'étude EMPA-REG OUTCOME (*EMPAgliflozin Removal of Excess of Glucose OUTCOME*), qui avait pour objectif d'évaluer l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine, a été la première à rapporter les bénéfices cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 [Zinman *et al.*, 2015]. Les résultats de l'étude indiquaient une diminution des ECM comparativement au placebo (rapport de risques instantanés (RRI) : 0,86; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,74-0,99). Une diminution de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a également été observée (RRI : 0,65 ; IC à 95 % : 0,75-0,97). L'étude CANVAS (*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*), évaluant l'effet de l'inhibiteur du SGLT2 canagliflozine, montrait une réduction similaire de l'incidence des ECM (RRI : 0,86; IC à 95 % : 0,75-0,97) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,67; IC à 95 % : 0,52-0,87) [Neal *et al.*, 2017]. L'étude DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) TIMI 58 a conclu à la non-infériorité de la dapagliflozine pour l'incidence des ECM (RRI : 0,93 ; IC à 95 % : 0,84-1,03) comparativement au placebo [Raz *et al.*, 2018]. L'étude a également conclu à la supériorité de la dapagliflozine quant aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,61-0,88) par rapport au placebo [Wiviott *et al.*, 2019].

À ce jour, plusieurs études observationnelles ont examiné le lien entre les inhibiteurs du SGLT2 et le risque de maladie cardiovasculaire, dont certaines concluant que les inhibiteurs du SGLT2 étaient associés à une diminution du risque de décès et

d'insuffisance cardiaque [Patorno *et al.*, 2019; Shao *et al.*, 2019; Cavender *et al.*, 2018; Patorno *et al.*, 2018; Udell *et al.*, 2018; Kosiborod *et al.*, 2017]. Par contre, trois de ces études comportaient des limites méthodologiques importantes [Cavender *et al.*, 2018; Udell *et al.*, 2018; Kosiborod *et al.*, 2017], notamment un biais de temps immortel [Suissa, 2018a; Suissa, 2018b] rendant leurs résultats difficiles à interpréter. Une étude observationnelle récente menée aux États-Unis a montré une diminution du risque de maladie cardiovasculaire chez les utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 par rapport aux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 0,57; IC à 95 % : 0,46-0,70) [Dawwas *et al.*, 2019]. Dans une autre étude observationnelle menée en Scandinavie [Pasternak *et al.*, 2019], l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 était associée à une diminution du risque d'insuffisance cardiaque (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,53-0,81) et de mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,80; IC à 95 % : 0,69-0,92). Toutefois, l'étude ne pouvait conclure à la supériorité des SGLT2 quant à l'incidence des ECM comparativement aux DPP-4 (RRI : 0,94; IC à 95 % : 0,84-1,06). La plupart de ces études antérieures excluaient les personnes ayant déjà utilisé des inhibiteurs de la DPP-4, faisant donc abstraction de la situation courante selon laquelle des personnes utilisant un DPP-4 passaient à un SGLT2.

Par ailleurs, les effets indésirables associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 ont suscité des inquiétudes. Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ont émis des avis de sécurité concernant leur utilisation et les risques d'urosepsie (infection urinaire grave), d'acidocétose diabétique et d'amputation des membres inférieurs [Santé Canada, 2018; Li *et al.*, 2017; Santé Canada, 2017; FDA, 2015]. La FDA a d'ailleurs révisé l'étiquetage des inhibiteurs du SGLT2 pour y inclure des avertissements sur le risque d'infections sévères des voies urinaires [FDA, 2015] en se basant sur une série de cas d'urosepsie et de pyélonéphrite chez des utilisateurs de cette classe de médicaments. Elle a également émis un avertissement concernant un excès apparent de cas d'infections génitales graves entraînant une fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) avec cette classe de médicaments [Voelker, 2018]. Une méta-analyse réalisée à partir des résultats de 86 ECRA n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque d'infection des voies urinaires avec les inhibiteurs du SGLT2 comparativement au placebo (risque relatif (RR) : 1,03; IC à 95 % : 0,96-1,11) ni par rapport à un comparateur actif (RR : 1,08; IC à 95 % : 0,93-1,25). Les résultats ont cependant indiqué un risque accru avec la dapagliflozine 10 mg par jour (RR : 1,33; IC à 95 % : 1,10-1,61) [Puckrin *et al.*, 2018]. Cette méta-analyse n'a pas réussi à établir avec certitude une association entre l'utilisation des SGLT2 et le risque d'urosepsie en raison de l'étendue de l'intervalle de confiance, et ce, malgré une estimation ponctuelle du RR supérieure à 1 (RR : 1,41; IC à 95 % : 0,57-3,48). De même, des études d'observation récentes n'ont pas permis de mettre en évidence un risque accru d'urosepsie pour les inhibiteurs du SGLT2. Une étude de cohorte basée sur une population danoise et suédoise n'a observé aucune augmentation du risque d'infections sévères des voies urinaires chez les nouveaux utilisateurs de SGLT2 (RRI : 0,89; IC à 95 % : 0,67-1,19) [Ueda *et al.*, 2018]. De plus, une récente étude de cohorte menée aux États-Unis n'a révélé aucune augmentation du risque chez les utilisateurs d'un SGLT2 par rapport aux utilisateurs d'un DPP-4 (RRI : 0,98; IC à 95 % : 0,68-1,41) [Dave *et al.*, 2019].

La FDA et Santé Canada ont également émis des avis de sécurité sur le risque d'acidocétose diabétique associé aux inhibiteurs du SGLT2 en se basant sur les cas rapportés chez des personnes atteintes de diabète de type 1 ou 2 traitées avec cette classe de médicaments [Santé Canada, 2018; FDA, 2015]. Une étude de cohorte appariée a révélé que le risque d'hospitalisation pour acidocétose diabétique dans les 180 jours suivant l'initiation d'un SGLT2 était environ le double de celui observé après l'initiation d'un DPP-4 (RRI : 2,2; IC à 95 % : 1,4-3,6) [Fralick *et al.*, 2017]. Cette étude était cependant limitée par son nombre d'événements modeste (55 contre 26 globalement; 21 contre 9 après l'exclusion des utilisateurs d'insuline). Une étude de cohorte suédoise et danoise comparant les nouveaux utilisateurs du SGLT2 aux nouveaux utilisateurs de GLP-1 a également présenté un risque similaire (RRI : 2,14; IC à 95 % : 1,01-4,52) [Ueda *et al.*, 2018].

Enfin, Santé Canada et la FDA ont émis des avis de sécurité concernant l'augmentation du risque d'amputation avec l'utilisation de la canagliflozine [Santé Canada, 2017]. Ces mises en garde ont été diffusées à la suite de la publication de l'étude CANVAS dans laquelle les personnes ayant été réparties aléatoirement pour recevoir la canagliflozine présentaient un risque deux fois plus élevé d'amputations (RRI : 1,97; IC à 95 % : 1,41-2,75) que celles ayant reçu un placebo [Neal *et al.*, 2017]. Une analyse des données de pharmacovigilance effectuée à l'aide du système FAERS de la FDA a rapporté des résultats comparables, mais n'a révélé aucune association avec d'autres inhibiteurs du SGLT2 [Fadini et Avogaro, 2017]. Récemment, une étude de cohorte appariée sur le score de propension n'a établi aucune association entre l'utilisation de la canagliflozine et le risque d'amputation des membres inférieurs (RRI : 0,98; IC à 95 % : 0,68-1,41) comparativement à l'utilisation d'un agent antihyperglycémiant autre que les SGLT2 [Yuan *et al.*, 2018]. Cependant, cette étude a défini l'exposition à l'aide d'une approche analogue à une analyse en intention de traiter, pouvant introduire un biais menant vers l'absence d'effet en raison d'une erreur de classification non différentielle de l'exposition. Une étude de type cas-non cas a récemment été réalisée à l'aide du système de pharmacovigilance VigiBase de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en analysant la disproportionnalité des effets indésirables des médicaments afin de déterminer si les inhibiteurs du SGLT2 étaient associés à une augmentation des amputations des membres inférieurs [Khouri *et al.*, 2018]. Dans cette étude, le ratio proportionnel de signalement (*proportional reporting ratio,* PRR) n'a augmenté que pour les inhibiteurs du SGLT2 (PRR : 5,55; IC à 95 % : 4,23-7,29) et non pour les autres médicaments antidiabétiques. Un signal de disproportionnalité élevé a également été observé pour la canagliflozine (PRR : 7,09; IC à 95 % : 5,25-9,57), l'empagliflozine (PRR : 4,96; IC à 95 % : 2,89-8,50) et pour la dapagliflozine, mais uniquement pour les amputations de l'orteil (PRR : 2,62; IC à 95 % : 1,33-5,14). Une augmentation des amputations des membres inférieurs a aussi été observée chez les nouveaux utilisateurs des inhibiteurs du SGLT2 comparativement à ceux utilisant les analogues du GLP-1 (RRI : 2,32; IC à 95 % :1,37-3,91) [Ueda *et al.*, 2018] et également chez les nouveaux utilisateurs de SGLT2 comparativement à ceux utilisant un DPP-4 (RRI : 1,69; IC à 95 % : 1,20-2,38) [Yang *et al.*, 2019].

Plusieurs préoccupations ont été soulevées relativement à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2. Les agences de réglementation ont émis des avis de sécurité concernant les risques d'urosepsie, d'acidocétose diabétique et d'amputation. Cependant, ces avertissements étaient largement basés sur des ECRA et des rapports de cas. Par la rigueur de leur schéma expérimental, les ECRA assurent un niveau élevé de preuve pour l'évaluation d'un médicament, mais leur généralisation pour une population plus large et cliniquement plus hétérogène dans des conditions réelles de soins demeure inconnue [Dhruva et Redberg, 2008]. Les ECRA ne sont pas spécifiquement conçus pour évaluer l'innocuité des médicaments. En outre, seulement certaines données sur les effets indésirables observés en contexte de vie réelle sont disponibles, et bon nombre des études antérieures comportent des lacunes méthodologiques importantes qui limitent les conclusions pouvant en être tirées. L'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 est en évolution croissante chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Compte tenu de l'importance de la prévention des événements cardiovasculaires dans cette population et des préoccupations récentes concernant les effets indésirables graves associés à leur utilisation, il devient urgent d'évaluer le risque d'événements cardiovasculaires et l'innocuité de cette classe de médicaments dans un contexte réel d'usage.

1. OBJECTIFS

Objectif spécifique 1 : Caractéristiques des nouveaux utilisateurs	
Objectif principal	Décrire et comparer les nouveaux utilisateurs des antidiabétiques (inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs du SGLT2 et analogues du GLP-1) en ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques, la durée du diabète, l'usage antérieur de médicaments, les antécédents médicaux, les hospitalisations et les consultations médicales antérieures, au Québec ainsi que dans six autres provinces canadiennes et au Royaume-Uni entre 2016 et 2018.

Objectif spécifique 2 : Risque d'événements cardiovasculaires associé aux inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4	
Objectif principal	Comparer le risque d'un ECM, critère principal d'évaluation cardiovasculaire défini comme la première occurrence d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou d'un décès cardiovasculaire, associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et le risque associé aux inhibiteurs de la DPP-4 chez les personnes atteintes de diabète de type 2.
Objectifs secondaires	
a)	Comparer les risques de chaque composante individuelle d'ECM (infarctus du myocarde, AVC ischémique et décès cardiovasculaire), de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 chez les personnes atteintes de diabète de type 2.
b)	Déterminer si l'association entre les inhibiteurs du SGLT2 et les ECM varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'antécédent de maladies cardiovasculaires, de l'antécédent d'usage d'insuline et de la molécule de SGLT2 utilisée.
c)	Déterminer si l'association entre les inhibiteurs du SGLT2 et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'antécédent d'insuffisance cardiaque, de l'antécédent d'usage d'insuline et de la molécule de SGLT2 utilisée.

Objectif spécifique 3 : Innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4	
Objectif principal	Comparer les risques d'urosepsie, d'acidocétose diabétique et d'amputation des membres inférieurs associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4 chez les personnes atteintes de diabète de type 2.
Objectifs secondaires	
a)	Déterminer si les associations entre les inhibiteurs du SGLT2 et l'urosepsie, l'acidocétose diabétique et l'amputation des membres inférieurs varient en fonction de l'âge, du sexe, de l'antécédent d'usage d'insuline et de la molécule de SGLT2 utilisée.
b)	Évaluer de façon descriptive l'incidence de la gangrène de Fournier chez les utilisateurs d'un SGLT2 et d'un DPP-4

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Devis des études

Deux phases ont été nécessaires pour la réalisation de cette étude. Une première phase a servi à décrire l'utilisation des médicaments antidiabétiques (inhibiteurs de la DPP-4, inhibiteurs du SGLT2 et analogues du GLP-1) en matière de caractéristiques des nouveaux utilisateurs. Au cours de cette phase, une étude de cohorte rétrospective a été utilisée et a permis de répondre au premier objectif spécifique du projet.

Afin de répondre aux objectifs spécifiques 2 et 3, une étude de cohorte rétrospective avec appariement a été effectuée. Ce devis d'étude a permis de simuler un ECRA avec des données observationnelles.

2.2. Source des données

Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Réseau canadien d'études observationnelles sur l'effet des médicaments (RCEOEM) (Canadien Network for Observational Drug Effect Studies, CNODES). L'analyse a réuni les résultats des provinces de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de la Saskatchewan, du Manitoba, de l'Ontario, du Québec et de la Nouvelle-Écosse ainsi que les résultats du *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) au Royaume-Uni. Un protocole analytique commun pour toutes les régions a été utilisé.

Au Québec, l'étude a été menée à partir de banques de données administratives (BDA) entreposées à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les renseignements provenant de ces fichiers sont fréquemment utilisés pour décrire l'usage des médicaments chez les personnes couvertes par le Régime public d'assurance médicaments (RPAM), composant un peu plus de 40 % de la population du Québec. Plus précisément, le RPAM couvre les personnes âgées de 65 ans ou plus, les prestataires d'une aide financière de dernier recours et les adhérents, soit les personnes non admissibles à un régime privé d'assurance collective ou d'avantages sociaux [RAMQ, 2017]. Les renseignements ont été tirés de six fichiers numériques de la RAMQ. Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments (RGAM) et du fichier sur les périodes d'admissibilité au RPAM. L'information sur les médicaments et les prescripteurs provenait du fichier sur les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM. L'information sur les services médicaux a été tirée du fichier contenant les demandes de paiement des médecins rémunérés à l'acte. Quant aux renseignements sur les hospitalisations et les consultations à l'urgence, ils provenaient respectivement du fichier sur la maintenance et l'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO) et du fichier sur les banques de données communes des urgences (BDCU). Les renseignements provenant des fichiers numériques ont été jumelés à l'aide d'un identifiant unique du bénéficiaire (brouillé).

Les bases de données des autres provinces canadiennes comprenaient également des renseignements sur les demandes de remboursement de médicaments sur ordonnance, les demandes de remboursement des médecins et les dossiers d'hospitalisation et de consultation à l'urgence (lorsqu'ils étaient disponibles). En raison de la disponibilité des données sur les médicaments d'ordonnance, les analyses ont été limitées aux personnes âgées de 19 ans ou plus en Alberta et aux personnes âgées de 66 ans ou plus en Ontario.

Le CPRD est une base de données contenant de l'information sur les dossiers médicaux de première ligne, incluant les données cliniques et les résultats de laboratoire, de plus de 15 millions de personnes enregistrées dans plus de 700 cliniques au Royaume-Uni [Herrett *et al.*, 2015]. Les données du CPRD ont été jumelées avec la base de données contenant les hospitalisations. Le couplage de ces données est disponible uniquement pour les cliniques ayant consenti au jumelage de ces renseignements (représentant actuellement 75 % de toutes les pratiques en Angleterre). Le Centre d'épidémiologie clinique de l'Institut Lady Davis de l'Hôpital général juif, qui est le siège national du RCEOM, détient un accès privilégié aux données du CPRD. L'utilisation de certaines variables cliniques propre à ces données a permis de juger de la présence de confusion résiduelle.

2.3. Populations à l'étude

2.3.1. Population source

Une population source commune a été utilisée pour tous les objectifs de l'étude. Pour chaque région participante, la population source était composée de toutes les personnes ayant reçu un médicament antidiabétique entre le 1er janvier 2006 et le 30 juin 2018 (ou à la dernière date de disponibilité des données pour chaque région). Les médicaments antidiabétiques considérés étaient la metformine, les sulfonylurées, les thiazolidinediones, les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs du SGLT2, les analogues du GLP-1, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les méglitinides ainsi que les insulines. L'entrée dans la population source est définie par la date de la première ordonnance d'un médicament antidiabétique au cours de la période à l'étude. Le 1er janvier 2006 a été choisi comme date de début d'observation, car les DPP-4 ont été approuvés en 2007 et l'utilisation de cette période a permis d'examiner toutes les années pour lesquelles les nouveaux médicaments antidiabétiques (inhibiteurs d'un DPP-4, inhibiteurs du SGLT2 et analogues du GLP-1) ont été approuvés. Les dates de disponibilité des données pour chaque région sont indiquées dans le tableau A1 en annexe.

2.3.2. Population à l'étude

2.3.2.1. Objectif spécifique 1

Une cohorte a été constituée pour chacun des trois nouveaux médicaments antidiabétiques. Parmi la population source, seuls les nouveaux utilisateurs des inhibiteurs de la DPP-4, des inhibiteurs du SGLT2 et des analogues du GLP-1 entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2018 (ou à la dernière date de disponibilité des données

pour chaque région) ont été considérés pour la partie descriptive de l'étude. Le choix d'une période récente a été préféré étant donné que les caractéristiques des utilisateurs ainsi que les pratiques et les lignes directrices ont évolué entre 2006 et 2018. Un nouvel utilisateur a été défini en fonction de la première ordonnance pour chacune des classes d'antidiabétiques à l'étude sans antécédent d'usage au cours de l'année précédente, excepté pour le Québec où un nouvel utilisateur a été défini par l'absence d'antécédent d'usage au cours des années antérieures. À ce stade, trois cohortes de nouveaux utilisateurs ont été créées (DPP-4, SGLT2, GLP-1). La date d'entrée dans chaque cohorte a été définie par la première ordonnance d'un DPP-4, d'un SGLT2 ou d'un GLP-1 et a été utilisée à titre de référence (date index). Les utilisateurs pouvaient appartenir à plus d'une cohorte. Aucune exclusion basée sur la couverture par le régime d'assurance maladie ou sur la couverture par le RPAM avant l'entrée dans la cohorte n'a été appliquée pour cet objectif. Les données sur l'utilisation des analogues du GLP-1 en Ontario ne sont pas disponibles, car ces médicaments n'étaient pas couverts par le régime provincial d'assurance médicaments pour la période à l'étude.

2.3.2.2. Objectifs spécifiques 2 et 3

À partir de la population source, une population à l'étude a été définie pour l'ensemble des critères d'évaluation de l'objectif 2 ainsi que pour chacun des critères d'évaluation spécifiques de l'objectif 3. Des cohortes d'utilisateurs de SGLT2 et des cohortes d'utilisateurs de DPP-4 ont été formées avec des critères d'exclusion propres à chacune de ces populations à l'étude. Les diagrammes expliquant les étapes de construction de ces différentes cohortes sont présentés à l'annexe C. La cohorte des utilisateurs de SGLT2 a été formée en identifiant tous les utilisateurs de la population source ayant reçu une première ordonnance pour un SGLT2 le ou avant le 30 juin 2018 (ou à la dernière date de disponibilité des données pour chaque région). La date de la première ordonnance est la date d'entrée dans la cohorte et elle a été utilisée à titre de référence (date index) pour cette cohorte. La date de la première ordonnance de SGLT2 dans chaque région à l'étude est indiquée dans le tableau A2 en annexe. Certains utilisateurs de cette cohorte pouvaient avoir reçu une ordonnance d'un DPP-4 avant leur première ordonnance de SGLT2. Les utilisateurs de SGLT2 ayant reçu une ordonnance d'un DPP-4 dans les 365 jours précédant la date index ont été définis comme des nouveaux utilisateurs prévalents. Les utilisateurs sans ordonnance d'un DPP-4 dans les 365 jours précédant la date index ont été définis comme des nouveaux utilisateurs incidents. Chaque utilisateur de la cohorte des SGLT2 a été suivi jusqu'au 30 juin 2018 (ou à la dernière date de disponibilité des données pour chaque région à l'étude), jusqu'à la date de décès ou jusqu'à la fin de couverture par le régime d'assurance maladie (des écarts de 30 jours ou moins étaient considérés comme une couverture en continu), selon la première éventualité (date de sortie dans la cohorte).

De même, la cohorte des utilisateurs d'un DPP-4 a été formée en identifiant tous les utilisateurs de la population source ayant reçu une première ordonnance pour un DPP-4 entre la date de la première ordonnance d'un SGLT2 dans la population source et le 30 juin 2018 (ou à la dernière date de disponibilité des données pour chaque région à l'étude). Les utilisateurs de DPP-4 ayant reçu une ordonnance pour un SGLT2 avant ou

le jour même de leur première ordonnance d'un DPP-4 n'étaient pas admissibles pour la cohorte des DPP-4. Chaque utilisateur de la cohorte des DPP-4 a été suivi jusqu'au 30 juin 2018 (ou à la dernière date de disponibilité des données pour chaque région à l'étude), la date de décès, la date de fin de couverture par le régime d'assurance maladie (des écarts de 30 jours ou moins étaient considérés comme une couverture en continu) ou jusqu'à la date d'entrée dans la cohorte des SGLT2, selon la première éventualité (date de sortie dans la cohorte).

Un utilisateur pouvait entrer dans la population à l'étude au maximum deux fois, une première fois avec une ordonnance de DPP-4 et une deuxième fois avec une ordonnance de SGLT2.

2.4. Variables à l'étude

Les renseignements nécessaires à la création des variables à l'étude provenaient des sources de données énumérées précédemment.

2.4.1. Variables sociodémographiques

- âge (< 18, 18-35, 36-45, 46-55, 56-65, 66-75, 76-85 et 86 ans ou plus)
- sexe
- quintile de revenu (basé sur une définition propre à chaque région, dont les prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR) pour le Québec et les ménages à faible revenu pour la Colombie-Britannique)

2.4.2. Caractéristiques cliniques du diabète

- durée du diabète : nombre de jours entre la date du premier diagnostic de diabète (CIM-9 250.x; CIM-10-CA E10.x-E14.x) ou la date de la première ordonnance d'un médicament antidiabétique reçu, selon la première éventualité, et la date index

2.4.3. Antécédents médicaux

L'évaluation de la présence ou non d'antécédents médicaux a été effectuée dans l'année ainsi que dans les trois ans (1 095 jours) précédant et incluant la date index. Les codes spécifiques à chaque antécédent médical sont présentés au tableau A3 en annexe.

- troubles liés à l'alcool
- cirrhose
- fibrillation auriculaire
- cancer (excluant les cancers de la peau autres que le mélanome)
- maladie pulmonaire obstructive chronique
- maladie coronarienne
- rétinopathie diabétique
- neuropathie diabétique
- insuffisance cardiaque
- anévrisme aortique
- athérosclérose
- maladie cérébrovasculaire
- pyélonéphrite
- cystite

- hyperlipidémie[2]
- hypertension
- thromboembolie veineuse
- maladie artérielle périphérique
- AVC ischémique
- infarctus du myocarde
- acidocétose diabétique
- néphropathie diabétique
- autres maladies rénales
- dialyse
- calculs rénaux et obstruction des voies urinaires
- infection des voies urinaires
- vessie neurogénique
- amputations des membres inférieurs
- démence[3]
- hypoglycémie

2.4.4. Usage antérieur de médicaments

L'évaluation de la présence ou non d'une ordonnance antérieure de médicaments a été effectuée au cours des 365 jours précédant et incluant la date index. Les codes de classes pharmacothérapeutiques de l'ATC associés aux médicaments et classes de médicaments sont présentés au tableau A4 en annexe.

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
- bêta-bloquants
- bloquants des canaux calciques
- antagonistes de l'aldostérone
- glucosides digitaliques
- diurétiques de l'anse
- diurétiques thiazidiques
- autres diurétiques
- statines
- autres hypolipémiants
- inhibiteurs directs de la rénine
- acide acétylsalicylique
- agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique
- anti-inflammatoires non stéroïdiens
- anticoagulants oraux
- glucocorticoïdes oraux
- antipsychotiques atypiques
- antibiotiques utilisés pour le traitement des infections urinaires[4]
- agents anticholinergiques ou mémantine
- metformine
- sulfonylurées
- thiazolidinediones
- inhibiteurs de la DPP-4
- inhibiteurs du SGLT2
- analogues du GLP-1
- inhibiteurs de l'alpha-glucosidase
- méglitinides
- insulines

[2] Définie par la présence d'un code de diagnostic de dyslipidémie au cours des trois dernières années ou par une ordonnance de statine ou d'un autre hypolipémiant au cours de l'année précédente.
[3] Définie par la présence d'un code de diagnostic de démence au cours des trois dernières années ou d'une ordonnance d'un agent anticholinergique ou de mémantine au cours de l'année précédente.
[4] Dans les 90 jours précédant et incluant la date index et dans les 91 à 365 jours précédant la date index.

Le nombre de classes de médicaments antidiabétiques (0, 1, 2, 3 ou plus) et non antidiabétiques (0-1, 2-5, 6 ou plus) différentes en usage dans les 365 jours précédant et incluant la date index a également été déterminé.

2.4.5. Variables spécifiques à l'utilisation des soins de santé

- nombre d'hospitalisations avec une date d'admission dans les 365 jours précédant et incluant la date index (0, 1-2, 3 ou plus). Une admission le jour même ou le lendemain d'un congé hospitalier a été considérée comme faisant partie du même épisode de soins.
- nombre de consultations médicales correspondant à toutes les visites effectuées dans une clinique médicale ou une clinique externe d'un hôpital dans les 365 jours précédant la date index (0-2, 3-5, 6 ou plus). Les consultations ayant eu lieu à la date index n'ont pas été comptabilisées.

2.4.6. Variables spécifiques aux données du Royaume-Uni (CPRD)

En plus des variables précédemment énumérées, les données du CPRD renferment des renseignements cliniques qui ne sont pas disponibles dans les autres sources de données. La présence de confusion résiduelle a été évaluée dans les analyses du Royaume-Uni en ajoutant ces variables cliniques dans le modèle du score de propension et en comparant les estimations obtenues à celles sans l'ajout de ces variables. L'information sur ces variables a été obtenue à la date d'entrée dans la cohorte.

- indice de masse corporelle (kg/m^2)
- statut tabagique
- ethnicité
- niveau de tension artérielle (mm Hg)
- débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ($ml/min/1,73\ m^2$)
- taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) (%)

2.4.7. Variables spécifiques aux diagnostics liés à un événement d'intérêt

En ce qui concerne l'évaluation du risque d'événements cardiovasculaires, le critère principal de l'étude portait sur les ECM, critère composite défini comme la première occurrence d'un infarctus du myocarde, d'un AVC ischémique ou d'un décès cardiovasculaire. Les critères d'évaluation secondaire portaient sur chacune des composantes individuelles des ECM, en plus de la mortalité toutes causes confondues et d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. L'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique et l'insuffisance cardiaque ont été identifiés à l'aide du diagnostic principal ou du diagnostic de décès lors d'une hospitalisation. La date d'événement était définie par la date d'admission. En raison du délai pour l'obtention de la cause de décès contenue dans les registres provinciaux de la statistique de l'état civil, le décès cardiovasculaire a été défini par l'algorithme suivant : 1) un décès à l'hôpital avec un code de diagnostic de maladie cardiovasculaire ou 2) un décès hors de l'hôpital sans documentation de cancer

au cours de l'année précédente ou sans documentation de traumatisme au cours du mois précédent. La date de l'événement pour le décès cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues était définie par la date de décès.

L'évaluation de l'innocuité portait sur la survenue d'une urosepsie, d'une acidocétose diabétique et d'une amputation des membres inférieurs. L'urosepsie a été définie par une hospitalisation avec un code de diagnostic (quelle que soit la position) de pyélonéphrite aiguë ou d'infection des voies urinaires, accompagné d'un code de diagnostic de sepsie lors de la même hospitalisation. L'acidocétose diabétique a été définie par la présence d'un code de diagnostic (en position principale) lié à une hospitalisation ou à une consultation à l'urgence (lorsque l'information était disponible). L'amputation des membres inférieurs a été définie par la présence d'un code de procédure lié à une amputation sous le genou lors d'une hospitalisation ou d'une demande de paiement des médecins payés à l'acte. La date de l'événement était définie par la date d'admission hospitalière, la date de consultation à l'urgence ou la date de la procédure, selon la première éventualité. La gangrène de Fournier a été définie par la présence d'un code de diagnostic (quelle que soit la position) lié à une hospitalisation. Le tableau A5 en annexe présente les codes de diagnostic ou de procédure utilisés pour chacun des critères.

2.5. Analyse des données

2.5.1. Objectif spécifique 1

Une analyse descriptive de la population à l'étude a été réalisée pour la période du 1er janvier 2016 au 30 juin 2018. Les nouveaux utilisateurs de la cohorte des DPP-4, des SGLT2 et des GLP-1 ont été présentés selon leurs différentes caractéristiques à l'aide de fréquences et de pourcentages pour les variables catégorielles, et de moyennes (écart-type) ou de médianes (écart interquartile) pour les variables continues. Ces dernières ont été utilisées lorsque la distribution de la variable était fortement asymétrique. Les caractéristiques ont été présentées pour chacune des provinces participantes ainsi que pour le Royaume-Uni (données provenant du CPRD).

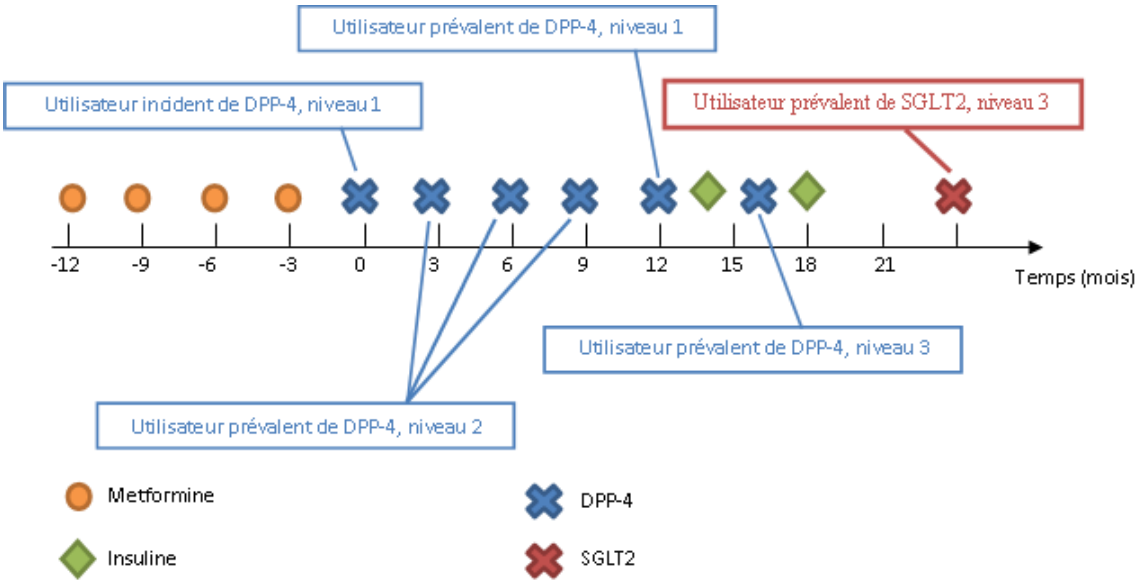
2.5.2. Objectifs spécifiques 2 et 3

Une étude de cohorte rétrospective avec appariement a été effectuée afin de permettre la comparaison directe en conditions réelles d'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4. Les SGLT2 ayant été introduits beaucoup plus tard que les DPP-4, la cohorte à l'étude incluait à la fois des nouveaux utilisateurs amorçant un traitement avec un SGLT2 (nouveaux utilisateurs incidents) et des utilisateurs ayant fait le transfert d'un DPP-4 vers un SGLT2 (nouveaux utilisateurs prévalents). Pour identifier les utilisateurs d'un DPP-4 (les comparateurs admissibles) les plus semblables aux utilisateurs de SGLT2, plusieurs critères ont été utilisés. D'abord, les utilisateurs de DPP-4 devaient avoir reçu une ordonnance de DPP-4 dans une fenêtre de temps rapprochée, soit 120 jours de la date d'entrée dans la cohorte des SGLT2. Les utilisateurs de DPP-4 admissibles devaient également être comparables aux utilisateurs

de SGLT2 quant à la présence d'une ordonnance de GLP-1 dans les 365 jours précédents. De plus, le niveau de traitement pharmacologique antérieur devait aussi être comparable. Ce dernier critère basé sur les médicaments antidiabétiques reçus comprenait trois niveaux et a été défini par (figure 1) :

- la présence d'au moins une ordonnance d'insuline dans les 365 jours précédents (niveau 3);
- la présence de deux classes ou plus de médicaments antidiabétiques (excluant l'insuline) dans les 365 jours précédents (niveau 2);
- d'autres conditions (incluant l'absence de médicaments antidiabétiques dans les 365 jours précédents) (niveau 1).

Figure 1 Illustration de la catégorisation de l'usage de médicaments antidiabétiques reçus



Par ailleurs, chaque ordonnance de DPP-4 a été classée comme une ordonnance prévalente ou incidente. Une ordonnance prévalente a été définie par la présence d'une autre ordonnance de DPP-4 dans les 365 jours précédents, tandis qu'une ordonnance incidente a été définie par l'absence de toute ordonnance de DPP-4 dans les 365 jours précédents. Pour les ordonnances prévalentes, la durée d'utilisation d'un DPP-4 a été calculée selon le nombre de jours depuis la première date de service d'un DPP-4. Pour chacun des utilisateurs incidents de SGLT2, un ensemble d'utilisateurs incidents de DPP-4 a été sélectionné selon les critères énumérés précédemment. De même, pour chacun des utilisateurs prévalents de SGLT2 (utilisateurs passant d'un DPP-4 à un SGLT2), un ensemble d'utilisateurs prévalents de DPP-4 a aussi été sélectionné selon ces mêmes critères auxquels a été ajouté le fait d'avoir une durée semblable d'utilisation d'un DPP-4 (à plus ou moins 180 jours). Cela a permis de générer plusieurs sous-ensembles d'utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4 durant la période à l'étude.

Un modèle de régression logistique stratifiée a été utilisé afin d'estimer, pour chaque personne, la probabilité conditionnelle (score de propension) de recevoir un inhibiteur du SGLT2, étant donné un ensemble de caractéristiques observables. Un modèle distinct a été utilisé pour les nouveaux utilisateurs incidents et les nouveaux utilisateurs prévalents. Les modèles ont inclus les variables suivantes : l'âge, le sexe, la durée du diabète, le quintile de revenu, la présence de certains antécédents médicaux, l'usage antérieur de certains traitements pharmacologiques, le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage, ainsi que le nombre d'hospitalisations et le nombre de consultations médicales antérieures effectuées. Le modèle utilisé pour l'analyse des données du CPRD incluait également l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, l'ethnicité, le niveau de tension artérielle, le débit de filtration glomérulaire estimé et le taux d'hémoglobine glyquée. Les tableaux A3 et A4 dressent la liste des variables spécifiques aux antécédents médicaux et aux traitements pharmacologiques utilisées pour le score de propension.

L'âge et la durée du diabète ont été modélisés à l'aide de splines cubiques restreintes définies en SAS grâce à la macro *%daspline* [Harrell, 2004] et en utilisant quatre noeuds localisés selon les valeurs par défaut. L'emplacement des nœuds a été défini séparément pour les nouveaux utilisateurs incidents et leurs comparateurs ainsi que pour les nouveaux utilisateurs prévalents et leurs comparateurs. Chacun des utilisateurs de SGLT2 a été apparié, en ordre chronologique en débutant par le premier utilisateur durant la période à l'étude, 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 [Suissa *et al.*, 2017]. La date d'entrée dans la cohorte correspondait à la date de service du SGLT2 et à la date de service correspondante pour le DPP-4. Cette technique d'appariement sur le score de propension est utilisée dans les études observationnelles pour estimer l'effet causal du traitement en l'absence de randomisation. Pour certaines régions à l'étude où la perte d'exposition était supérieure à 10 % après l'hypothèse de positivité (chevauchement complet des scores de propension entre les utilisateurs d'un SGLT2 et les utilisateurs d'un DPP-4), un appariement avec remise (un utilisateur de DPP-4 pouvant être réutilisé) a été utilisé. La méthode d'appariement employée dans chaque région est résumée dans le tableau A6 en annexe.

Les analyses ont été effectuées selon une approche dite « telle que traitée dans la réalité » (*as-treated*), selon laquelle 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. Des analyses ont d'abord été réalisées pour les ECM. Les utilisateurs appariés ont été suivis jusqu'à la date de survenue d'un événement, l'arrêt du traitement, le décès, la fin de couverture par le régime d'assurance maladie (des écarts de 30 jours ou moins étaient considérés comme une couverture en continu) ou la fin de la période d'étude, selon la première éventualité. Des analyses séparées ont ensuite été effectuées pour l'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique, le décès cardiovasculaire, la mortalité toutes causes confondues, l'insuffisance cardiaque, l'urosepsie, l'acidocétose diabétique et l'amputation. Des durées de suivi distinctes ont été déterminées pour chacun de ces événements d'intérêt. Le nombre de personnes ayant subi un événement, le nombre de

personnes-années ainsi que les taux par personnes-années ont été calculés pour chacun de ces événements. Un modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer des rapports de risques instantanés (RRI) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % comparant l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4. Ce modèle est implicitement ajusté pour les covariables de base en raison de l'appariement sur le score de propension. Le modèle de Cox a été construit en utilisant le statut incident ou prévalent des utilisateurs comme variable de stratification afin d'avoir des fonctions du risque de base distinctes pour ces deux groupes. Un modèle avec un ajustement supplémentaire pour l'âge (variable continue), le sexe, la durée du diabète (variable continue) et le score de propension catégorisé en décile a également été utilisé. Les inhibiteurs de la DPP-4 ont été utilisés comme catégorie de référence, car tout comme les SGLT2, ce sont des médicaments oraux habituellement utilisés comme traitement de deuxième ou de troisième intention pour le diabète de type 2. De plus, les inhibiteurs de la DPP-4 ne présentent aucune association connue avec le risque d'ECM et possèdent un profil d'innocuité relativement favorable [Rosenstock *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2015; Scirica *et al.*, 2013; White *et al.*, 2013; Colhoun *et al.*, 2004].

Des analyses stratifiées ont permis de déterminer si l'association entre l'utilisation des SGLT2 et le risque d'ECM variait selon l'âge (utilisateurs de 70 ans ou plus comparativement aux moins de 70 ans), le sexe, l'antécédent d'usage d'insuline ainsi que la molécule de SGLT2 utilisée. Les analyses pour les ECM ont été stratifiées en fonction de l'antécédent de maladie cardiovasculaire, défini par la présence d'un diagnostic de maladie coronarienne, de maladie artérielle périphérique ou de maladie cérébrovasculaire au cours des trois années précédentes. Quant à l'association entre l'utilisation des SGLT2 et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, des analyses stratifiées selon l'antécédent d'insuffisance cardiaque, défini par la présence d'au moins une hospitalisation ou d'au moins deux diagnostics pour insuffisance cardiaque dans les demandes de paiement des médecins rémunérés à l'acte, ont également été effectuées.

Afin de vérifier que le score de propension équilibre bien les caractéristiques des utilisateurs entre les cohortes des utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4, les valeurs absolues de la différence des moyennes standardisée et des proportions ont été calculées avant et après l'appariement sur le score de propension. Un seuil supérieur à 10 % de ces différences en valeur absolue a été choisi pour définir l'existence d'un déséquilibre résiduel. En ce qui a trait à l'hypothèse de positivité, une méthode visant à assurer une zone de support commun entre les distributions du score de propension chez les utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4 a été employée. Cette méthode consistait à exclure les utilisateurs de SGLT2 ayant un score de propension (sur l'échelle logarithmique) supérieur au maximum ou bien inférieur au minimum du score de propension (sur l'échelle logarithmique) des utilisateurs de DPP-4, et ce, pour chacun des sous-ensembles d'exposition précédemment créés.

Les résultats de chacune des sept provinces canadiennes ainsi que ceux provenant du CPRD ont été regroupés à l'aide de méta-analyses utilisant un modèle à effets aléatoires avec une pondération selon l'inverse de la variance [DerSimonian et Laird, 1986]. Les méta-analyses portant sur les critères d'évaluation relatifs à l'innocuité ont été limitées aux régions présentant au moins cinq événements dans chaque groupe d'exposition. La liste des régions exclues des méta-analyses est présentée à l'annexe D. Une estimation globale du risque associé à l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 comparativement à un inhibiteur de la DPP-4 a ainsi été obtenue, et ce, pour chacun des événements à l'étude. Les résultats ont été résumés à l'aide de graphiques en forêt (*forest plot*). L'hétérogénéité entre les résultats des régions a été évaluée à l'aide du test *Q* de Cochran et le degré de l'hétérogénéité a été estimé en utilisant la statistique du I^2. Un I^2 inférieur à 50 % a été considéré comme un indicateur de faible hétérogénéité tandis qu'un I^2 entre 50 % et 75 % ou bien supérieur à 75 % a été considéré comme un indicateur d'hétérogénéité modérée ou forte, respectivement.

L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) à l'exception des méta-analyses qui l'ont été à l'aide des fonctions *metagen* et *forest* de la librairie meta[5] du Comprehensive R Archive Network (CRAN).

2.5.3 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer la robustesse des résultats. Tout d'abord, pour examiner le potentiel de censure informative, une approche analogue à une analyse en intention de traiter a été effectuée selon laquelle les utilisateurs ont été suivis jusqu'à la survenue d'un événement ou d'une censure pour décès, la fin de couverture par le régime d'assurance maladie (des écarts de 30 jours ou moins étaient considérés comme une couverture en continu), la fin de la période d'étude ou jusqu'à un suivi maximal de 365 jours suivant la date index, selon la première éventualité. Cette analyse a été effectuée pour chacun des critères d'évaluation, excepté pour l'urosepsie et l'acidocétose diabétique. Deuxièmement, l'effet de la définition de l'arrêt du traitement a aussi été évalué en fixant la période de grâce à 0 jour et à 60 jours (et à 365 jours dans le cas de l'amputation) pour l'écart entre deux ordonnances consécutives. Troisièmement, une analyse stratifiée selon le statut du nouvel utilisateur, soit un utilisateur incident ou prévalent, a aussi été effectuée. Finalement, l'effet de traitements antidiabétiques concomitants a été évalué chez les nouveaux utilisateurs de SGLT2 prévalents par une stratification de l'exposition (monothérapie par rapport à une thérapie combinée SGLT2 plus DPP-4). Pour ce faire, une distinction a été faite selon que l'ordonnance de SGLT2 à la date index était soit un ajout à une ordonnance de DPP-4 ou bien un changement de traitement d'un inhibiteur de la DPP-4 pour un inhibiteur du SGLT2. Autrement dit, lors d'un ajout d'un SGLT2, une ordonnance pour un SGLT2 et une ordonnance pour un DPP-4 devaient coïncider avec la date index. Dans le cas d'un changement de traitement pour un SGLT2, seule une ordonnance pour un SGLT2 était

[5] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing [site Web]. Disponible à : https://www.R-project.org/.

délivrée à la date index. Une analyse de sensibilité a également été effectuée pour l'urosepsie en utilisant une définition plus large sans restriction de la présence d'une sepsie, soit en considérant uniquement une hospitalisation avec un code de diagnostic N39.0, N10, N30.0 ou N15.1 en position principale.

2.6. Éthique

Une approbation des comités d'éthique liés à la recherche a été obtenue des institutions de chacune des régions participantes.

2.7. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier ont dû déclarer au préalable leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts – commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont également été dévoilés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires par souci de transparence.

2.8. Validation par les pairs

Le contenu de ce document a été révisé par les 26 collaborateurs externes. Les commentaires de ces collaborateurs ont été analysés et intégrés dans le rapport final, s'il y avait lieu. De plus, le contenu de ce document a été révisé par les membres du Steering Committee du Réseau canadien d'études observationnelles sur l'effet des médicaments (RCEOEM).

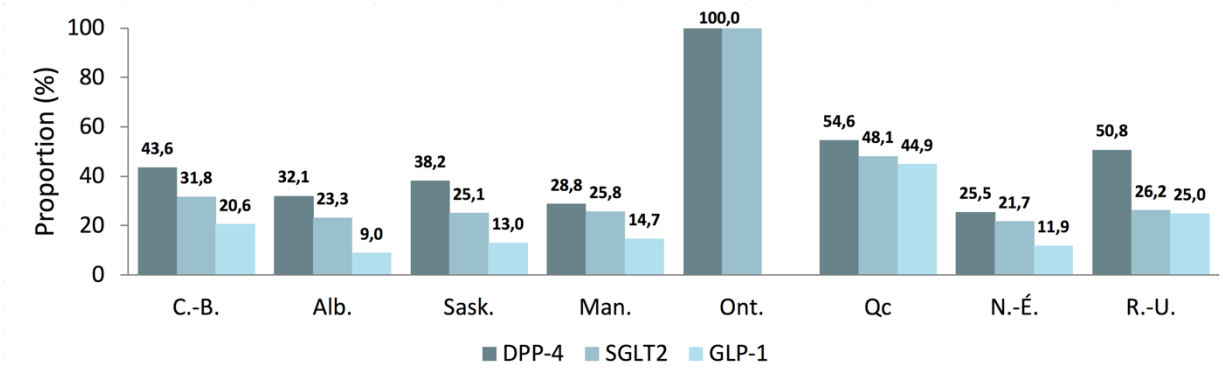
3. RÉSULTATS

3.1. Objectif spécifique 1 : Caractéristiques des nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1

Entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2018, un total de 2 175 815 utilisateurs de médicaments antidiabétiques ont été identifiés, dont 194 070 (8,9 %) nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4, 166 722 (7,7 %) nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et 27 719 (1,3 %) nouveaux utilisateurs d'un analogue du GLP-1. Parmi les 166 722 utilisateurs de SGLT2, 30,6 % ont amorcé un traitement avec la canagliflozine, 33,4 % avec la dapagliflozine et 36,0 % avec l'empagliflozine. Au Québec, ces proportions étaient respectivement de 30,7 % pour la canagliflozine, de 54,9 % pour la dapagliflozine et de 14,3 % pour l'empagliflozine.

En général, la proportion de nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'un inhibiteur du SGLT2 était similaire dans chaque région pour la période de 2016 à 2018. Moins de personnes ont fait usage d'un analogue du GLP-1 durant cette période. Globalement, les utilisateurs d'un DPP-4 et d'un SGLT2 étaient plus âgés que les utilisateurs d'un GLP-1 pour toutes les régions. La proportion des personnes de 66 ans ou plus était plus faible chez les utilisateurs d'un GLP-1 comparativement aux utilisateurs d'un SGLT2 et d'un DPP-4 (figure 2). Au Québec, ces proportions étaient respectivement de 44,9 %, 48,1 % et 54,6 %.

Figure 2 Proportion de nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1, âgés de 66 ans ou plus, selon la région géographique

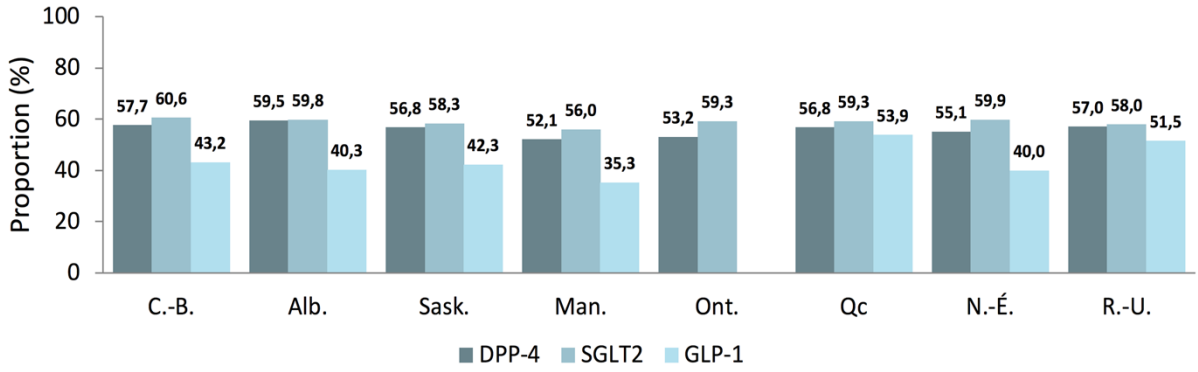


Note : Les analogues du GLP-1 ne sont pas couverts par le régime d'assurance médicaments de l'Ontario. Données limitées aux personnes âgées de 66 ans ou plus en Ontario.

Une proportion plus élevée d'utilisateurs d'un DPP-4 ou d'un SGLT2 étaient des hommes, alors que l'inverse est observé pour les GLP-1 dans toutes les régions, à l'exception du Québec et du Royaume-Uni[6] (figure 3).

[6] Données provenant du CPRD.

Figure 3 Proportion de nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1, de sexe masculin, selon la région géographique

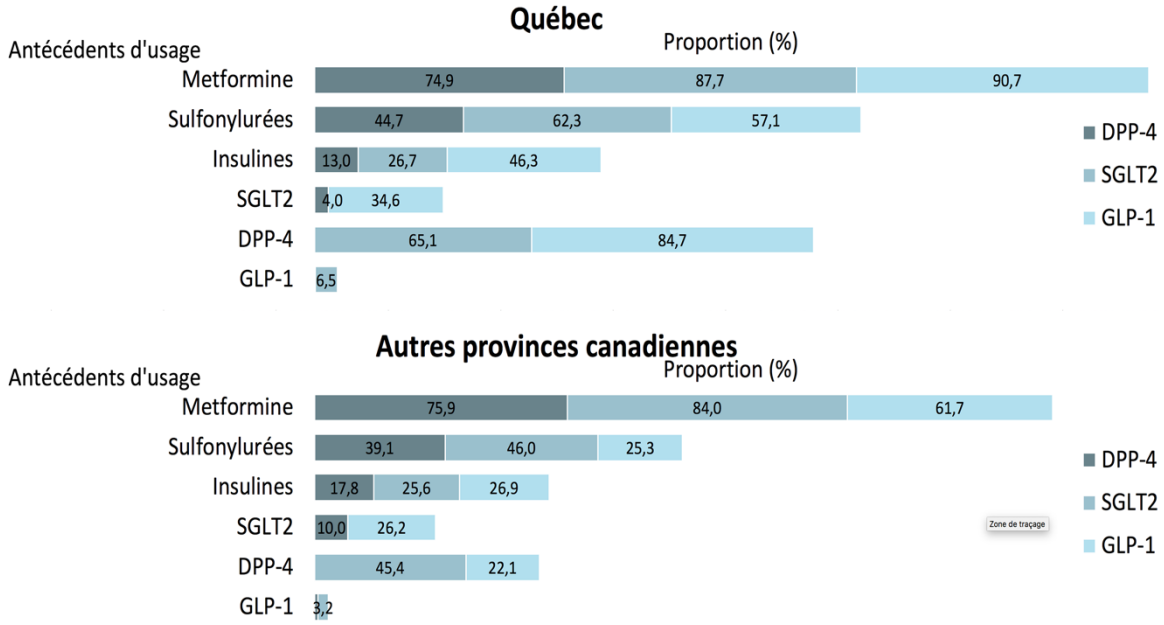


Note : Les analogues du GLP-1 ne sont pas couverts par le régime d'assurance médicaments de l'Ontario. Données limitées aux personnes âgées de 66 ans ou plus en Ontario.

La durée du diabète était similaire d'une région à l'autre pour les nouveaux utilisateurs d'un DPP-4 et d'un SGLT2 avec une moyenne d'environ 10 ans, sauf pour l'Ontario où la durée moyenne était légèrement supérieure. En ce qui concerne le GLP-1, environ 20 % des nouveaux utilisateurs présentaient une durée inférieure à un an dans toutes les régions, à l'exception du Québec et du Royaume-Uni où cette proportion était de moins de 3 %. Au Québec, les utilisateurs d'un GLP-1 vivaient avec un diabète depuis un plus grand nombre d'années en moyenne (13,7 ans) comparativement aux utilisateurs d'un SGLT2 (12,7 ans) et d'un DPP-4 (10,8 ans). Le nombre moyen de médicaments antidiabétiques utilisés avant l'entrée dans la cohorte était similaire chez les nouveaux utilisateurs des trois classes de médicaments et entre les régions. Toutefois, des différences étaient observées dans la distribution du nombre de médicaments antidiabétiques. Une proportion plus élevée d'utilisateurs des GLP-1 n'avaient jamais utilisé de médicaments antidiabétiques comparativement aux utilisateurs d'un DPP-4 et d'un SGLT2, et ce, dans toutes les régions, à l'exception du Québec et du Royaume-Uni. La metformine, les sulfonylurées et l'insuline ont été fréquemment utilisées avant le début du traitement avec les nouveaux médicaments antidiabétiques (figure 4). L'utilisation antérieure d'insuline était plus fréquente chez les utilisateurs de SGLT2 et de GLP-1 que chez les utilisateurs de DPP-4. Dans les trois cohortes, les utilisateurs étaient susceptibles de continuer leur traitement de metformine après l'amorce d'un nouveau médicament antidiabétique. Des différences dans l'utilisation de médicaments autres qu'un antidiabétique ont été observées d'une région à l'autre. Le Québec est la province qui affichait la plus grande proportion d'utilisateurs de six classes ou plus de médicaments autres qu'un antidiabétique, particulièrement en ce qui concerne les utilisateurs d'un GLP-1 (84,5 %), alors que l'inverse était observé dans les autres provinces canadiennes (28,9 %) (figure 5). Les antécédents médicaux et les caractéristiques liées à l'utilisation des soins de santé étaient relativement similaires d'une région à l'autre pour les trois cohortes de nouveaux utilisateurs.

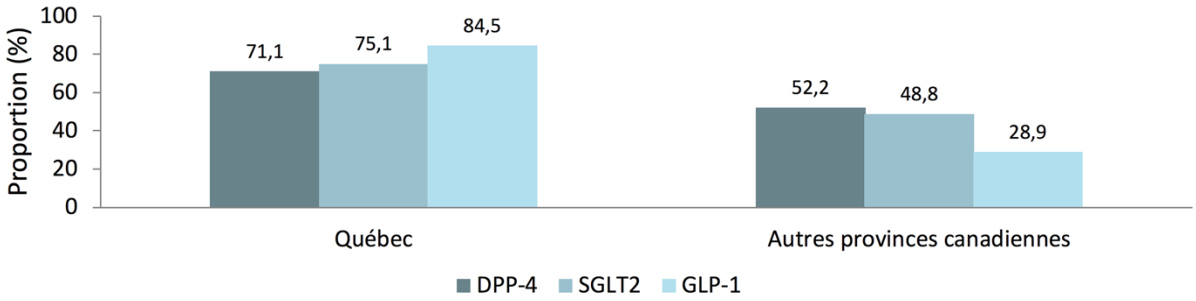
Les caractéristiques détaillées des nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1 selon la région géographique sont présentées respectivement dans les tableaux B1, B2 et B3 en annexe. Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs comparant le Québec aux autres provinces canadiennes réunies sont présentées dans le tableau B4 en annexe. Les caractéristiques spécifiques aux utilisateurs du Royaume-Uni sont présentées dans le tableau B5 en annexe.

Figure 4 Antécédents d'usage de médicaments[1] antidiabétiques chez les nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1 au Québec et dans les autres provinces canadiennes[2]



[1] Dans les 365 jours précédant la date index et excluant celle-ci.
[2] Les autres provinces canadiennes incluent la Colombie-Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario et la Nouvelle-Écosse, excepté pour les GPL-1 qui ne sont pas couverts par le régime d'assurance médicaments de l'Ontario.

Figure 5 Proportion des nouveaux utilisateurs de DPP-4, de SGLT2 et de GLP-1 ayant utilisé six classes ou plus de médicaments[1] autres qu'un antidiabétique, au Québec et dans les autres provinces canadiennes[2]



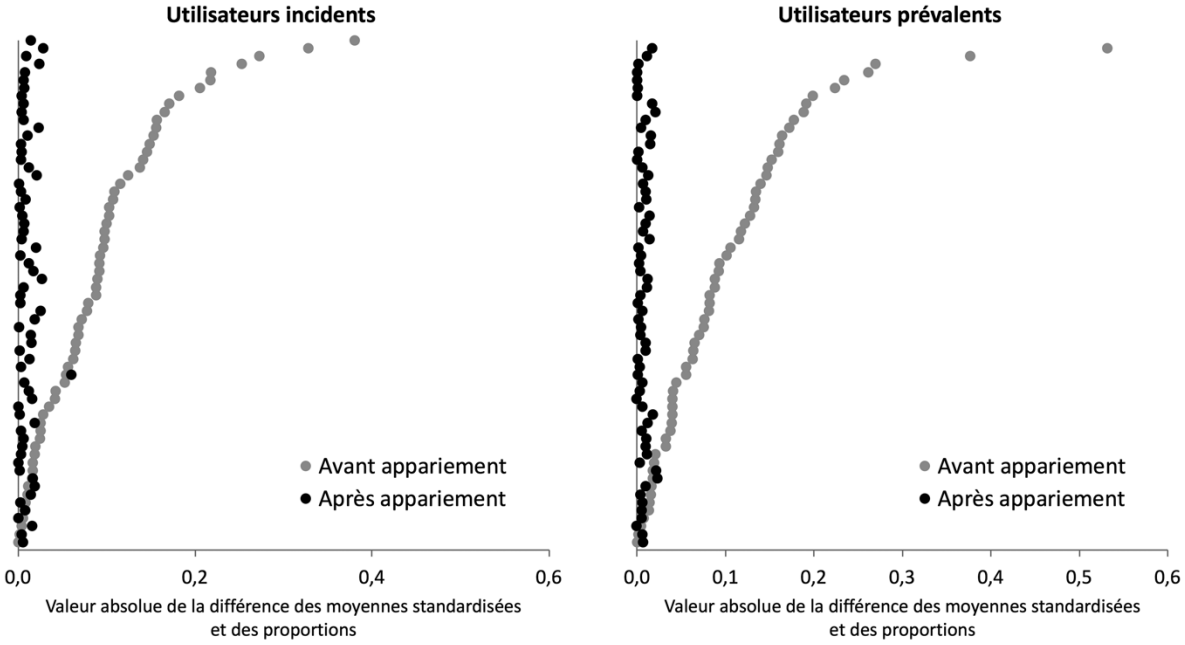
[1] L'utilisation de médicaments a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[2] Les autres provinces canadiennes incluent la Colombie-Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario et la Nouvelle-Écosse, excepté pour les GPL-1 qui ne sont pas couverts par le régime d'assurance médicaments de l'Ontario.

3.2 Objectif spécifique 2 : Risque d'événements cardiovasculaires associé aux inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

3.2.1 Caractéristiques des utilisateurs

Parmi les 270 902 nouveaux utilisateurs des inhibiteurs du SGLT2 admissibles et les 632 114 nouveaux utilisateurs des inhibiteurs de la DPP-4 admissibles, un total de 209 867 utilisateurs appariés ont été inclus dans la population à l'étude. Les critères d'exclusion ayant mené à la construction de cette cohorte sont présentés à la figure C1 en annexe. La population à l'étude comprenait 103 797 paires de nouveaux utilisateurs incidents et 106 070 paires de nouveaux utilisateurs prévalents. Parmi les 209 867 utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2, 42,3 % ont amorcé un traitement de canagliflozine, 30,7 % un traitement de dapagliflozine et 27,0 % un traitement d'empagliflozine. Au Québec, ces proportions étaient respectivement de 39,0 %, 48,4 % et 12,6 %. Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un SGLT2 et des utilisateurs de DPP-4 leur étant associés sont présentées dans le tableau B6 en annexe. Dans l'ensemble, les covariables incluses dans le modèle du score de propension étaient bien équilibrées une fois l'appariement effectué comme le montre la diminution de la valeur absolue de la différence des moyennes standardisées et des proportions (figure 6). Les caractéristiques additionnelles des utilisateurs d'un SGLT2 et des utilisateurs de DPP-4 appariés dans les données du CPRD sont présentées dans le tableau B7 en annexe.

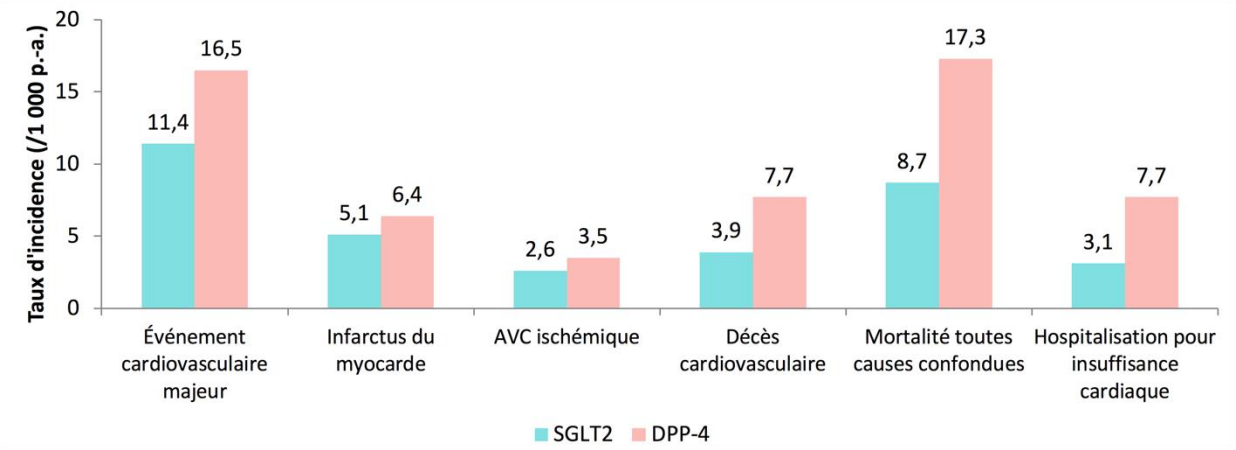
Figure 6 Comparaison de la distribution des covariables utilisées dans le modèle du score de propension avant et après appariement, Québec



3.2.2 Risques d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4

La durée moyenne de suivi des utilisateurs était de 0,9 année, générant un total de 370 515 personnes-années. Au cours du suivi, 2 146 ECM ont été observés chez les utilisateurs de SGLT2 (taux d'incidence : 11,4 pour 1 000 personnes-années) comparativement à 3 001 chez les utilisateurs d'un DPP-4 (taux d'incidence : 16,5 pour 1 000 personnes-années). La figure 7 illustre les taux d'incidence des ECM, de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque liés à l'utilisation des SGLT2 et des DPP-4. Pour chacun de ces critères d'évaluation, l'exposition à un inhibiteur de la DPP-4 est associée à un taux d'incidence plus élevé comparativement à une exposition à un inhibiteur du SGLT2. Des résultats similaires ont été observés pour le Québec.

Figure 7 Taux d'incidence des événements cardiovasculaires associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4



L'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 est associée à une diminution du risque d'ECM (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,69-0,84; I^2 : 47 %; figure 8) par rapport à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4. Un effet protecteur est également observé pour les inhibiteurs du SGLT2, ce qui avantage leurs utilisateurs quant aux critères secondaires évalués. En effet, comparativement au DPP-4, les SGLT2 sont également associés à une diminution du risque d'infarctus du myocarde (RRI : 0,82; IC à 95 % : 0,70-0,96; I^2 : 53 %; figure 9). Une diminution est également observée pour le risque d'AVC ischémique, bien qu'un peu plus modeste et non significative (RRI : 0,85; IC à 95 % : 0,72-1,01; I^2 : 28 %; figure 10). Enfin, les inhibiteurs du SGLT2 sont aussi associés à une diminution des décès d'origine cardiovasculaire (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67; I^2 : 14 %; figure 11) ainsi qu'à une diminution des risques de mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67; I^2 : 42 %; figure 12) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,43; IC à 95 % : 0,37-0,51; I^2 : 43 %; figure 13). Toutes les méta-analyses ont montré un degré d'hétérogénéité faible à modéré avec une valeur du I^2 comprise entre 14 % et 53 %. Pour chacun des critères d'évaluation, les résultats pour le Québec étaient semblables aux résultats des méta-analyses présentés. Les taux d'incidence bruts et les

rapports de risques instantanés bruts et ajustés pour chacun des critères d'évaluation cardiovasculaire sont présentés dans le tableau B8 en annexe.

Figure 8 Méta-analyse du risque d'ECM associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

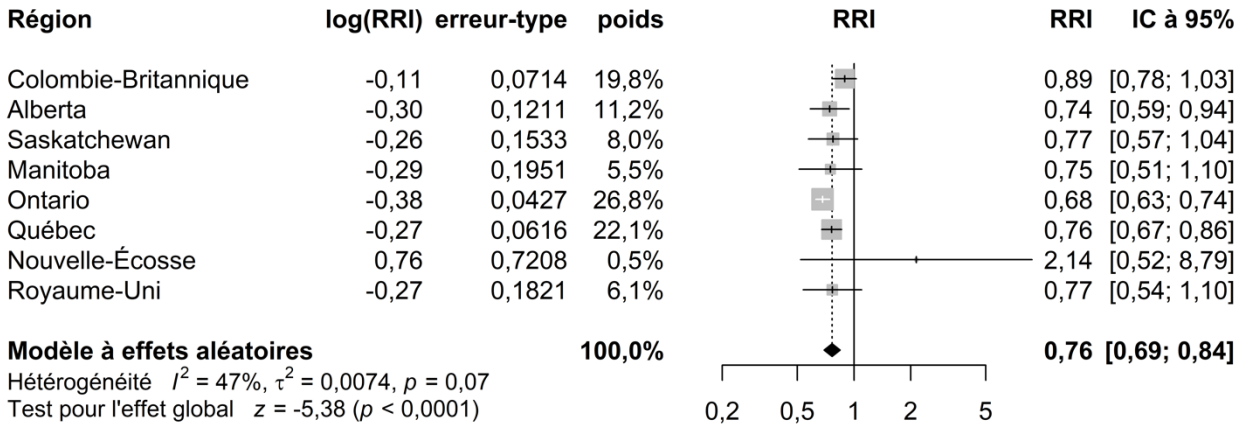
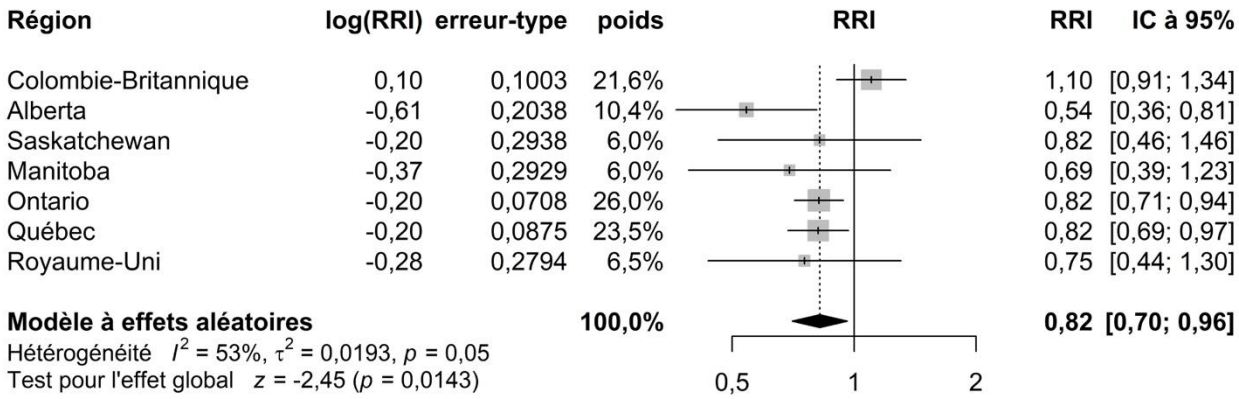
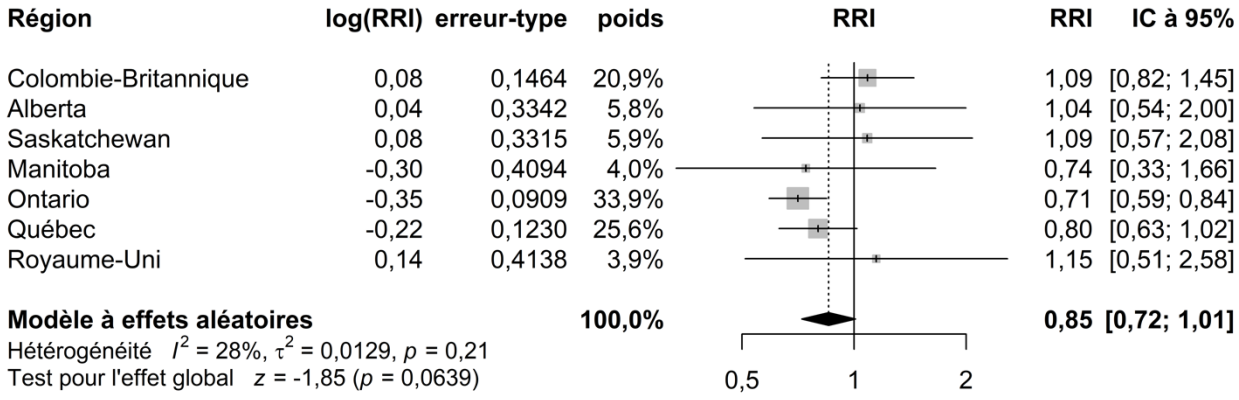


Figure 9 Méta-analyse du risque d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



Note : En raison de l'absence d'événements, la Nouvelle-Écosse n'a pas été incluse dans cette analyse.

Figure 10 Méta-analyse du risque d'AVC ischémique associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



Note : En raison de l'absence d'événements, la Nouvelle-Écosse n'a pas été incluse dans cette analyse.

Figure 11 Méta-analyse du risque de décès cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

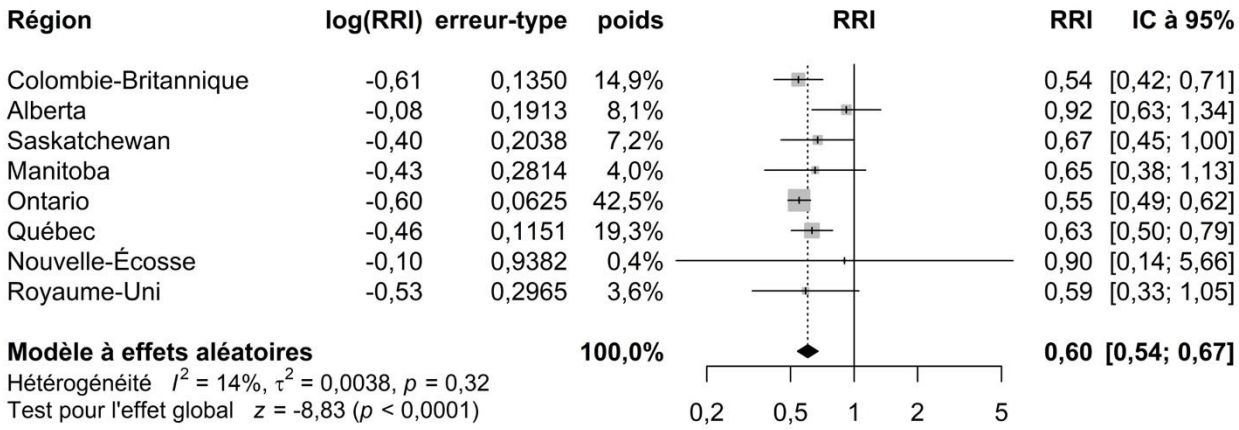


Figure 12 Méta-analyse du risque de mortalité toutes causes confondues associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

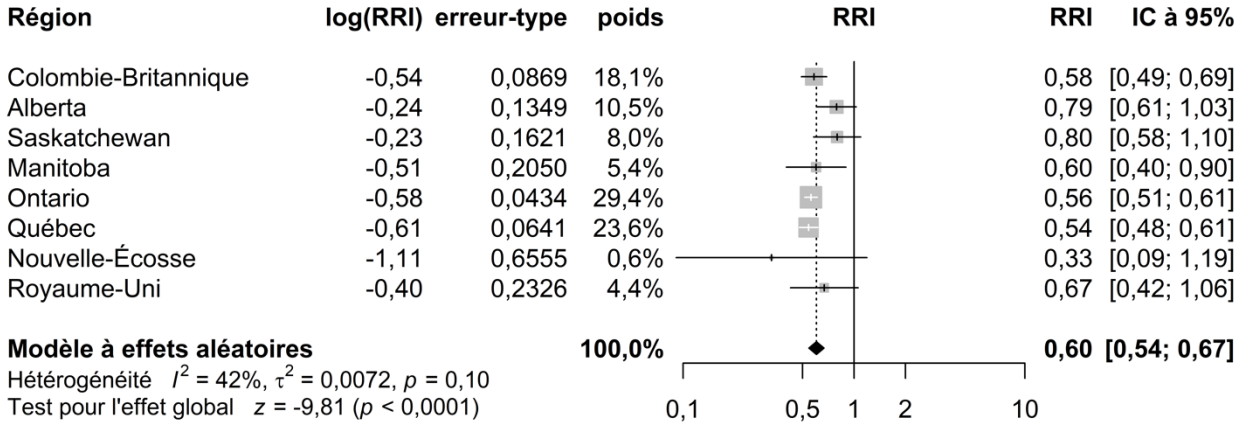
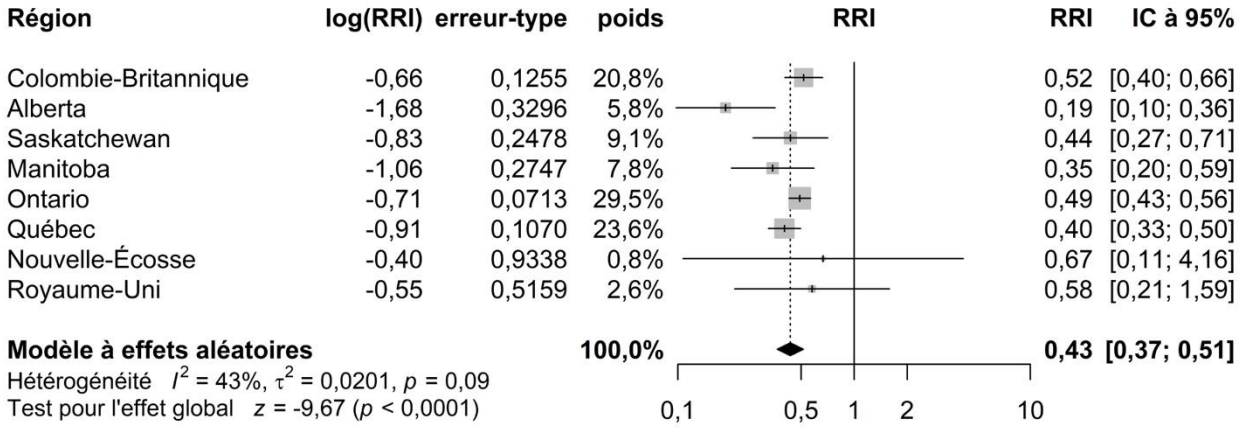


Figure 13 Méta-analyse du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



3.2.3 Résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité

Les résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité sont présentés dans les tableaux B9 et B10 en annexe. Les analyses stratifiées de l'association entre l'utilisation des SGLT2 et le risque d'ECM ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'ont révélé aucune modification significative des effets en fonction de l'âge, du sexe, d'un antécédent de maladie cardiovasculaire ou d'insuffisance cardiaque, d'un usage antérieur d'insuline ou de la molécule de SGLT2 utilisée. Dans l'ensemble, les analyses de sensibilité ont produit des résultats comparables à ceux des analyses principales pour les ECM et l'insuffisance cardiaque. En ce qui concerne l'évaluation de la confusion résiduelle, les analyses de sensibilité effectuées avec les données du CPRD et qui n'incluaient pas les covariables additionnelles de l'indice de masse corporelle, du

statut tabagique, de l'ethnicité, du niveau de tension artérielle, du débit de filtration glomérulaire estimé et du taux d'hémoglobine glyquée ont donné des résultats semblables à ceux des analyses du CPRD incluant ces covariables (tableau B11 en annexe).

En résumé, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 est associée à :

- une diminution statistiquement significative du risque d'ECM;
- une diminution statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde et de décès cardiovasculaire;
- une diminution non statistiquement significative du risque d'AVC ischémique;
- une diminution statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Des réductions similaires du risque d'ECM ont aussi été observées pour la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Ces résultats semblent indiquer que les inhibiteurs du SGLT2 offrent des avantages cardioprotecteurs pour les personnes atteintes de diabète de type 2 dans un contexte de vie réelle.

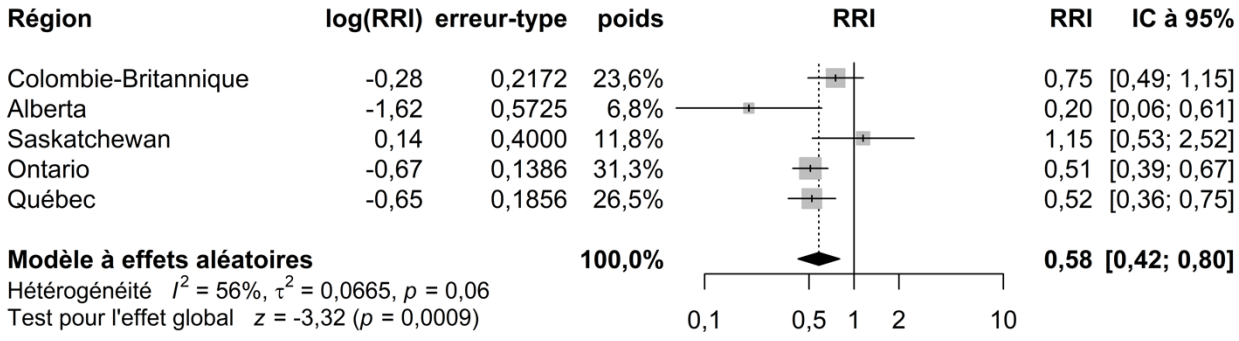
3.3 Objectif spécifique 3 : Innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

3.3.1 Risque d'urosepsie associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4

Parmi les 270 902 nouveaux utilisateurs des inhibiteurs du SGLT2 admissibles et les 632 114 nouveaux utilisateurs des inhibiteurs de la DPP-4 admissibles, un total de 208 244 utilisateurs appariés ont été inclus dans la population à l'étude. Les critères d'exclusion ayant mené à la construction de cette cohorte sont présentés à la figure C2 en annexe. La population à l'étude comprenait 102 743 paires de nouveaux utilisateurs incidents et 105 501 paires de nouveaux utilisateurs prévalents. Après l'appariement sur le score de propension, les covariables étaient bien équilibrées entre les utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4. Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un SGLT2 et des utilisateurs de DPP-4 leur étant associés sont présentées dans les tableaux B12 et B13 en annexe.

La durée moyenne de suivi des utilisateurs était de 0,9 année, générant un total de 369 752 personnes-années. Au cours du suivi, 189 cas d'urosepsie ont été observés chez les utilisateurs de SGLT2 (taux d'incidence : 1,0 pour 1 000 personnes-années) comparativement à 368 cas chez les utilisateurs d'un DPP-4 (taux d'incidence : 2,0 pour 1 000 personnes-années). Les taux d'incidence bruts de la gangrène de Fournier étaient sensiblement similaires chez les utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de DPP-4 (nombre d'événements : 15 contre 25; taux d'incidence (IC à 95 %) : 0,08 (0,05-0,13) par rapport à 0,14 (0,09-0,21) par 1 000 personnes-années). L'exposition à un inhibiteur du SGLT2 est associée à une diminution du risque d'urosepsie (RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,42-0,80; I^2 : 56 %; figure 14) comparativement à une exposition à un inhibiteur de la DPP-4. Les taux d'incidence bruts et les rapports de risques instantanés bruts et ajustés sont présentés dans le tableau B14 en annexe.

Figure 14 Méta-analyse du risque d'urosepsie associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



Note : Parce qu'ils présentaient moins de cinq événements dans l'un des groupes d'exposition, le Manitoba, la Nouvelle-Écosse et le Royaume-Uni n'ont pas été inclus dans cette analyse.

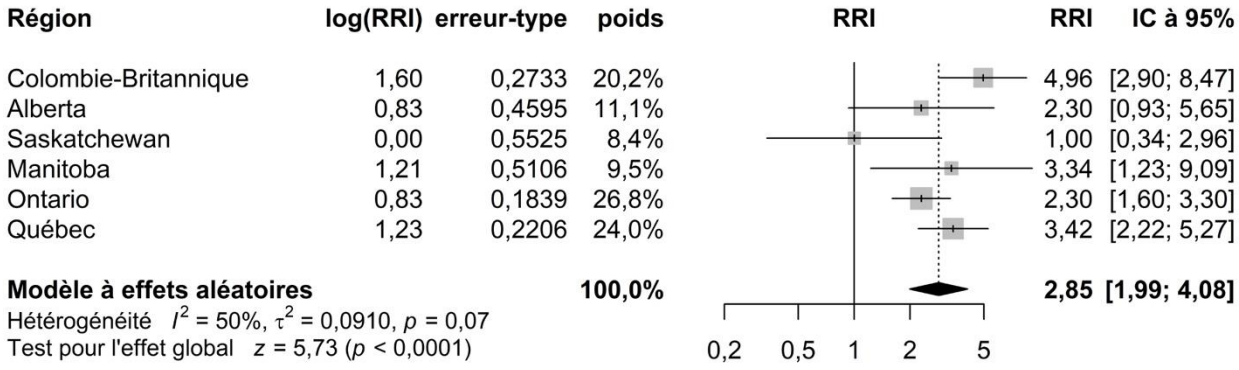
Les résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité sont présentés dans le tableau B15 en annexe. Les analyses stratifiées de l'association entre l'utilisation des SGLT2 et le risque d'urosepsie n'ont révélé aucune modification significative des effets en fonction de l'âge, du sexe, d'un usage antérieur d'insuline ou de la molécule de SGLT2 utilisée. Les analyses de sensibilité ont produit des résultats comparables à ceux de l'analyse principale. Une définition plus large sans restriction de la présence d'une sepsie a également révélé un résultat cohérent avec l'analyse principale (RRI : 0.61; IC à 95 % : 0,55-0,68; I^2 : 0 %).

3.3.2 Risque d'acidocétose diabétique associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4

Un total de 208 757 utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 ont été appariés à 208 757 utilisateurs d'un inhibiteur de DPP-4, incluant 102 807 nouveaux utilisateurs incidents et 105 950 nouveaux utilisateurs prévalents. Les critères d'exclusion ayant mené à la construction de cette cohorte sont présentés à la figure C3 en annexe. Les caractéristiques des utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4 étaient bien équilibrées après l'appariement sur le score de propension. Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un SGLT2 et des utilisateurs de DPP-4 leur étant associés sont présentées dans les tableaux B16 et B17 en annexe.

La durée moyenne de suivi des utilisateurs était de 0,9 année, générant un total de 370 454 personnes-années. Au cours du suivi, 379 cas d'acidocétose ont été observés chez les utilisateurs de SGLT2 (taux d'incidence : 2,0 pour 1 000 personnes-années) comparativement à 142 cas chez les utilisateurs d'un DPP-4 (taux d'incidence : 0,78 pour 1 000 personnes-années). L'exposition à un inhibiteur du SGLT2 est associée à une augmentation du risque d'acidocétose diabétique (RRI : 2,85; IC à 95 % : 1,99-4,08; I^2 : 50 %; figure 15) comparativement à une exposition à un inhibiteur de la DPP-4. Les taux d'incidence bruts et les rapports de risques instantanés bruts et ajustés sont présentés dans le tableau B18 en annexe.

Figure 15 Méta-analyse du risque d'acidocétose diabétique associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



Note : Parce qu'ils présentaient moins de cinq événements dans l'un des groupes d'exposition, la Nouvelle-Écosse et le Royaume-Uni n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Les résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité sont présentés dans le tableau B19 en annexe. Les analyses stratifiées de l'association entre l'utilisation des SGLT2 et le risque d'acidocétose diabétique n'ont révélé aucune modification significative des effets en fonction de l'âge, du sexe, d'un usage antérieur d'insuline ou de la molécule de SGLT2 utilisée. Les analyses de sensibilité ont produit des résultats comparables à ceux de l'analyse principale.

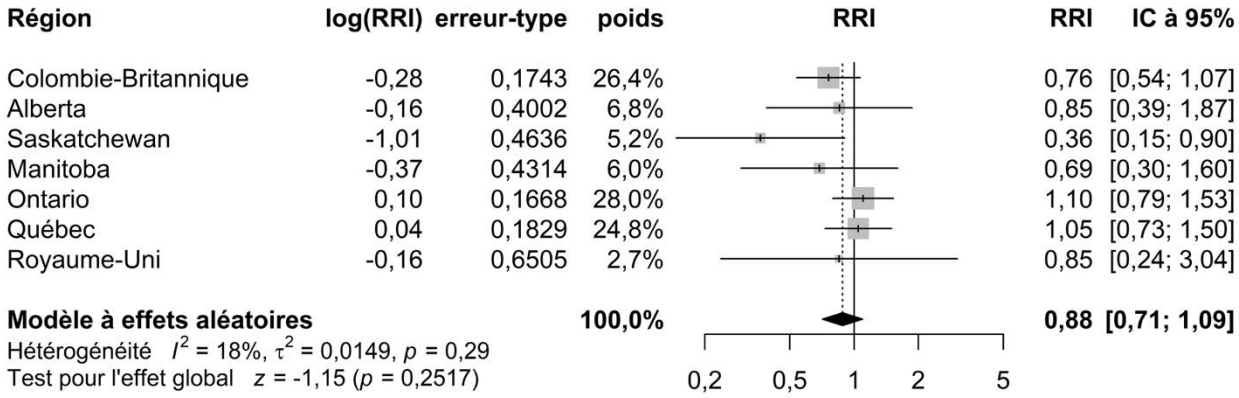
3.3.3 Risque d'amputation des membres inférieurs associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des inhibiteurs de la DPP-4

La cohorte à l'étude comprenait un total de 207 817 utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 appariés à 207 817 utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4, incluant 102 263 nouveaux utilisateurs incidents et 105 554 nouveaux utilisateurs prévalents. Les critères d'exclusion ayant mené à la construction de cette cohorte sont présentés à la figure C4 en annexe. Les caractéristiques des utilisateurs de SGLT2 et de DPP-4 étaient bien équilibrées après l'appariement sur le score de propension. Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un SGLT2 et des utilisateurs de DPP-4 leur étant associés sont présentées dans les tableaux B20 et B21 en annexe.

La durée moyenne de suivi des utilisateurs était de 0,9 année, générant un total de 369 458 personnes-années. Au cours du suivi, 253 cas d'amputation des membres inférieurs ont été observés chez les utilisateurs de SGLT2 (taux d'incidence : 1,3 pour 1 000 personnes-années) comparativement à 281 cas chez les utilisateurs d'un DPP-4 (taux d'incidence : 1,5 pour 1 000 personnes-années). Aucune différence significative n'a été observée pour le risque d'amputation des membres inférieurs chez les utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 comparativement aux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,71-1,09; I^2 : 18 %; figure 16). Les taux d'incidence bruts et les rapports de risques instantanés bruts et ajustés sont présentés dans le tableau B22 en annexe.

Les résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité sont présentés dans le tableau B23 en annexe. De façon générale, les résultats sont comparables à ceux de l'analyse principale.

Figure 16 Méta-analyse du risque d'amputation des membres inférieurs associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4



Note : Parce qu'elle présentait moins de cinq événements dans l'un des groupes d'exposition, la Nouvelle-Écosse n'a pas été incluse dans cette analyse.

En résumé, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 est associée à :

- une diminution statistiquement significative du risque d'urosepsie;
- une augmentation statistiquement significative du risque d'acidocétose diabétique;
- l'absence de différence significative pour le risque d'amputation des membres inférieurs.

DISCUSSION

Cette étude de cohorte multicentrique avait comme premier objectif de décrire les caractéristiques des nouveaux utilisateurs de trois nouvelles classes de médicaments antidiabétiques, soit les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs du SGLT2 et les analogues du GLP-1, entre 2016 et 2018. Dans l'ensemble, la proportion de nouveaux utilisateurs de ces antidiabétiques était similaire d'une région à l'autre, avec toutefois une proportion moindre de personnes amorçant un traitement avec un GLP-1 comparativement à un DPP-4 ou à un SGLT2 durant cette période. Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs variaient selon les trois médicaments antidiabétiques utilisés, en particulier pour les nouveaux utilisateurs des GLP-1. Comparativement aux utilisateurs de DPP-4 et de SGLT2, les utilisateurs de GLP-1 étaient plus jeunes, avaient une durée de diabète plus courte et présentaient une plus faible proportion d'antécédents d'usage d'autres médicaments antidiabétiques, et ce, pour toutes les régions, à l'exception du Québec et du Royaume-Uni. Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que le liraglutide, un analogue du GLP-1, est commercialisé sous deux appellations, l'une indiquée pour le traitement du diabète de type 2 et l'autre pour la gestion du poids. Seules les molécules indiquées pour le traitement du diabète de type 2 ont été retenues. Les variations dans l'utilisation des nouveaux médicaments antidiabétiques d'une région à l'autre peuvent s'expliquer par des différences de saisie des informations dans les bases de données provinciales, par des disparités dans la couverture des régimes d'assurance médicaments ou bien par des variations de pratiques entre les régions. En Colombie-Britannique, en Alberta, au Manitoba et en Nouvelle-Écosse, les bases de données sur les médicaments d'ordonnance couvrent tous les types de services (y compris les paiements directs), alors que seuls les services remboursés par le régime public sont disponibles dans les bases de données de l'Ontario et du Québec. En Saskatchewan, les bases de données sur les médicaments d'ordonnance incluent les services couverts par les gouvernements fédéral et provincial. Les critères de remboursement pour les inhibiteurs du SGLT2 et les analogues du GLP-1 varient entre les provinces tandis qu'ils sont relativement similaires pour les inhibiteurs de la DPP-4 [Diabetes Canada, 2019]. La Colombie-Britannique est la seule province où les inhibiteurs du SGLT2 ne figurent pas au régime provincial d'assurance médicaments pour la période à l'étude. Les analogues du GLP-1 font partie des médicaments couverts par le régime d'assurance médicaments du Québec, mais ne sont pas couverts par les autres juridictions. De plus, les différences dans le moment où de nouveaux médicaments sont ajoutés à la liste des médicaments couverts peuvent contribuer à des variations d'utilisation entre les régions.

Le deuxième objectif visait à évaluer le risque d'ECM associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 en comparaison avec des inhibiteurs de la DPP-4 chez les personnes atteintes de diabète de type 2. L'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 est associée à une diminution des ECM par rapport à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,69-0,84). Des résultats comparables ont été observés pour les critères d'évaluation individuels des ECM (infarctus du myocarde, AVC ischémique et décès d'origine cardiovasculaire). Cependant, la diminution la plus importante du risque

concernait les décès cardiovasculaires (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67). Une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,54-0,67) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,43; IC à 95 % : 0,37-0,51) a également été observée chez les personnes recevant un inhibiteur du SGLT2 comparativement à ceux recevant un inhibiteur de la DPP-4.

Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés précédemment dans la littérature, mais semblent indiquer un meilleur effet protecteur contre les ECM et l'insuffisance cardiaque. Des ECRA ont rapporté une diminution du risque d'ECM chez les personnes qui ont été réparties aléatoirement pour recevoir la canagliflozine ou l'empagliflozine comparativement à ceux recevant un placebo [Wiviott *et al.*, 2019; Raz *et al.*, 2018; Neal *et al.*, 2017; Zinman *et al.*, 2015]. Cependant, ces mêmes études ont permis de conclure que la dapagliflozine était non inférieure au placebo et que la supériorité n'atteignait pas la signification statistique requise. Une diminution significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée dans les ECRA, et ce, pour les trois molécules de SGLT2 à l'étude. Des études observationnelles indiquent également une réduction du risque d'insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes confondues [Dawwas *et al.*, 2019; Pasternak *et al.*, 2019; Patorno *et al.*, 2019; Shao *et al.*, 2019; Cavender *et al.*, 2018; Patorno *et al.*, 2018; Udell *et al.*, 2018; Ueda *et al.*, 2018; Kosiborod *et al.*, 2017]. Toutefois, les études observationnelles réalisées à ce jour ont fourni des résultats hétérogènes concernant le risque d'ECM. Certaines études ont observé des associations protectrices en faveur des SGLT2 [Dawwas *et al.*, 2019; Cavender *et al.*, 2018; Udell *et al.*, 2018; Kosiborod *et al.*, 2017] alors que d'autres n'ont trouvé aucun avantage [Pasternak *et al.*, 2019; Shao *et al.*, 2019; Patorno *et al.*, 2018]. La définition du critère composite des ECM variait dans la plupart de ces études [Dawwas *et al.*, 2019; Shao *et al.*, 2019; Cavender *et al.*, 2018; Patorno *et al.*, 2018; Kosiborod *et al.*, 2017]. Une partie de cette hétérogénéité peut aussi s'expliquer par l'utilisation d'un comparateur différent dans plusieurs études.

Le troisième objectif visait à comparer le risque d'urosepsie, d'acidocétose diabétique et d'amputation des membres inférieurs entre les utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et les utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4. Une diminution du risque d'urosepsie (RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,42-0,80) et une augmentation du risque d'acidocétose diabétique (RRI : 2,85; IC à 95 % : 1,99-4,08) ont été observées chez les utilisateurs d'un SGLT2 comparativement à ceux utilisant un DPP-4. Aucune différence n'a été observée pour le risque d'amputation des membres inférieurs entre ces deux classes de médicaments (RRI : 0,88; IC à 95 % : 0,71-1,09). De plus, un taux d'incidence similaire de gangrène de Fournier a été observé chez les utilisateurs d'un SGLT2 et chez les utilisateurs d'un DPP-4 (0,08 contre 0,14 pour 1 000 personnes-années). Ces taux bruts sont cependant basés sur des événements rares et leurs intervalles de confiance se chevauchent. Ce résultat doit être interprété avec prudence étant donné l'absence d'ajustement statistique. Les résultats en lien avec l'urosepsie sont cohérents avec ceux d'études observationnelles rapportés précédemment dans la littérature. Des rapports de cas ont indiqué un risque d'infections sévères des voies génito-urinaires chez les personnes traitées avec des inhibiteurs du SGLT2 [FDA, 2015]. Les avis de sécurité étaient initialement basés sur une infection des voies génito-urinaires, critère composite d'infections génitales et d'infections urinaires.

À l'opposé, une méta-analyse réalisée sur les résultats de 86 ECRA n'a pas révélé de risque accru d'infection des voies urinaires relié à l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2, mais a toutefois indiqué une légère augmentation du risque pour la dapagliflozine [Puckrin *et al.*, 2018]. À ce jour, des études observationnelles ont montré une réduction du risque d'infection sévère des voies urinaires, mais les estimations étaient accompagnées d'un intervalle de confiance large, rendant difficile l'interprétation des résultats [Dave *et al.*, 2019; Ueda *et al.*, 2018]. Les résultats portant sur l'acidocétose diabétique sont concordants avec les résultats des ECRA et des études observationnelles antérieures indiquant une augmentation du risque relié à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2. Deux études observationnelles ont d'ailleurs rapporté un risque deux fois plus élevé [Ueda *et al.*, 2018; Fralick *et al.*, 2017]. Les résultats présentés dans la présente étude concernant l'amputation des membres inférieurs diffèrent de ceux rapportés dans la littérature. Les ECRA réalisés sur les inhibiteurs du SGLT2 ont signalé un risque d'amputation deux fois plus élevé avec la canagliflozine [Neal *et al.*, 2017], mais pas avec la dapagliflozine ni avec l'empagliflozine [Fadini et Avogaro, 2017]. Une analyse de disproportionnalité utilisant la base de pharmacovigilance VigiBase de l'OMS a révélé une augmentation du nombre de notifications d'effets indésirables pour les inhibiteurs du SGLT2 [Khouri *et al.*, 2018]. Des études observationnelles ont rapporté des résultats hétérogènes, certaines indiquaient un risque accru [Udell *et al.*, 2018; Ueda *et al.*, 2018; Yuan *et al.*, 2018] alors que d'autres n'observaient aucune association [Dawwas *et al.*, 2019; Adimadhyam *et al.*, 2018; Chang *et al.*, 2018; Ryan *et al.*, 2018; Yuan *et al.*, 2018]. Toutefois, la définition de l'amputation variait selon les études, certaines incluant même des amputations au-dessus du genou [Chang *et al.*, 2018]. Une partie de cette hétérogénéité peut également être expliquée par différents critères d'exclusion, tels qu'un antécédent d'amputation, ou bien par l'utilisation d'un comparateur différent ou d'une approche analytique différente selon l'étude. Les divergences observées avec les conclusions de la présente étude peuvent aussi résulter de la courte durée de suivi. De plus, bien que des avis de sécurité aient été émis à l'égard de la canagliflozine et du risque d'amputation, aucune augmentation du risque n'a été observée dans l'étude actuelle, et ce, peu importe la molécule de SGLT2 utilisée.

La présente étude comporte de nombreuses forces, dont l'utilisation d'un comparateur actif à un stade similaire de traitement du diabète permettant de minimiser les biais de confusion. La méthode utilisée a permis d'inclure à la fois les nouveaux utilisateurs incidents et les nouveaux utilisateurs prévalents, reflétant ainsi mieux la pratique courante. Le recours à une approche basée uniquement sur les nouveaux utilisateurs incidents aurait entraîné l'exclusion d'environ 50 % de la cohorte à l'étude. Cette approche méthodologique, combinée à l'utilisation de données provenant de sept provinces canadiennes et du Royaume-Uni ainsi qu'à des critères d'inclusion généraux propres aux études en contexte de vie réelle, a permis d'accroître considérablement la généralisabilité des résultats par rapport aux précédentes études dans ce domaine. Le grand nombre d'utilisateurs ainsi obtenu a permis de calculer des estimations précises pour les critères d'évaluation primaire et secondaire. De même, l'évaluation des associations spécifiques aux molécules de SGLT2 utilisées a constitué un ajout important à la littérature existante.

La présente étude comporte également des limites méthodologiques. Premièrement, une confusion résiduelle pouvant être induite par des variables non mesurées est possible et constitue d'ailleurs la principale critique adressée aux études observationnelles. Différentes approches ont été utilisées pour minimiser ce biais potentiel, dont l'utilisation d'un comparateur actif, l'emploi d'une méthodologie incorporant les nouveaux utilisateurs prévalents ainsi qu'un appariement basé sur le score de propension. De plus, une évaluation de l'effet possible de la confusion résiduelle à l'aide des données du CPRD, qui comprend des données cliniques ne figurant généralement pas dans les données médico-administratives, a été réalisée pour les analyses portant sur les ECM. Les analyses de sensibilité effectuées avec les données du CPRD et qui n'incluaient pas les covariables additionnelles de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, de l'ethnicité, du niveau de tension artérielle, du débit de filtration glomérulaire estimé et du taux d'hémoglobine glyquée ont donné des résultats semblables à ceux des analyses principales du CPRD incluant ces covariables. Le débit de filtration glomérulaire estimé (disponible dans les données du CPRD uniquement) était la seule variable présentant un déséquilibre entre les groupes d'utilisateurs, avec environ deux fois plus de personnes avec insuffisance rénale traitées avec des inhibiteurs de la DPP-4 par rapport aux inhibiteurs du SGLT2. Cette différence est toutefois conforme à la pratique clinique puisque les inhibiteurs du SGLT2 sont contre-indiqués pour les personnes dont le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 60 ml/min/1,73 m^2 [Diabetes Canada, 2018].

Deuxièmement, une mauvaise classification de l'exposition est possible. L'information disponible est basée sur des données de facturation, ou de prescription dans le cas du CPRD, et non d'utilisation et indiquait donc que le médicament a été facturé et vraisemblablement délivré, mais il était impossible de savoir si les personnes prenaient réellement leur médicament ni comment elles le prenaient. Troisièmement, l'algorithme utilisé pour définir les décès cardiovasculaires a pu entraîner une erreur de classification et affecter les résultats. Une étude de validation a été menée en utilisant l'information sur les décès déclarés dans les registres de la statistique de l'état civil. Les résultats préliminaires ont présenté une sensibilité de 68,6 % et une spécificité de 70,3 %, avec des valeurs prédictives positives et négatives de 51,6 % et 82,9 % respectivement. Les analyses ont été répétées pour les ECM chez un sous-ensemble de personnes pour lesquels l'information était disponible dans ces registres. Les résultats étaient comparables à ceux de l'analyse principale utilisant l'algorithme, mais présentaient des intervalles de confiance plus larges (RRI : 0,78; IC à 95 % : 0,63-0,97). Quatrièmement, un biais de confusion par indication est possible. En raison des avis de sécurité émis au cours des dernières années quant à l'augmentation potentielle des risques d'urosepsie, d'acidocétose diabétique et d'amputation des membres inférieurs associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2, il est possible que les patients présentant un risque plus élevé de l'un ou l'autre de ces événements se voient prescrire un inhibiteur de la DPP-4 ou un autre médicament antidiabétique. Finalement, malgré la taille importante des cohortes, le nombre d'événements était limité pour certaines analyses stratifiées ou analyses de sensibilité, en particulier celles par molécule de SGLT2. Cela peut s'expliquer en partie par la variation de la date d'inscription des SGLT2 à la liste des médicaments

remboursés dans les provinces participantes. En ce qui concerne le risque d'amputation, il n'a pas été possible d'effectuer des analyses stratifiées en fonction du site d'amputation. Enfin, la durée de suivi modeste peut expliquer l'absence d'association entre l'utilisation des SGLT2 et les amputations des membres inférieurs.

CONCLUSION

Dans cette large étude de cohorte rétrospective multicentrique, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 est associée à une diminution du risque d'ECM comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Des résultats comparables ont été observés pour les critères individuels des ECM (avec un effet protecteur principalement marqué pour les décès cardiovasculaires), la mortalité toutes causes confondues et l'insuffisance cardiaque. Des réductions similaires du risque d'ECM ont été observées pour la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine, ainsi que pour les sous-groupes d'utilisateurs définis par l'âge, le sexe, l'usage antérieur d'insuline et les antécédents de maladies cardiovasculaires. L'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 était également associée à une diminution du risque d'urosepsie, mais à un risque accru d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4. Aucune différence n'a été observée pour le risque d'amputation des membres inférieurs entre ces deux classes de médicaments. Ces résultats laissent croire 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 et fournissent des informations importantes quant à leur innocuité dans un contexte de vie réelle.

RÉFÉRENCES

Adimadhyam S, Lee TA, Calip GS, Smith Marsh DE, Layden BT, Schumock GT. Risk of amputations associated with SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: A propensity-matched cohort study. Diabetes Obes Metab 2018;20(12):2792-9.

Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, Jorgensen ME, Wilding JP, Khunti K, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: An analysis of CVD-REAL. J Am Coll Cardiol 2018;71(22):2497-506.

Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. JAMA Intern Med 2018;178(9):1190-8.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685-96.

Dalan R. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in type 2 diabetes mellitus: A review of large-scale cardiovascular outcome studies and possible mechanisms of benefit. Cardiol Rev 2018;26(6):312-20.

Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol 2018;72(24):3200-23.

Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Patorno E. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for severe urinary tract infections: A population-based cohort study. Ann Intern Med 2019;171(4):248-56.

Dawwas GK, Smith SM, Park H. Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2019;21(1):28-36.

DerSimonian R et Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-88.

Dhruva SS et Redberg RF. Variations between clinical trial participants and Medicare beneficiaries in evidence used for Medicare national coverage decisions. Arch Intern Med 2008;168(2):136-40.

Diabetes Canada. Formulary listings for diabetes medications in Canada. Toronto, ON : Diabetes Canada; 2019. Disponible à : https://www.diabetes.ca/DiabetesCanadaWebsite/media/Advocacy-and-Policy/Provincial%20and%20Territorial%20Formulary%20Chart/Fomulary-listings-Sept-2019-update.pdf.

Diabetes Canada. Appendix 7 – Therapeutic Considerations for Renal Impairment Guideline [site Web]. Toronto, ON : Diabetes Canada; 2018. Disponible à : http://guidelines.diabetes.ca/appendices/appendix7.

Fadini GP et Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5(9):680-1.

Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about.

Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. N Engl J Med 2017;376(23):2300-02.

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373(3):232-42.

Harrell F. SAS macros for assisting with survival and risk analysis, and some SAS procedures useful for multivariable modeling [site Web]. Nashville, TN : Department of Biostatistics, Vanderbilt University; 2004. Disponible à : http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/SasMacros.

Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, Forbes H, Mathur R, van Staa T, Smeeth L. Data resource profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Int J Epidemiol 2015;44(3):827-36.

Huseynova K, Sutradhar R, Booth GL, Huang A, Ray JG. Risk of contralateral lower limb amputation and death after initial lower limb amputation – A population-based study. Heliyon 2018;4(10):e00836.

Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? Diabetes Obes Metab 2018;20(6):1531-4.

Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation 2017;136(3):249-59.

Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2017;19(3):348-55.

Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S88-S103.

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377(7):644-57.

Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdottir S, et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. BMJ 2019;366:l4772.

Patorno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Deruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. Circulation 2019;139(25):2822-30.

Patorno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Liu J, Kim SC. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: Population based cohort study. BMJ 2018;360:k119.

Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2018;55(5):503-14.

Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. Diabetes Obes Metab 2018;20(5):1102-10.

Régie de l’assurance maladie du Québec (RAMQ). Rapport annuel de gestion 2016-2017. Québec, Qc : RAMQ; 2017. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann1617.pdf.

Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019;321(1):69-79.

Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalco F, Yuan Z, Stang PE, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). Diabetes Obes Metab 2018;20(11):2585-97.

Santé Canada. Inhibiteurs du SGLT2 [INVOKANA (canagliflozine), FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine), JARDIANCE (empagliflozine)] - Risque d'acidocétose diabétique [site Web]. Rappels et avis de sécurité. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58404a-fra.php.

Santé Canada. INVOKANA® (canagliflozine) et INVOKAMET® (canagliflozine et metformine) - Risque d'amputation d'un membre inférieur [site Web]. Rappels et avis de sécurité. Ottawa, ON : Santé Canada; 2017. Disponible à : https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/64366a-fra.php.

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369(14):1317-26.

Secrest MH, Udell JA, Filion KB. The cardiovascular safety trials of DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists, and SGLT2 inhibitors. Trends Cardiovasc Med 2017;27(3):194-202.

Shao SC, Chang KC, Hung MJ, Yang NI, Chan YY, Chen HY, et al. Comparative risk evaluation for cardiovascular events associated with dapagliflozin vs. empagliflozin in real-world type 2 diabetes patients: A multi-institutional cohort study. Cardiovasc Diabetol 2019;18(1):120.

Suissa S. Reduced mortality with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in observational studies: Avoiding immortal time bias. Circulation 2018a;137(14):1432-4.

Suissa S. Lower risk of death with SGLT2 inhibitors in observational studies: Real or bias? Diabetes Care 2018b;41(1):6-10.

Suissa S, Moodie EE, Dell'Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26(4):459-68.

Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: Results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). Circulation 2018;137(14):1450-9.

Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: Nationwide register based cohort study. BMJ 2018;363:k4365.

Voelker R. Rare infection linked with SGLT-2 inhibitor use. JAMA 2018;320(13):1309.

White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369(14):1327-35.

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380(4):347-57.

Yang JY, Wang T, Pate V, Gower EW, Crowley MJ, Buse JB, Stürmer T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and risk of lower-extremity amputation: Evolving questions, evolving answers. Diabetes Obes Metab 2019;21(5):1223-36.

Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE, Berlin JA, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. Diabetes Obes Metab 2018;20(3):582-9.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373(22):2117-28.

ANNEXE A

Liste des antécédents médicaux, des antécédents d'usage de médicaments et autres informations méthodologiques

Tableau A1 Dates de début et de fin de la période à l'étude pour chaque région participante

Région	Dates de début et de fin de la période à l'étude
Colombie-Britannique	1er janvier 2006 – 30 juin 2018
Alberta	1er janvier 2008 – 31 mars 2017
Saskatchewan	13 février 2008 – 30 juin 2018
Manitoba	1er janvier 2006 – 31 mars 2018
Ontario	1er janvier 2006 – 31 mars 2018
Québec	1er janvier 2006 – 30 juin 2018
Nouvelle-Écosse[1]	1er novembre 2016 – 30 juin 2018
Royaume-Uni	1er janvier 2006 – 31 décembre 2017

[1] En raison de la disponibilité limitée des données sur les médicaments d'ordonnance, les utilisateurs n'ont été inclus que pour la période du 1er novembre 2017 au 30 juin 2018.

Tableau A2 Date d'approbation des SGLT2 par Santé Canada, date d'inscription des SGLT2 à la Liste des médicaments remboursés et date de la première ordonnance d'un SGLT2 dans chaque région

	Canagliflozine	Dapagliflozine	Empagliflozine	Date de la première ordonnance de SGLT2
Date d'approbation par Santé Canada	Mai 2014	Décembre 2014	Juillet 2015	
Colombie-Britannique[1]	Non couvert	Non couvert	Non couvert	3 juin 2014
Alberta	Octobre 2015	Avril 2017	Juin 2016	6 juin 2014
Saskatchewan	Octobre 2015	Janvier 2017	Mai 2016	27 juin 2014
Manitoba	Octobre 2015	Janvier 2017	Juillet 2016	9 juin 2014
Ontario	Juillet 2015	Novembre 2016	Mai 2016	29 juillet 2015
Québec	Janvier 2015	Octobre 2015	Octobre 2016	4 septembre 2014
Nouvelle-Écosse	Septembre 2015	Août 2017	Mai 2016	1er novembre 2017

La date de la première ordonnance de SGLT2 dans les données du CPRD est le 4 février 2013.
[1] Les SGLT2 ne sont pas couverts par le régime d'assurance médicament de la Colombie-Britannique pour la période à l'étude.

Tableau A3 Liste des antécédents médicaux avec les codes de diagnostic et de procédure correspondantes

Condition	Codes de diagnostic		Codes de procédure			Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
	CIM-9	CIM-10-CA	Actes RAMQ	CCADTC	CCI	
Troubles liés à l'alcool	291.x 303.x 535.3 571.0 571.1 571.2 571.3	E24.4 F10.x G31.2 G62.1 G72.1 I42.6 K29.2 K70.x K85.2 K86.0 Z50.2 Z71.4	–	–	–	Tous
Cirrhose	571.x	K70.3 K71.x K74.x	–	–	–	ECM, amputation
Fibrillation auriculaire	427.3	I48.x	–	–	–	ECM
Cancer (excluant les cancers de la peau autres que le mélanome)	140.x-172.x 174.x-209.x	C00.x-C43.x C45.x-C97.x	–	–	–	Tous
Maladie pulmonaire obstructive chronique	490.x 491.x 492.x 496.x	J40.x-J44.x	–	–	–	ECM
Maladie coronarienne	410.x-414.x	I20.x-I25.x	–	–	–	ECM, amputation
Dyslipidémie	272.x	E78.x	–	–	–	ECM
Hypertension	401.x-405.x	I10.x-I13.x I15.x	–	–	–	ECM

Condition	Codes de diagnostic		Codes de procédure			Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
	CIM-9	CIM-10-CA	Actes RAMQ	CCADTC	CCI	
Thromboembolie veineuse	415.1	I26.0	–	–	–	Descriptif seulement
Maladie artérielle périphérique	443.1 443.9 444.x 445.x	I73.x I74.x	–	–	–	Tous
AVC ischémique	433.x 434.x	I63.x I64.x	–	–	–	Tous
Infarctus du myocarde	410.x	I21.x	–	–	–	Tous
Acidocétose diabétique	250.1	E11.10 E11.12 E13.10 E13.12 E14.10 E14.12	–	–	–	Descriptif /critère d'exclusion et événement pour l'analyse portant sur l'acidocétose diabétique
Néphropathie diabétique	250.4 (MED-ÉCHO) 250.3 (RAMQ)	E11.2x E13.2x E14.2x N08.3	–	–	–	Tous
Autres maladies rénales	403.x 404.x 585.x 586.x 588.x 590.00 590.01	I12.x I13.x N08.x N11.0 N11.8 N11.9 N16.x N18.x N19.x	–	–	–	ECM, acidocétose diabétique, amputation
Dialyse	V45.1 V56.0 V56.8	E10.220- E10.224 E10.229	332 389 419	51.27 51.42 51.43	1KG76MZXXA 1KG76MZXXN 1KY76LA*	ECM, acidocétose diabétique, Amputation

Condition	Codes de diagnostic		Codes de procédure			Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
	CIM-9	CIM-10-CA	Actes RAMQ	CCADTC	CCI	
	E870.2 E871.2 E872.2 E874.2	E11.220- E11.224 E11.229 E13.220- E13.224 E13.229 E14.220- E14.224 E14.229 T82.4 Y60.2 Y61.2 Y62.2 Y84.1 Z49.0-Z49.2 Z99.2	426-427 493-495 737 9291 15035- 15036 15040- 15048 15050- 15051	51.95 66.98	1KY80LA* 1OT53DATS 1OT53HATS 1OT53LATS 1PZ21HPD4 1PZ21HQBR 1SY55LAFT 7SC59QD	
Rétinopathie diabétique	250.5 (Med-Écho) 250.4 (RAMQ)	E11.3x E13.3x E14.3x H36.0	–	–	–	Tous
Neuropathie diabétique	357.2	E11.4x E13.4x E14.4x G59.0 G63.2	–	–	–	Tous
Insuffisance cardiaque	402.01 402.11 402.91 404.01 404.03 404.11 404.13	I11.0 I13.0 I13.2 I50.x	–	–	–	ECM

Condition	Codes de diagnostic		Codes de procédure			Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
	CIM-9	CIM-10-CA	Actes RAMQ	CCADTC	CCI	
	404.91 404.93 428.x					
Anévrisme aortique	441.x	I71.x	–	–	–	ECM
Athérosclérose	440.x	I70.x	–	–	–	ECM
Maladie cérébrovasculaire	430.x-438.x	G45.x I60.x-I69.x	–	–	–	ECM, amputation
Démence	290.0 331.0 331.2 797.x	F00.0-F00.2 F00.9 F01.0-F01.3 F01.8 F01.9 F02.0-F02.4 F02.8 F03.x F05.1 F06.5 F06.6 F06.8 F06.9 F09.x G30.0 G30.1 G30.8 G30.9 G31.0 G31.1 R54.x	–	–	–	ECM
Hypoglycémie	251.1 251.2	E16.0 E16.1 E16.2	–	–	–	ECM

Condition	Codes de diagnostic		Codes de procédure			Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
	CIM-9	CIM-10-CA	Actes RAMQ	CCADTC	CCI	
Cystite	595.x	N30.x	–	–	–	Urosepsie
Pyélonéphrite	590.10 590.11 590.2 590.80	N10.x N12.x N15.1	–	–	–	Urosepsie
Calculs rénaux et obstruction des voies urinaires	591.x 592.x 593.3 593.4 593.5 593.73 594.x 599.60 599.69	N11.1 N13.x N20.x N21.x	–	–	–	Urosepsie
Infection des voies urinaires	599.0	N39.0	–	–	–	Urosepsie
Vessie neurogène	344.61 596.53 596.54	G83.4 N31.2 N31.9	–	–	–	Descriptif seulement
Amputation des membres inférieurs[1]				96.11 96.12 96.13 96.14	1VG93 1VQ93 1WA93 1WE93 1WI93 1WJ93 1WK93 1WL93 1WM93 1WN93	Descriptif / critère d'exclusion et événement pour l'analyse portant sur l'amputation

[1] Source pour les codes CCI utilisés pour une amputation des membres inférieurs : Huseynova *et al.*, 2018.

Tableau A4 Liste des traitements pharmacologiques utilisés avec leurs codes de la classification ATC correspondantes

Médicament	Codification ATC	Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
Metformine	A10BA02, A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD13-A10BD18, A10BD20, A10BD22, A10BD23, A10BD25	Tous
Sulfonylurées	A10BB, A10BC, A10BD01, A10BD02	Tous
Thiazolidinediones	A10BG, A10BD03, A10BD04, A10BD05, A10BD06, A10BD09, A10BD12	Tous
Inhibiteurs du SGLT2	A10BK, A10BD15, A10BD16, A10BD19-A10BD21, A10BD23-A10BD25	–
Inhibiteurs de la DPP−4	A10BH, A10BD07-A10BD13, A10BD18-A10BD22, A10BD24, A10BD25	–
Analogues du GLP−1	A10BJ (sauf DIN 2437899, car utilisé pour la perte de poids), A10EA54, A10EA56	Variable utilisée dans l'appariement
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	A10BF, A10BD17	Tous
Méglitinides	A10BX02, A10BX03, A10BX08, A10BD14	Tous
Insulines	A10A	Tous
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	C09A, C09B, C10BX04, C10BX06, C10BX07, C10BX11, C10BX12, C10BX13, C10BX14, C10BX15	Tous
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	C09C, C09D, C10BX10	Tous
Bêta-bloquants	C07, C09BX02, C09DX05	Tous
Bloqueurs des canaux calciques	C08, C09BB, C07FB, C09BX01, C09BX03, C09DB01-C09DB08, C09DX01, C09DX03, C09DX06, C09XA53, C10BX03, C10BX07, C10BX09, C10BX11, C10BX14	Tous
Antagonistes de l'aldostérone	C03DA, C03EA01	Tous
Glucosides digitaliques	C01AA	Tous
Diurétiques de l'anse	C03CA, C03CB01, C03CB02, C03EB01, C03EB02	Tous
Diurétiques thiazidiques	C03A, C02LA01, C02LB01, C03EA01-C03EA05, C03EA07, C03EA13, C03EA14, C07B, C07C (excluant C07CB03), C07D, C08GA, C09BA (excluant C09BA04), C09BX03, C09DA (excluding C09DA09), C09DX01, C09DX03, C09DX06, C09XA52, C09XA54	Tous
Autres diurétiques	C03B, C03C (excluant C03CA), C03DB, C03E, C03X, C03EA01, C03EA06, C03EA12, C07CB03, C09BA04, C09DA09	Tous

Médicament	Codification ATC	Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
Acide acétylsalicylique	A01AD05, B01AC06, B01AC30 (seuls les produits avec AAS), B01AC56, C07FX02-C07FX04, C08CA55 (seuls les produits avec AAS), C10BX01, C10BX02, C10BX04-C10BX06, C10BX08, C10BX12, M01BA03, M03BA53 (seuls les produits avec AAS), M03BC51 (seuls les produits avec AAS), N02AA59 (seuls les produits avec AAS), N02AA79 (seuls les produits avec AAS), N02AC54 (seuls les produits avec AAS), N02AJ02, N02AJ07, N02AJ18, N02BA01, N02BA51, N02BA71	Tous
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	B01AC04, B01AC05, B01AC07, B01AC13, B01AC17, B01AC16, B01AC22, B01AC23, B01AC24, B01AC25, B01AC30	Tous
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	M01A	Tous
Anticoagulants oraux (anticoagulants oraux directs [AOC], antagonistes de la vitamine K)	B01AA03, B01AE07, B01AF01, B01AF02, B01AF03	Tous
Glucocorticoïdes oraux	H02AB	Urosepsie et acidocétose diabétique
Statines	C10AA, C10B	Urosepsie, acidocétose diabétique et amputation / variable utilisée dans la définition d'hyperlipidémie
Autres hypolipémiants	C10AB, C10AC, C10AD, C10AX, C10BA	Urosepsie, acidocétose diabétique et amputation / variable utilisée dans la définition d'hyperlipidémie
Agents anticholinergiques	N06DA02, N06DA03, N06DA04, N06DA52, N06DA53	Variable utilisée dans la définition de démence
Mémantine	N06DX01, N06DA52, N06DA53	Variable utilisée dans la définition de démence

Médicament	Codification ATC	Modèle utilisant ces variables dans le score de propension
Inhibiteurs directs de la rénine	C09X	Urosepsie, acidocétose diabétique, amputation
Antibiotiques pour le traitement de l'infection urinaire	J01CA04, J01CR02, J01DD08, J01EE01, J01DB01, J01MA02, J01MA06, J01XE, J01XX01	Urosepsie
Antipsychotiques atypiques	N05AE04, N05AH02, N05AH03, N05AH04, N05AX08, N05AX12, N05AX13	Acidocétose diabétique

Tableau A5 Liste des événements d'intérêt avec leurs codes de diagnostic et de procédure utilisés

Condition	CIM-10-CA	Source de données
Infarctus du myocarde	I21.x Infarctus aigu du myocarde	Hospitalisation
AVC ischémique	I63.x Infarctus cérébral I64.x Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus	Hospitalisation
Décès cardiovasculaire	Défini en utilisant l'algorithme suivant : un décès à l'hôpital avec un code de diagnostic de maladie cardiovasculaire (CIM-10-CA : I00.x-I77.x (sauf I46.9)) un décès hors de l'hôpital sans : documentation de cancer (CIM-9 : 140-172, 174-209; CIM-10-CA : C00-C43, C45-C97) au cours de l'année précédente; ou documentation de traumatisme (CIM-9 : 800-999, E000-E999; CIM-10-CA : S00-T98, V01-Y98) au cours du mois précédent.	Hospitalisation, consultation à l'urgence, demandes de paiement des médecins rémunérés à l'acte
Insuffisance cardiaque	I11.0 Cardiopathie hypertensive, avec insuffisance cardiaque I13.0 Cardionéphropatie hypertensive, avec insuffisance cardiaque I13.2 Cardionéphropatie hypertensive, avec insuffisance cardiaque et rénale I50.x Insuffisance cardiaque	Hospitalisation
Urosepsie	[A41.x Autres sepsis ou R57.2 Choc septique ou R65.2x Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse sans défaillance d'organe] en combinaison avec [N39.0 Infection des voies urinaires, siège non précisé ou N10 Néphrite tubulo-interstitielle aiguë ou N15.1 Abcès rénal et périrénal]	Hospitalisation
Acidocétose diabétique	E11.10 Diabète sucré de type 2 insulinotraité, avec acidocétose E11.12 Diabète sucré de type 2, avec acidocétose E13.10 Autres diabètes sucrés, avec acidocétose E13.12 Autres diabètes sucrés précisés, avec acidocétose E14.10, E14.12 Diabète sucré, sans précision, avec acidocétose	Hospitalisation ou consultation à l'urgence
Amputation des membres inférieurs	CCADTC : 96.11-96.14 CCI : 1VG93, 1VQ93, 1WA93, 1WE93, 1WI93, 1WJ93, 1WK93, 1WL93, 1WM93, 1WN93	Hospitalisation ou demandes de paiement des

Condition	CIM-10-CA	Source de données
		médecins rémunérés à l'acte
Gangrène de Fournier	N49.3 N76.88	Hospitalisation

Tableau A6 Méthode d'appariement utilisée dans chaque région

Région	Appariement	
	Sans remise	Avec remise[1]
Colombie-Britannique		✓
Alberta		✓
Saskatchewan		✓
Manitoba		✓
Ontario	✓	
Québec	✓	
Nouvelle-Écosse		✓
Royaume-Uni	✓	

ANNEXE B

Résultats en lien avec les objectifs 1, 2 et 3

Tableau B1 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur de la DPP-4 selon la province, 2016-2018

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 24 388)	Alberta (n = 12 874)	Saskatchewan (n = 13 148)	Manitoba (n = 5 605)	Ontario (n = 67 484)	Québec (n = 64 332)	Nouvelle-Écosse (n = 1 049)	Royaume-Uni (n = 5 190)
Age (années)	63,0 ± 12,8	59,9 ± 12,7	61,2 ± 13,3	58,5 ± 13,5	74,9 ± 7,1	66,3 ± 12,0	58,9 ± 11,6	65,1 ± 13,6
< 18	8 (0,0)	–	8 (0,1)	n.p.	–	6 (0,0)	0 (0,0)	n.p.
18-35	487 (2,0)	403 (3,1)	374 (2,8)	275 (4,9)	–	942 (1,5)	29 (2,8)	n.p.
36-45	1 697 (7,0)	1 452 (11,3)	1 211 (9,2)	675 (12,0)	–	2 613 (4,1)	87 (8,3)	323 (6,2)
46-55	4 463 (18,3)	3 038 (23,6)	2 713 (20,6)	1 325 (23,6)	–	7 082 (11,0)	273 (26,0)	919 (17,7)
56-65	7 098 (29,1)	3 854 (29,9)	3 830 (29,1)	1 605 (28,6)	–	18 589 (28,9)	393 (37,5)	1 230 (23,7)
66-75	6 601 (27,1)	2 737 (21,3)	3 154 (24,0)	1 126 (20,1)	40 155 (59,5)	21 545 (33,5)	174 (16,6)	1 370 (26,4)
76-85	3 228 (13,2)	1 090 (8,5)	1 414 (10,8)	480 (8,6)	20 901 (31,0)	10 412 (16,2)	82 (7,8)	952 (18,3)
> 85	806 (3,3)	300 (2,3)	444 (3,4)	n.p.	6 428 (9,5)	3 143 (4,9)	11 (1,1)	314 (6,1)
Femmes	10 315 (42,3)	5 219 (40,5)	5 679 (43,2)	2 686 (47,9)	31 560 (46,8)	27 803 (43,2)	471 (44,9)	2 234 (43,0)
Quintile de revenu[1]								
1er (le plus faible)	8 555 (35,1)	3 321 (25,8)	3 156 (24,0)	1 503 (26,8)	16 419 (24,3)	6 871 (10,7)	153 (14,6)	1 688 (32,5)
2e	–	2 850 (22,1)	2 460 (18,7)	1 265 (22,6)	15 175 (22,5)	–	185 (17,6)	1 056 (20,3)
3e	–	2 315 (18,0)	2 838 (21,6)	1 066 (19,0)	13 589 (20,1)	–	170 (16,2)	950 (18,3)
4e	–	2 085 (16,2)	2 541 (19,3)	945 (16,9)	11 845 (17,6)	–	188 (17,9)	938 (18,1)
5e (le plus élevé)	–	1 786 (13,9)	2 087 (15,9)	781 (13,9)	10 311 (15,3)	–	133 (12,7)	558 (10,8)
Manquant	–	517 (4,0)	66 (0,5)	45 (0,8)	145 (0,2)	–	220 (21,0)	0 (0,0)
Année d'entrée dans la cohorte								
2016	9 367 (38,4)	10 311 (80,1)	9 793 (74,5)	2 566 (45,8)	30 564 (45,3)	25 875 (40,2)	–	3 041 (58,6)
2017	9 922 (40,7)	2 563 (19,9)	2 228 (17,0)	2 416 (43,1)	29 905 (44,3)	25 399 (39,5)	238 (22,7)	2 149 (41,4)
2018	5 099 (20,9)	0 (0,0)	1 127 (8,6)	623 (11,1)	7 015 (10,4)	13 058 (20,3)	811 (77,3)	0 (0,0)
Durée de suivi (jours)	438 ± 263	227 ± 132	678 ± 282	408 ± 238	397 ± 237	442 ± 265	106 ± 158	313 ± 205
Durée du diabète (années)	11,2 ± 7,6	9,4 ± 6,3	11,3 ± 6,9	11,4 ± 7,9	13,1 ± 7,6	10,8 ± 6,9	8,6 ± 6,4	10,4 ± 7,2
< 1 an	2 884 (11,8)	992 (7,7)	667 (5,1)	412 (7,4)	4 988 (7,4)	5 834 (9,1)	138 (13,2)	306 (5,9)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 24 388)	Alberta (n = 12 874)	Saskatchewan (n = 13 148)	Manitoba (n = 5 605)	Ontario (n = 67 484)	Québec (n = 64 332)	Nouvelle-Écosse (n = 1 049)	Royaume-Uni (n = 5 190)
1-< 5 ans	3 200 (13,1)	2 881 (22,4)	2 087 (15,9)	1 004 (17,9)	7 044 (10,4)	9 803 (15,2)	236 (22,5)	1 010 (19,5)
5-10 ans	5 156 (21,1)	3 471 (27,0)	3 372 (25,7)	1 326 (23,7)	12 268 (18,2)	14 356 (22,3)	268 (25,6)	1 405 (27,1)
> 10 ans	13 148 (53,9)	5 530 (43,0)	7 022 (53,4)	2 863 (51,1)	43 184 (64,0)	34 339 (53,4)	407 (38,8)	2 469 (47,6)
Usage de médicaments[2]								
Nbre de médicaments antidiabétiques	1,6 ± 1,0	1,6 ± 1,0	2,5 ± 1,0	1,9 ± 0,8	1,3 ± 0,8	1,4 ± 0,9	1,0 ± 1,0	1,4 ± 0,9
0	3 804 (15,6)	1 405 (10,9)	431 (3,3)	338 (6,0)	10 676 (15,8)	10 249 (15,9)	128 (12,2)	728 (14,0)
1	7 345 (30,1)	4 589 (35,7)	1 361 (10,4)	1 227 (21,9)	31 842 (47,2)	22 625 (35,2)	436 (41,6)	2 286 (44,0)
2	9 583 (39,3)	4 877 (37,9)	4 782 (36,4)	2 986 (53,3)	20 266 (30,0)	26 583 (41,3)	386 (36,8)	1 757 (33,9)
≥ 3	3 656 (15,0)	2 003 (15,6)	6 574 (50,0)	1 054 (18,8)	4 700 (7,0)	4 875 (7,6)	99 (9,4)	419 (8,1)
Antédédents d'usage de médicaments antidiabétiques								
Metformine	18 155 (74,4)	10 371 (80,6)	11 448 (87,1)	4 730 (84,4)	48 983 (72,6)	48 206 (74,9)	811 (77,3)	4 042 (77,9)
Sulfonylurées	11 330 (46,5)	4 796 (37,3)	8 180 (62,2)	3 925 (70,0)	20 028 (29,7)	28 757 (44,7)	425 (40,5)	1 900 (36,6)
Thiazolidinediones	331 (1,4)	444 (3,5)	390 (3,0)	140 (2,5)	503 (0,7)	952 (1,5)	7 (0,7)	261 (5,0)
Inhibiteurs du SGLT2	3 756 (15,4)	1 431 (11,1)	1 769 (13,5)	766 (13,7)	4 632 (6,9)	2 566 (4,0)	112 (10,7)	349 (6,7)
Inhibiteurs d'un DPP-4	582 (2,4)	369 (2,9)	92 (0,7)	26 (0,5)	0 (0,0)	111 (0,2)	33 (3,2)	116 (2,2)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	241 (1,0)	43 (0,3)	68 (0,5)	89 (1,6)	397 (0,6)	327 (0,5)	n.p.	12 (0,2)
Méglitinides	163 (0,7)	984 (7,6)	600 (4,6)	111 (2,0)	76 (0,1)	1 577 (2,5)	n.p.	9 (0,2)
Insulines	3 487 (14,3)	2 308 (17,9)	3 294 (25,1)	724 (12,9)	12 288 (18,2)	8 369 (13,0)	115 (11,0)	429 (8,3)
Médicaments antidiabétiques en usage à la date index								
Metformine	11 749 (48,2)	7 302 (56,7)	7 017 (53,4)	2 063 (36,8)	32 259 (47,8)	40 963 (63,7)	456 (43,5)	1 317 (25,4)
Sulfonylurées	4 220 (17,3)	1 463 (11,4)	3 481 (26,5)	1 346 (24,0)	5 876 (8,7)	13 349 (20,8)	113 (10,8)	604 (11,6)
Thiazolidinediones	117 (0,5)	106 (0,8)	105 (0,8)	36 (0,6)	38 (0,1)	185 (0,3)	n.p.	40 (0,8)
Inhibiteurs du SGLT2	1 276 (5,2)	787 (6,1)	833 (6,3)	248 (4,4)	1 881 (2,8)	2 090 (3,2)	32 (3,1)	89 (1,7)
Inhibiteurs d'un DPP-4	80 (0,3)	44 (0,3)	13 (0,1)	n.p.	0 (0,0)	15 (0,0)	n.p.	8 (0,2)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	73 (0,3)	14 (0,1)	35 (0,3)	28 (0,5)	132 (0,2)	126 (0,2)	0 (0,0)	n.p.
Méglitinides	62 (0,3)	215 (1,7)	261 (2,0)	30 (0,5)	10 (0,0)	908 (1,4)	n.p.	n.p.
Insulines	992 (4,1)	604 (4,7)	1 011 (7,7)	167 (3,0)	3 425 (5,1)	3 096 (4,8)	29 (2,8)	154 (3,0)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 24 388)	Alberta (n = 12 874)	Saskatchewan (n = 13 148)	Manitoba (n = 5 605)	Ontario (n = 67 484)	Québec (n = 64 332)	Nouvelle-Écosse (n = 1 049)	Royaume-Uni (n = 5 190)
Nombre de classes de médicaments non antidiabétiques en usage[3]	7,6 ± 5,0	7,1 ± 4,8	3,8 ± 2,0	7,7 ± 5,3	9,2 ± 5,6	9,0 ± 5,4	7,0 ± 4,0	11,2 ± 7,7
0-1	6 243 (25,6)	891 (6,9)	1 667 (12,7)	353 (6,3)	1 981 (2,9)	2 448 (3,8)	64 (6,1)	177 (3,4)
2-5	15 061 (61,8)	4 771 (37,1)	8 941 (68,0)	1 931 (34,5)	17 255 (25,6)	16 147 (25,1)	414 (39,5)	1 067 (20,6)
≥ 6	3 084 (12,6)	7 212 (56,0)	2 540 (19,3)	3 321 (59,3)	48 248 (71,5)	45 737 (71,1)	571 (54,4)	3 946 (76,0)
Antédédents d'usage de médicaments non antidiabétiques								
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	10 044 (41,2)	5 347 (41,5)	6 681 (50,8)	2 599 (46,4)	30 918 (45,8)	23 782 (37,0)	438 (41,8)	2 273 (43,8)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	5 658 (23,2)	3 754 (29,2)	4 027 (30,6)	1 315 (23,5)	22 641 (33,6)	21 400 (33,3)	247 (23,6)	952 (18,3)
Bêta-bloquants	5 996 (24,6)	2 744 (21,3)	3 422 (26,0)	1 287 (23,0)	24 901 (36,9)	21 603 (33,6)	247 (23,6)	1 319 (25,4)
Bloquants des canaux calciques	6 411 (26,3)	3 030 (23,5)	3 457 (26,3)	1 503 (26,8)	27 022 (40,0)	22 012 (34,2)	206 (19,6)	1 687 (32,5)
Diurétiques de l'anse	2 241 (9,2)	1 017 (7,9)	1 550 (11,8)	537 (9,6)	11 391 (16,9)	7 968 (12,4)	60 (5,7)	655 (12,6)
Diurétiques thiazidiques	4 939 (20,3)	2 762 (21,5)	3 583 (27,3)	1 357 (24,2)	16 769 (24,8)	16 699 (26,0)	251 (23,9)	757 (14,6)
Autres diurétiques	1 277 (5,2)	1 260 (9,8)	1 576 (12,0)	408 (7,3)	7 974 (11,8)	5 145 (8,0)	99 (9,4)	200 (3,9)
Inhibiteurs directs de la rénine	8 (0,0)	12 (0,1)	9 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	55 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antagonistes de l'aldostérone	857 (3,5)	340 (2,6)	499 (3,8)	134 (2,4)	2 847 (4,2)	2 392 (3,7)	19 (1,8)	186 (3,6)
Glucosides digitaliques	278 (1,1)	125 (1,0)	264 (2,0)	69 (1,2)	1 974 (2,9)	1 128 (1,8)	8 (0,8)	138 (2,7)
Statines	15 467 (63,4)	8 334 (64,7)	9 168 (69,7)	3 557 (63,5)	53 545 (79,3)	48 350 (75,2)	697 (66,4)	3 869 (74,5)
Autres hypolipémiants	1 259 (5,2)	1 032 (8,0)	1 587 (12,1)	388 (6,9)	7 315 (10,8)	6 171 (9,6)	77 (7,3)	183 (3,5)
Acide acétylsalicylique	2 162 (8,9)	2 024 (15,7)	2 577 (19,6)	1 082 (19,3)	1 900 (2,8)	29 588 (46,0)	67 (6,4)	1 329 (25,6)
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	1 380 (5,7)	638 (5,0)	657 (5,0)	330 (5,9)	6 565 (9,7)	4 838 (7,5)	37 (3,5)	434 (8,4)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	3 489 (14,3)	2 753 (21,4)	3 096 (23,6)	1 181 (21,1)	10 561 (15,6)	10 029 (15,6)	192 (18,3)	648 (12,5)
Anticoagulants oraux	1 589 (6,5)	694 (5,4)	925 (7,0)	306 (5,5)	8 621 (12,8)	6 377 (9,9)	43 (4,1)	438 (8,4)
Glococorticoïdes oraux	1 560 (6,4)	850 (6,6)	1 052 (8,0)	344 (6,1)	5 860 (8,7)	5 852 (9,1)	63 (6,0)	431 (8,3)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 24 388)	Alberta (n = 12 874)	Saskatchewan (n = 13 148)	Manitoba (n = 5 605)	Ontario (n = 67 484)	Québec (n = 64 332)	Nouvelle-Écosse (n = 1 049)	Royaume-Uni (n = 5 190)
Antibiotiques utilisés pour le traitement des infections urinaires (dans les 90 jours précédant ou incluant la date index)	3 073 (12,6)	1 953 (15,2)	1 975 (15,0)	860 (15,3)	10 612 (15,7)	5 785 (9,0)	138 (13,2)	570 (11,0)
Antibiotiques utilisés dans le traitement des infections urinaires (dans les 91 à 365 jours précédant la date index)	5 853 (24,0)	3 625 (28,2)	4 301 (32,7)	1 677 (29,9)	19 116 (28,3)	9 707 (15,1)	254 (24,2)	885 (17,1)
Antipsychotiques atypiques	1 012 (4,1)	486 (3,8)	528 (4,0)	244 (4,4)	2 954 (4,4)	5 678 (8,8)	33 (3,2)	103 (2,0)
Antécédents médicaux[4]								
Hospitalisation pour infarctus du myocarde dans l'année précédant la date index	233 (1,0)	113 (0,9)	72 (0,6)	35 (0,6)	817 (1,2)	744 (1,2)	7 (0,7)	45 (0,9)
Hospitalisation pour AVC ischémique dans l'année précédant la date index	106 (0,4)	51 (0,4)	51 (0,4)	20 (0,4)	628 (0,9)	516 (0,8)	n.p.	44 (0,8)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant la date index	226 (0,9)	141 (1,1)	108 (0,8)	35 (0,6)	1 300 (1,9)	861 (1,3)	n.p.	44 (0,8)
Acidocétose diabétique	204 (0,8)	202 (1,6)	56 (0,4)	35 (0,6)	283 (0,4)	621 (1,0)	9 (0,9)	48 (0,9)
Rétinopathie diabétique	1 161 (4,8)	223 (1,7)	392 (3,0)	209 (3,7)	169 (0,3)	2 744 (4,3)	48 (4,6)	1 438 (27,7)
Neuropathie diabétique	1 542 (6,3)	391 (3,0)	173 (1,3)	52 (0,9)	586 (0,9)	1 334 (2,1)	29 (2,8)	901 (17,4)
Cancer	2 236 (9,2)	1 125 (8,7)	737 (5,6)	450 (8,0)	11 793 (17,5)	9 865 (15,3)	73 (7,0)	913 (17,6)
Néphropathie diabétique	1 542 (6,3)	1 224 (9,5)	511 (3,9)	175 (3,1)	5 536 (8,2)	1 117 (1,7)	31 (3,0)	65 (1,3)
Autres maladies rénales	3 313 (13,6)	1 013 (7,9)	1 210 (9,2)	276 (4,9)	9 412 (13,9)	7 844 (12,2)	61 (5,8)	1 212 (23,4)
Dialyse	209 (0,9)	39 (0,3)	78 (0,6)	29 (0,5)	783 (1,2)	462 (0,7)	6 (0,6)	55 (1,1)
Troubles liés à l'alcool	456 (1,9)	308 (2,4)	894 (6,8)	73 (1,3)	1 307 (1,9)	1 670 (2,6)	16 (1,5)	370 (7,1)
Cirrhose	570 (2,3)	272 (2,1)	141 (1,1)	182 (3,2)	831 (1,2)	1 458 (2,3)	26 (2,5)	53 (1,0)
Fibrillation auriculaire	1 180 (4,8)	692 (5,4)	382 (2,9)	114 (2,0)	4 111 (6,1)	5 792 (9,0)	41 (3,9)	529 (10,2)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	2 674 (11,0)	1 404 (10,9)	1 765 (13,4)	742 (13,2)	6 639 (9,8)	9 890 (15,4)	196 (18,7)	705 (13,6)
Maladie coronarienne	4 433 (18,2)	2 474 (19,2)	2 479 (18,9)	870 (15,5)	17 258 (25,6)	16 289 (25,3)	133 (12,7)	1 595 (30,7)
Dyslipidémie	4 396 (18,0)	4 275 (33,2)	2 411 (18,3)	1 251 (22,3)	9 771 (14,5)	16 164 (25,1)	264 (25,2)	2 254 (43,4)
Hypertension	12 353 (50,7)	9 282 (72,1)	7 576 (57,6)	3 926 (70,0)	39 836 (59,0)	28 797 (44,8)	585 (55,8)	3 934 (75,8)
Thromboembolie veineuse	235 (1,0)	195 (1,5)	365 (2,8)	22 (0,4)	569 (0,8)	2 549 (4,0)	13 (1,2)	358 (6,9)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 24 388)	Alberta (n = 12 874)	Saskatchewan (n = 13 148)	Manitoba (n = 5 605)	Ontario (n = 67 484)	Québec (n = 64 332)	Nouvelle-Écosse (n = 1 049)	Royaume-Uni (n = 5 190)
Maladie artérielle périphérique	183 (0,8)	119 (0,9)	16 (0,1)	27 (0,5)	3 287 (4,9)	1 911 (3,0)	41 (3,9)	516 (9,9)
Anévrisme aortique	120 (0,5)	100 (0,8)	50 (0,4)	22 (0,4)	925 (1,4)	836 (1,3)	n.p.	76 (1,5)
Athérosclérose	458 (1,9)	304 (2,4)	58 (0,4)	43 (0,8)	1 411 (2,1)	3 755 (5,8)	n.p.	91 (1,8)
Maladie cérébrovasculaire	1 438 (5,9)	594 (4,6)	619 (4,7)	307 (5,5)	6 222 (9,2)	4 503 (7,0)	36 (3,4)	578 (11,1)
Pyelonéphrite	66 (0,3)	27 (0,2)	158 (1,2)	22 (0,4)	998 (1,5)	630 (1,0)	7 (0,7)	84 (1,6)
Cystite	2 452 (10,1)	1 339 (10,4)	727 (5,5)	129 (2,3)	7 224 (10,7)	3 849 (6,0)	24 (2,3)	585 (11,3)
Calculs rénaux et obstruction des voies urinaire	805 (3,3)	419 (3,3)	3 035 (23,1)	142 (2,5)	2 282 (3,4)	2 049 (3,2)	46 (4,4)	277 (5,3)
Infection des voies urinaires	999 (4,1)	744 (5,8)	2 673 (20,3)	139 (2,5)	3 503 (5,2)	4 144 (6,4)	141 (13,4)	1 130 (21,8)
Vessie neurogène	50 (0,2)	16 (0,1)	21 (0,2)	n.p.	72 (0,1)	160 (0,2)	n.p.	13 (0,3)
Amputation des membres inférieurs	117 (0,5)	24 (0,2)	69 (0,5)	39 (0,7)	401 (0,6)	345 (0,5)	n.p.	70 (1,3)
Utilisation des soins de santé[2]								
Nombre d'hospitalisations								
0	18 514 (75,9)	11 245 (87,4)	9 616 (73,1)	4 939 (88,1)	53 671 (79,5)	47 923 (74,5)	959 (91,4)	3 512 (67,7)
1-2	5 113 (21,0)	1 501 (11,7)	3 051 (23,2)	629 (11,2)	12 333 (18,3)	14 567 (22,6)	80 (7,6)	1 317 (25,4)
≥ 3	761 (3,1)	128 (1,0)	481 (3,7)	37 (0,7)	1 480 (2,2)	1 842 (2,9)	10 (1,0)	361 (7,0)
Nombre de consultations médicales								
0-2	2 097 (8,6)	93 (0,7)	124 (0,9)	177 (3,2)	1 377 (2,0)	3 732 (5,8)	27 (2,6)	760 (14,6)
3-5	885 (3,6)	313 (2,4)	245 (1,9)	408 (7,3)	5 278 (7,8)	4 910 (7,6)	39 (3,7)	943 (18,2)
≥ 6	21 406 (87,8)	12 468 (96,9)	12 779 (97,2)	5 020 (89,6)	60 829 (90,1)	55 690 (86,6)	983 (93,7)	3 487 (67,2)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type. n.p. : Valeurs non présentées en raison de restrictions à la confidentialité.
[1] Le quintile de revenu est défini par les ménages à faible revenu en Colombie-Britannique et par les bénéficiaires d'une aide financière de dernier recours au Québec.
[2] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[3] Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4^{e} niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région.
[4] Sauf indication contraire, les antécédents médicaux ont été déterminés à partir des données d'hospitalisation ou de demandes de remboursement des médecins au cours des trois années précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B2 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 selon la province en 2016-2018

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 28 856)	Alberta (n = 15 535)	Saskatchewan (n = 10 799)	Manitoba (n = 7 515)	Ontario (n = 56 389)	Québec (n = 42 805)	Nouvelle-Écosse (n = 1 330)	Royaume-Uni (n = 3 493)
Age (années)	59,5 ± 11,4	57,4 ± 11,3	57,5 ± 11,9	57,4 ± 11,8	72,1 ± 5,3	63,7 ± 10,1	57,7 ± 10,5	58,2 ± 10,6
< 18	12 (0,0)	–	6 (0,1)	0 (0,0)	–	n.p.	0 (0,0)	0 (0,0)
18-35	721 (2,5)	566 (3,6)	430 (4,0)	300 (4,0)	–	525 (1,2)	n.p.	70 (2,0)
36-45	2 603 (9,0)	1 956 (12,6)	1 283 (11,9)	886 (11,8)	–	1 868 (4,4)	128 (9,6)	325 (9,3)
46-55	6 634 (23,0)	4 221 (27,2)	2 721 (25,2)	1 923 (25,6)	–	5 831 (13,6)	367 (27,6)	992 (28,4)
56-65	9 699 (33,6)	5 170 (33,3)	3 648 (33,8)	2 470 (32,9)	–	13 986 (32,7)	514 (38,7)	1 191 (34,1)
66-75	7 228 (25,0)	3 012 (19,4)	2 107 (19,5)	1 561 (20,8)	43 276 (76,7)	16 710 (39,0)	236 (17,7)	763 (21,8)
76-85	1 807 (6,3)	549 (3,5)	537 (5,0)	344 (4,6)	11 871 (21,1)	3 635 (8,5)	47 (3,5)	142 (4,1)
> 85	152 (0,5)	61 (0,4)	67 (0,6)	31 (0,4)	1 242 (2,2)	n.p.	n.p.	10 (0,3)
Femmes	11 369 (39,4)	6 241 (40,2)	4 504 (41,7)	3 308 (44,0)	22 964 (40,7)	17 427 (40,7)	533 (40,1)	1 466 (42,0)
Quintile de revenu[1]								
1er (le plus faible)	7 075 (24,5)	3 802 (24,5)	2 256 (20,9)	1 598 (21,3)	12 662 (22,5)	5 605 (13,1)	204 (15,3)	1 232 (35,3)
2e	–	3 398 (21,9)	2 045 (18,9)	1 630 (21,7)	12 467 (22,1)	–	238 (17,9)	506 (14,5)
3e	–	2 764 (17,8)	2 420 (22,4)	1 517 (20,2)	11 681 (20,7)	–	227 (17,1)	667 (19,1)
4e	–	2 668 (17,2)	2 189 (20,3)	1 468 (19,5)	10 310 (18,3)	–	259 (19,5)	579 (16,6)
5e (le plus élevé)	–	2 288 (14,7)	1 847 (17,1)	1 271 (16,9)	9 169 (16,3)	–	215 (16,2)	509 (14,6)
Manquant	–	615 (4,0)	42 (0,4)	31 (0,4)	100 (0,2)	–	187 (14,1)	0 (0,0)
Année d'entrée dans la cohorte								
2016	14 718 (51,0)	12 359 (79,6)	6 619 (61,3)	3 904 (51,9)	22 512 (39,9)	13 077 (30,6)	–	1 859 (53,2)
2017	9 155 (31,7)	3 176 (20,4)	2 552 (23,6)	2 829 (37,6)	27 819 (49,3)	20 109 (47,0)	295 (22,2)	1 634 (46,8)
2018	4 983 (17,3)	0 (0,0)	1 628 (15,1)	782 (10,4)	6 058 (10,7)	9 619 (22,5)	1 035 (77,8)	0 (0,0)
Durée de suivi (jours)	509 ± 279	224 ± 132	589 ± 304	439 ± 244	386 ± 219	409 ± 242	111 ± 117	325 ± 204
Durée du diabète (années)	11,3 ± 7,3	9,7 ± 6,2	10,7 ± 7,0	11,6 ± 7,6	14,6 ± 6,8	12,7 ± 6,2	10,0 ± 6,3	10,6 ± 6,7
< 1 an	2 743 (9,5)	1 031 (6,6)	694 (6,4)	408 (5,4)	1 379 (2,4)	1 085 (2,5)	98 (7,4)	120 (3,4)
1-< 5 ans	3 855 (13,4)	3 176 (20,4)	1 984 (18,4)	1 249 (16,6)	4 021 (7,1)	4 572 (10,7)	260 (19,6)	595 (17,0)
5-10 ans	6 582 (22,8)	4 267 (27,5)	2 813 (26,1)	1 821 (24,2)	9 306 (16,5)	9 027 (21,1)	337 (25,3)	1 049 (30,0)
> 10 ans	15 676 (54,3)	7 061 (45,5)	5 308 (49,2)	4 037 (53,7)	41 683 (73,9)	28 121 (65,7)	635 (47,7)	1 729 (49,5)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 28 856)	Alberta (n = 15 535)	Saskatchewan (n = 10 799)	Manitoba (n = 7 515)	Ontario (n = 56 389)	Québec (n = 42 805)	Nouvelle-Écosse (n = 1 330)	Royaume-Uni (n = 3 493)
Usage de médicaments[2]								
Nbre de médicaments antidiabétiques	1 8 ± 1 1	2 1 ± 1 1	2 4 ± 1 1	2 1 ± 0 9	2 2 ± 1 0	2 5 ± 1 0	2 0 ± 1 0	2 1 ± 1 0
0	3 629 (12,6)	973 (6,3)	344 (3,2)	313 (4,2)	2 453 (4,4)	1 855 (4,3)	94 (7,1)	156 (4,5)
1	7 501 (26,0)	3 668 (23,6)	1 388 (12,9)	1 484 (19,7)	9 853 (17,5)	3 486 (8,1)	380 (28,6)	812 (23,2)
2	10 240 (35,5)	5 761 (37,1)	4 166 (38,6)	3 337 (44,4)	20 050 (35,6)	12 796 (29,9)	532 (40,0)	1 300 (37,2)
≥ 3	7 486 (25,9)	5 133 (33,0)	4 901 (45,4)	2 381 (31,7)	24 033 (42,6)	24 668 (57,6)	324 (24,4)	1 225 (35,1)
Antédédents d'usage de médicaments antidiabétiques								
Metformine	22 986 (79,7)	13 229 (85,2)	9 338 (86,5)	6 610 (88,0)	47 869 (84,9)	37 555 (87,7)	1 091 (82,0)	3 115 (89,2)
Sulfonylurées	12 257 (42,5)	5 713 (36,8)	5 960 (55,2)	4 857 (64,6)	26 044 (46,2)	26 674 (62,3)	554 (41,7)	1 542 (44,1)
Thiazolidinediones	443 (1,5)	613 (4,0)	310 (2,9)	246 (3,3)	366 (0,6)	818 (1,9)	13 (1,0)	281 (8,0)
Inhibiteurs du SGLT2	7 818 (27,1)	5 428 (34,9)	3 049 (28,2)	2 024 (26,9)	36 007 (63,9)	27 847 (65,1)	341 (25,6)	1 291 (37,0)
Inhibiteurs d'un DPP-4	2 094 (7,3)	1 253 (8,1)	278 (2,6)	136 (1,8)	0 (0,0)	2 780 (6,5)	136 (10,2)	438 (12,5)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	298 (1,0)	80 (0,5)	58 (0,5)	130 (1,7)	997 (1,8)	543 (1,3)	n.p.	11 (0,3)
Méglitinides	170 (0,6)	1 215 (7,8)	417 (3,9)	120 (1,6)	49 (0,1)	1 194 (2,8)	n.p.	9 (0,3)
Insulines	5 772 (20,0)	4 442 (28,6)	3 549 (32,9)	1 650 (22,0)	15 136 (26,8)	11 439 (26,7)	322 (24,2)	578 (16,5)
Médicaments antidiabétiques en usage à la date index								
Metformine	8 762 (30,4)	5 233 (33,7)	3 229 (29,9)	1 878 (25,0)	14 350 (25,4)	18 812 (43,9)	326 (24,5)	780 (22,3)
Sulfonylurées	3 265 (11,3)	1 201 (7,7)	1 494 (13,8)	1 279 (17,0)	5 519 (9,8)	10 274 (24,0)	103 (7,7)	279 (8,0)
Thiazolidinediones	89 (0,3)	146 (0,9)	41 (0,4)	37 (0,5)	48 (0,1)	215 (0,5)	n.p.	34 (1,0)
Inhibiteurs du SGLT2	2 503 (8,7)	1 858 (12,0)	983 (9,1)	499 (6,6)	10 798 (19,1)	13 221 (30,9)	82 (6,2)	184 (5,3)
Inhibiteurs d'un DPP-4	512 (1,8)	335 (2,2)	70 (0,7)	27 (0,4)	0 (0,0)	737 (1,7)	28 (2,1)	89 (2,5)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	58 (0,2)	17 (0,1)	14 (0,1)	31 (0,4)	221 (0,4)	180 (0,4)	n.p.	n.p.
Méglitinides	35 (0,1)	224 (1,4)	98 (0,9)	14 (0,2)	n.p.	376 (0,9)	0 (0,0)	n.p.
Insulines	1 366 (4,7)	1 073 (6,9)	1 003 (9,3)	314 (4,2)	2 526 (4,5)	3 142 (7,3)	68 (5,1)	148 (4,2)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 28 856)	Alberta (n = 15 535)	Saskatchewan (n = 10 799)	Manitoba (n = 7 515)	Ontario (n = 56 389)	Québec (n = 42 805)	Nouvelle-Écosse (n = 1 330)	Royaume-Uni (n = 3 493)
Nombre de classes de médicaments non antidiabétiques en usage[3]	7 1 ± 4 4	7 0 ± 4 5	3 6 ± 2,0	7 3 ± 4,9	8 7 ± 5,0	9 0 ± 4,8	8 0 ± 5,0	11 3 ± 7,4
0-1	7 738 (26 8)	954 (6 1)	1 504 (13,9)	446 (5,9)	927 (1,6)	837 (2,0)	60 (4,5)	96 (2,7)
2-5	18 164 (62 9)	5 768 (37 1)	7 434 (68,8)	2 735 (36,4)	15 519 (27,5)	9 840 (23,0)	451 (33,9)	673 (19,3)
≥ 6	2 954 (10 2)	8 813 (56 7)	1 861 (17,2)	4 334 (57,7)	39 943 (70,8)	32 128 (75,1)	819 (61,6)	2 724 (78,0)
Antédédents d'usage de médicaments non antidiabétiques								
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	12 048 (41,8)	6 565 (42,3)	5 483 (50,8)	3 433 (45,7)	28 398 (50,4)	17 493 (40,9)	603 (45,3)	1 614 (46,2)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	6 675 (23,1)	4 628 (29,8)	3 228 (29,9)	1 926 (25,6)	20 724 (36,8)	15 512 (36,2)	368 (27,7)	598 (17,1)
Bêta-bloquants	6 207 (21,5)	3 096 (19,9)	2 641 (24,5)	1 917 (25,5)	20 594 (36,5)	13 815 (32,3)	420 (31,6)	695 (19,9)
Bloquants des canaux calciques	6 491 (22,5)	3 400 (21,9)	2 457 (22,8)	1 920 (25,5)	22 042 (39,1)	14 045 (32,8)	305 (22,9)	1 081 (30,9)
Diurétiques de l'anse	1 502 (5,2)	933 (6,0)	1 008 (9,3)	663 (8,8)	6 247 (11,1)	3 239 (7,6)	117 (8,8)	216 (6,2)
Diurétiques thiazidiques	6 094 (21,1)	3 356 (21,6)	2 902 (26,9)	1 757 (23,4)	14 845 (26,3)	11 679 (27,3)	317 (23,8)	477 (13,7)
Autres diurétiques	1 549 (5,4)	1 597 (10,3)	1 353 (12,5)	624 (8,3)	7 201 (12,8)	3 609 (8,4)	147 (11,1)	70 (2,0)
Inhibiteurs directs de la rénine	9 (0,0)	16 (0,1)	n.p.	n.p.	0 (0,0)	43 (0,1)	n.p.	0 (0,0)
Antagonistes de l'aldostérone	883 (3,1)	421 (2,7)	398 (3,7)	156 (2,1)	2 013 (3,6)	1 109 (2,6)	65 (4,9)	63 (1,8)
Glucosides digitaliques	218 (0,8)	103 (0,7)	159 (1,5)	76 (1,0)	1 138 (2,0)	429 (1,0)	16 (1,2)	39 (1,1)
Statines	18 304 (63,4)	10 417 (67,1)	7 617 (70,5)	4 931 (65,6)	48 778 (86,5)	35 274 (82,4)	975 (73,3)	2 695 (77,2)
Autres hypolipémiants	1 764 (6,1)	1 410 (9,1)	1 361 (12,6)	646 (8,6)	8 273 (14,7)	5 446 (12,7)	150 (11,3)	183 (5,2)
Acide acétylsalicylique	1 670 (5,8)	2 355 (15,2)	1 741 (16,1)	1 183 (15,7)	1 569 (2,8)	22 118 (51,7)	126 (9,5)	795 (22,8)
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	1 452 (5,0)	708 (4,6)	486 (4,5)	517 (6,9)	5 509 (9,8)	3 055 (7,1)	93 (7,0)	201 (5,8)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	4 660 (16,1)	3 532 (22,7)	2 642 (24,5)	1 490 (19,8)	9 973 (17,7)	8 276 (19,3)	244 (18,4)	623 (17,8)
Anticoagulants oraux	1 383 (4,8)	628 (4,0)	600 (5,6)	388 (5,2)	5 630 (10,0)	2 819 (6,6)	70 (5,3)	130 (3,7)
Glococorticoïdes oraux	1 544 (5,4)	944 (6,1)	852 (7,9)	411 (5,5)	3 528 (6,3)	2 910 (6,8)	95 (7,1)	271 (7,8)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 28 856)	Alberta (n = 15 535)	Saskatchewan (n = 10 799)	Manitoba (n = 7 515)	Ontario (n = 56 389)	Québec (n = 42 805)	Nouvelle-Écosse (n = 1 330)	Royaume-Uni (n = 3 493)
Antibiotiques utilisés pour le traitement des infections urinaires (dans les 90 jours précédant ou incluant la date index)	3 049 (10,6)	1 995 (12,8)	1 504 (13,9)	995 (13,2)	7 144 (12,7)	3 180 (7,4)	165 (12,4)	319 (9,1)
Antibiotiques utilisés dans le traitement des infections urinaires (dans les 91 à 365 jours précédant la date index)	6 695 (23,2)	4 346 (28,0)	3 385 (31,4)	2 061 (27,4)	15 458 (27,4)	6 482 (15,1)	343 (25,8)	669 (19,2)
Antipsychotiques atypiques	873 (3,0)	675 (4,4)	394 (3,7)	258 (3,4)	1 495 (2,7)	3 411 (8,0)	36 (2,7)	63 (1,8)
Antécédents médicaux[4]								
Hospitalisation pour infarctus du myocarde dans l'année précédant la date index	262 (0,9)	105 (0,7)	104 (1,0)	67 (0,9)	624 (1,1)	361 (0,8)	38 (2,9)	18 (0,5)
Hospitalisation pour AVC ischémique dans l'année précédant la date index	57 (0,2)	26 (0,2)	37 (0,3)	15 (0,2)	200 (0,4)	146 (0,3)	n.p.	16 (0,5)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant la date index	80 (0,3)	75 (0,5)	52 (0,5)	37 (0,5)	406 (0,7)	172 (0,4)	15 (1,1)	6 (0,2)
Acidocétose diabétique	150 (0,5)	223 (1,4)	45 (0,4)	24 (0,3)	103 (0,2)	329 (0,8)	7 (0,5)	24 (0,7)
Rétinopathie diabétique	1 267 (4,4)	249 (1,6)	251 (2,3)	252 (3,4)	62 (0,1)	2 349 (5,5)	69 (5,2)	882 (25,3)
Neuropathie diabétique	618 (2,1)	456 (2,9)	134 (1,2)	76 (1,0)	295 (0,5)	655 (1,5)	41 (3,1)	673 (19,3)
Cancer	2 162 (7,5)	1 142 (7,4)	501 (4,6)	510 (6,8)	8 381 (14,9)	4 985 (11,6)	125 (9,4)	427 (12,2)
Néphropathie diabétique	618 (2,1)	1 340 (8,6)	174 (1,6)	124 (1,7)	1 433 (2,5)	407 (1,0)	17 (1,3)	18 (0,5)
Autres maladies rénales	1 594 (5,5)	575 (3,7)	606 (5,6)	158 (2,1)	3 376 (6,0)	1 911 (4,5)	46 (3,5)	302 (8,6)
Dialyse	26 (0,1)	8 (0,1)	19 (0,2)	7 (0,1)	118 (0,2)	64 (0,1)	n.p.	7 (0,2)
Troubles liés à l'alcool	402 (1,4)	304 (2,0)	704 (6,5)	60 (0,8)	533 (0,9)	700 (1,6)	19 (1,4)	280 (8,0)
Cirrhose	639 (2,2)	360 (2,3)	123 (1,1)	256 (3,4)	544 (1,0)	903 (2,1)	54 (4,1)	36 (1,0)
Fibrillation auriculaire	995 (3,4)	522 (3,4)	218 (2,0)	114 (1,5)	1 889 (3,3)	2 340 (5,5)	64 (4,8)	172 (4,9)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	2 874 (10,0)	1 481 (9,5)	1 425 (13,2)	1 108 (14,7)	4 535 (8,0)	5 435 (12,7)	237 (17,8)	383 (11,0)
Maladie coronarienne	5 383 (18,7)	2 839 (18,3)	1 955 (18,1)	1 377 (18,3)	15 350 (27,2)	9 679 (22,6)	288 (21,7)	819 (23,4)
Dyslipidémie	5 804 (20,1)	4 947 (31,8)	2 004 (18,6)	1 840 (24,5)	7 443 (13,2)	8 803 (20,6)	367 (27,6)	1 316 (37,7)
Hypertension	14 142 (49,0)	11 020 (70,9)	6 022 (55,8)	5 426 (72,2)	30 362 (53,8)	16 442 (38,4)	807 (60,7)	2 510 (71,9)
Thromboembolie veineuse	209 (0,7)	274 (1,8)	275 (2,6)	27 (0,4)	238 (0,4)	1 235 (2,9)	20 (1,5)	209 (6,0)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 28 856)	Alberta (n = 15 535)	Saskatchewan (n = 10 799)	Manitoba (n = 7 515)	Ontario (n = 56 389)	Québec (n = 42 805)	Nouvelle-Écosse (n = 1 330)	Royaume-Uni (n = 3 493)
Maladie artérielle périphérique	146 (0,5)	119 (0,8)	14 (0,1)	36 (0,5)	2 570 (4,6)	989 (2,3)	42 (3,2)	279 (8,0)
Anévrisme aortique	104 (0,4)	78 (0,5)	41 (0,4)	43 (0,6)	675 (1,2)	336 (0,8)	12 (0,9)	18 (0,5)
Athérosclérose	467 (1,6)	282 (1,8)	46 (0,4)	73 (1,0)	1 042 (1,8)	1 706 (4,0)	n.p.	18 (0,5)
Maladie cérébrovasculaire	1 151 (4,0)	529 (3,4)	409 (3,8)	320 (4,3)	3 530 (6,3)	1 980 (4,6)	50 (3,8)	189 (5,4)
Pyelonéphrite	44 (0,2)	27 (0,2)	134 (1,2)	17 (0,2)	500 (0,9)	194 (0,5)	n.p.	58 (1,7)
Cystite	2 485 (8,6)	1 470 (9,5)	511 (4,7)	109 (1,5)	4 801 (8,5)	2 027 (4,7)	36 (2,7)	419 (12,0)
Calculs rénaux et obstruction des voies urinaire	923 (3,2)	541 (3,5)	2 027 (18,8)	205 (2,7)	1 675 (3,0)	1 243 (2,9)	45 (3,4)	172 (4,9)
Infection des voies urinaires	688 (2,4)	687 (4,4)	1 808 (16,7)	75 (1,0)	1 037 (1,8)	1 779 (4,2)	177 (13,3)	676 (19,4)
Vessie neurogène	22 (0,1)	7 (0,1)	15 (0,1)	n.p.	19 (0,0)	54 (0,1)	n.p.	14 (0,4)
Amputation des membres inférieurs	79 (0,3)	17 (0,1)	46 (0,4)	49 (0,7)	202 (0,4)	141 (0,3)	6 (0,5)	20 (0,6)
Utilisation des soins de santé[2]								
Nombre d'hospitalisations								
0	23 048 (79,9)	14 038 (90,4)	8 088 (74,9)	6 831 (90,9)	49 967 (88,6)	35 390 (82,7)	1 179 (88,7)	2 645 (75,7)
1-2	5 339 (18,5)	1 419 (9,1)	2 466 (22,8)	654 (8,7)	6 049 (10,7)	6 905 (16,1)	144 (10,8)	737 (21,1)
≥ 3	469 (1,6)	78 (0,5)	245 (2,3)	30 (0,4)	373 (0,7)	510 (1,2)	7 (0,5)	111 (3,2)
Nombre de consultations médicales								
0-2	1 641 (5,7)	59 (0,4)	80 (0,7)	96 (1,3)	615 (1,1)	2 494 (5,8)	8 (0,6)	534 (15,3)
3-5	864 (3,0)	363 (2,3)	131 (1,2)	394 (5,2)	3 282 (5,8)	3 202 (7,5)	38 (2,9)	646 (18,5)
≥ 6	26 351 (91,3)	15 113 (97,3)	10 588 (98,1)	7 025 (93,5)	52 492 (93,1)	37 109 (86,7)	1 284 (96,5)	2 313 (66,2)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type. n.p. : Valeurs non présentées en raison de restrictions à la confidentialité.
[1] Le quintile de revenu est défini par les ménages à faible revenu en Colombie-Britannique et par les bénéficiaires d'une aide financière de dernier recours au Québec.
[2] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[3] Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4e niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région.
[4] Sauf indication contraire, les antécédents médicaux ont été déterminés à partir des données d'hospitalisation ou de demandes de remboursement des médecins au cours des trois années précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B3 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 selon la province en 2016-2018

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 9 950)	Alberta (n = 4 665)	Saskatchewan (n = 1 537)	Manitoba (n = 696)	Québec (n = 8 817)	Nouvelle-Écosse (n = 885)	Royaume-Uni (n = 1 169)
Age (années)	54,9 ± 12,3	51,3 ± 11,3	53,2 ± 11,6	51,9 ± 12,2	62,9 ± 10,2	53,2 ± 10,8	57,7 ± 10,9
< 18	16 (0,2)	–	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	0 (0,0)
18-35	705 (7,1)	485 (10,4)	110 (7,2)	66 (9,5)	140 (1,6)	53 (6,0)	n.p.
36-45	1 470 (14,8)	989 (21,2)	278 (18,1)	146 (21,0)	433 (4,9)	143 (16,2)	116 (9,9)
46-55	2 700 (27,1)	1 523 (32,7)	445 (29,0)	200 (28,7)	1 229 (13,9)	299 (33,8)	344 (29,4)
56-65	3 008 (30,2)	1 248 (26,8)	484 (31,5)	182 (26,1)	3 055 (34,6)	284 (32,1)	383 (32,8)
66-75	1 747 (17,6)	388 (8,3)	194 (12,6)	90 (12,9)	3 329 (37,8)	90 (10,2)	249 (21,3)
76-85	290 (2,9)	n.p.	n,p.	10 (1,4)	593 (6,7)	12 (1,4)	40 (3,4)
> 85	14 (0,1)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Femmes	5 656 (56,8)	2 784 (59,7)	887 (57,7)	450 (64,7)	4 065 (46,1)	531 (60,0)	567 (48,5)
Quintile de revenu[1]							
1er (le plus faible)	1 718 (17,3)	965 (20,7)	251 (16,3)	83 (11,9)	1 365 (15,5)	119 (13,5)	363 (31,1)
2e	–	1 048 (22,5)	291 (18,9)	126 (18,1)	–	168 (19,0)	226 (19,3)
3e	–	841 (18,0)	362 (23,6)	165 (23,7)	–	153 (17,3)	254 (21,7)
4e	–	868 (18,6)	359 (23,4)	156 (22,4)	–	148 (16,7)	186 (15,9)
5e (le plus élevé)	–	764 (16,4)	266 (17,3)	166 (23,9)	–	141 (15,9)	140 (12,0)
Manquant	–	179 (3,8)	8 (0,5)	0 (0,0)	–	156 (17,6)	0 (0,0)
Année d'entrée dans la cohorte							
2016	3 622 (36,4)	3 678 (78,8)	764 (49,7)	292 (42,0)	2 493 (28,3)	–	631 (54,0)
2017	3 993 (40,1)	987 (21,2)	467 (30,4)	311 (44,7)	3 660 (41,5)	196 (22,2)	538 (46,0)
2018	2 335 (23,5)	0 (0,0)	306 (19,9)	93 (13,4)	2 664 (30,2)	689 (77,9)	0 (0,0)
Durée de suivi (jours)	422 ± 263	223 ± 132	513 ± 303	390 ± 228	373 ± 255	106 ± 73,4	309 ± 205
Durée du diabète (années)	9,6 ± 8,0	7,1 ± 6,5	9,1 ± 7,5	9,2 ± 8,2	13,7 ± 6,1	8,7 ± 6,9	11,9 ± 6,9
< 1 an	2 211 (22,2)	1 239 (26,6)	293 (19,1)	156 (22,4)	101 (1,1)	168 (19,0)	30 (2,6)
1-< 5 ans	1 392 (14,0)	881 (18,9)	261 (17,0)	128 (18,4)	766 (8,7)	164 (18,5)	160 (13,7)
5-10 ans	1 836 (18,5)	1 084 (23,2)	322 (21,0)	104 (14,9)	1 659 (18,8)	183 (20,7)	321 (27,5)
> 10 ans	4 511 (45,3)	1 461 (31,3)	661 (43,0)	308 (44,3)	6 291 (71,4)	370 (41,8)	658 (56,3)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 9 950)	Alberta (n = 4 665)	Saskatchewan (n = 1 537)	Manitoba (n = 696)	Québec (n = 8 817)	Nouvelle-Écosse (n = 885)	Royaume-Uni (n = 1 169)
Usage de médicaments[2]							
Nbre de médicaments antidiabétiques	1,6 ± 1,4	1,6 ± 1,4	2,1 ± 1,5	2,0 ± 1,5	3,2 ± 1,0	2,0 ± 1,0	2,3 ± 1,1
0	2 917 (29,3)	1 420 (30,4)	302 (19,7)	158 (22,7)	201 (2,3)	175 (19,8)	83 (7,1)
1	1 966 (19,8)	963 (20,6)	244 (15,9)	126 (18,1)	341 (3,9)	200 (22,6)	153 (13,1)
2	2 167 (21,8)	994 (21,3)	307 (20,0)	147 (21,1)	1 129 (12,8)	249 (28,1)	356 (30,5)
≥ 3	2 900 (29,1)	1 288 (27,6)	684 (44,5)	265 (38,1)	7 146 (81,0)	261 (29,5)	577 (49,4)
Antédédents d'usage de médicaments antidiabétiques							
Metformine	6 023 (60,5)	2 856 (61,2)	996 (64,8)	463 (66,5)	7 995 (90,7)	612 (69,2)	972 (83,1)
Sulfonylurées	2 689 (27,0)	887 (19,0)	401 (26,1)	250 (35,9)	5 038 (57,1)	256 (28,9)	528 (45,2)
Thiazolidinediones	130 (1,3)	125 (2,7)	21 (1,4)	25 (3,6)	134 (1,5)	7 (0,8)	97 (8,3)
Inhibiteurs du SGLT2	2 778 (27,9)	936 (20,1)	529 (34,4)	225 (32,3)	3 052 (34,6)	180 (20,3)	330 (28,2)
Inhibiteurs d'un DPP-4	2 129 (21,4)	1 102 (23,6)	331 (21,5)	156 (22,4)	7 465 (84,7)	204 (23,1)	459 (39,3)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	63 (0,6)	11 (0,2)	n.p.	9 (1,3)	111 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Méglitinides	51 (0,5)	231 (5,0)	45 (2,9)	15 (2,2)	341 (3,9)	n.p.	n.p.
Insulines	2 451 (24,6)	1 244 (26,7)	581 (37,8)	215 (30,9)	4 079 (46,3)	284 (32,1)	343 (29,3)
Médicaments antidiabétiques en usage à la date index							
Metformine	1 391 (14,0)	719 (15,4)	227 (14,8)	94 (13,5)	3 220 (36,5)	116 (13,1)	219 (18,7)
Sulfonylurées	438 (4,4)	133 (2,9)	64 (4,2)	41 (5,9)	1 380 (15,7)	19 (2,2)	96 (8,2)
Thiazolidinediones	21 (0,2)	18 (0,4)	n.p.	n.p.	18 (0,2)	0 (0,0)	12 (1,0)
Inhibiteurs du SGLT2	654 (6,6)	276 (5,9)	129 (8,4)	41 (5,9)	953 (10,8)	24 (2,7)	56 (4,8)
Inhibiteurs d'un DPP-4	176 (1,8)	95 (2,0)	39 (2,5)	8 (1,1)	346 (3,9)	12 (1,4)	28 (2,4)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	7 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	n.p.	24 (0,3)	0 (0,0)	n.p.
Méglitinides	n.p.	28 (0,6)	8 (0,5)	n.p.	77 (0,9)	0 (0,0)	n.p.
Insulines	623 (6,3)	318 (6,8)	168 (10,9)	40 (5,7)	1 207 (13,7)	66 (7,5)	103 (8,8)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 9 950)	Alberta (n = 4 665)	Saskatchewan (n = 1 537)	Manitoba (n = 696)	Québec (n = 8 817)	Nouvelle-Écosse (n = 885)	Royaume-Uni (n = 1 169)
Nombre de classes de médicaments non antidiabétiques en usage[3]	8,0 ± 4,8	7,6 ± 4,7	3,4 ± 2,1	8,1 ± 5,2	10,7 ± 5,4	8,0 ± 5,0	13,7 ± 7,9
0-1	3 350 (33,7)	238 (5,1)	322 (21,0)	29 (4,2)	116 (1,3)	39 (4,4)	13 (1,1)
2-5	5 659 (56,9)	1 540 (33,0)	965 (62,8)	208 (29,9)	1 249 (14,2)	255 (28,8)	135 (11,5)
≥ 6	941 (9,5)	2 887 (61,9)	250 (16,3)	459 (65,9)	7 452 (84,5)	591 (66,8)	1 021 (87,3)
Antécédents d'usage de médicaments non antidiabétiques							
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	3 284 (33,0)	1 526 (32,7)	624 (40,6)	223 (32,0)	3 615 (41,0)	319 (36,1)	581 (49,7)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	2 020 (20,3)	1 235 (26,5)	449 (29,2)	188 (27,0)	3 659 (41,5)	223 (25,2)	249 (21,3)
Bêta-bloquants	1 733 (17,4)	716 (15,4)	313 (20,4)	146 (21,0)	3 295 (37,4)	206 (23,3)	270 (23,1)
Bloquants des canaux calciques	1 877 (18,9)	823 (17,6)	317 (20,6)	136 (19,5)	3 321 (37,7)	173 (19,6)	342 (29,3)
Diurétiques de l'anse	644 (6,5)	341 (7,3)	188 (12,2)	66 (9,5)	1 204 (13,7)	74 (8,4)	133 (11,4)
Diurétiques thiazidiques	1 843 (18,5)	974 (20,9)	357 (23,2)	141 (20,3)	2 656 (30,1)	211 (23,8)	182 (15,6)
Autres diurétiques	509 (5,1)	424 (9,1)	189 (12,3)	60 (8,6)	903 (10,2)	74 (8,4)	50 (4,3)
Inhibiteurs directs de la rénine	n.p.	n.p.	n.p.	0 (0,0)	9 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antagonistes de l'aldostérone	434 (4,4)	154 (3,3)	78 (5,1)	26 (3,7)	405 (4,6)	27 (3,1)	46 (3,9)
Glucosides digitaliques	60 (0,6)	23 (0,5)	9 (0,6)	n.p.	116 (1,3)	n.p.	21 (1,8)
Statines	4 960 (49,8)	2 312 (49,6)	915 (59,5)	348 (50,0)	7 454 (84,5)	550 (62,2)	914 (78,2)
Autres hypolipémiants	630 (6,3)	348 (7,5)	179 (11,7)	53 (7,6)	1 263 (14,3)	89 (10,1)	60 (5,1)
Acide acétylsalicylique	417 (4,2)	493 (10,6)	149 (9,7)	54 (7,8)	4 738 (53,7)	57 (6,4)	289 (24,7)
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	311 (3,1)	125 (2,7)	48 (3,1)	38 (5,5)	698 (7,9)	28 (3,2)	65 (5,6)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	1 928 (19,4)	1 420 (30,4)	433 (28,2)	147 (21,1)	1 781 (20,2)	202 (22,8)	201 (17,2)
Anticoagulants oraux	450 (4,5)	171 (3,7)	64 (4,2)	26 (3,7)	776 (8,8)	33 (3,7)	67 (5,7)
Glucocorticoïdes oraux	785 (7,9)	410 (8,8)	149 (9,7)	60 (8,6)	847 (9,6)	68 (7,7)	103 (8,8)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 9 950)	Alberta (n = 4 665)	Saskatchewan (n = 1 537)	Manitoba (n = 696)	Québec (n = 8 817)	Nouvelle-Écosse (n = 885)	Royaume-Uni (n = 1 169)
Antibiotiques utilisés pour le traitement des infections urinaires (dans les 90 jours précédant ou incluant la date index)	1 183 (11,9)	712 (15,3)	257 (16,7)	93 (13,4)	820 (9,3)	130 (14,7)	113 (9,7)
Antibiotiques utilisés dans le traitement des infections urinaires (dans les 91 à 365 jours précédant la date index)	2 703 (27,2)	1 563 (33,5)	524 (34,1)	200 (28,7)	1 711 (19,4)	295 (33,3)	240 (20,5)
Antipsychotiques atypiques	402 (4,0)	297 (6,4)	72 (4,7)	28 (4,0)	863 (9,8)	33 (3,7)	36 (3,1)
Antécédents médicaux[4]							
Hospitalisation pour infarctus du myocarde dans l'année précédant la date index	46 (0,5)	18 (0,4)	n.p.	n.p.	60 (0,7)	n.p.	n.p.
Hospitalisation pour AVC ischémique dans l'année précédant la date index	13 (0,1)	0 (0,0)	n.p.	0 (0,0)	19 (0,2)	n.p.	n.p.
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant la date index	23 (0,2)	23 (0,5)	n.p.	n.p.	65 (0,7)	n.p.	8 (0,7)
Acidocétose diabétique	67 (0,7)	58 (1,2)	n.p.	n.p.	101 (1,1)	n.p.	20 (1,7)
Rétinopathie diabétique	337 (3,4)	66 (1,4)	26 (1,7)	10 (1,4)	639 (7,2)	48 (5,4)	351 (30,0)
Neuropathie diabétique	239 (2,4)	133 (2,9)	17 (1,1)	12 (1,7)	254 (2,9)	30 (3,4)	258 (22,1)
Cancer	772 (7,8)	296 (6,4)	78 (5,1)	57 (8,2)	1 131 (12,8)	70 (7,9)	159 (13,6)
Néphropathie diabétique	239 (2,4)	330 (7,1)	29 (1,9)	7 (1,0)	236 (2,7)	11 (1,2)	9 (0,8)
Autres maladies rénales	726 (7,3)	193 (4,1)	135 (8,8)	16 (2,3)	1 001 (11,4)	34 (3,8)	169 (14,5)
Dialyse	21 (0,2)	n.p.	n.p.	0 (0,0)	40 (0,5)	n.p.	9 (0,8)
Troubles liés à l'alcool	116 (1,2)	81 (1,7)	96 (6,3)	n.p.	142 (1,6)	6 (0,7)	88 (7,5)
Cirrhose	258 (2,6)	115 (2,5)	19 (1,2)	36 (5,2)	253 (2,9)	29 (3,3)	9 (0,8)
Fibrillation auriculaire	290 (2,9)	130 (2,8)	17 (1,1)	n.p.	627 (7,1)	27 (3,1)	71 (6,1)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	1 085 (10,9)	417 (8,9)	230 (15,0)	110 (15,8)	1 423 (16,1)	179 (20,2)	172 (14,7)
Maladie coronarienne	1 495 (15,0)	678 (14,5)	212 (13,8)	92 (13,2)	2 319 (26,3)	116 (13,1)	278 (23,8)
Dyslipidémie	2 239 (22,5)	1 184 (25,4)	301 (19,6)	165 (23,7)	2 267 (25,7)	197 (22,3)	457 (39,1)
Hypertension	4 443 (44,7)	2 861 (61,3)	751 (48,9)	434 (62,4)	3 912 (44,4)	474 (53,6)	914 (78,2)
Thromboembolie veineuse	106 (1,1)	84 (1,8)	38 (2,5)	0 (0,0)	361 (4,1)	17 (1,9)	98 (8,4)

Caractéristiques	Colombie-Britannique (n = 9 950)	Alberta (n = 4 665)	Saskatchewan (n = 1 537)	Manitoba (n = 696)	Québec (n = 8 817)	Nouvelle-Écosse (n = 885)	Royaume-Uni (n = 1 169)
Maladie artérielle périphérique	35 (0,4)	28 (0,6)	n.p.	n.p.	248 (2,8)	24 (2,7)	110 (9,4)
Anévrisme aortique	32 (0,3)	16 (0,3)	n.p.	0 (0,0)	84 (1,0)	n.p.	6 (0,5)
Athérosclérose	142 (1,4)	52 (1,1)	n.p.	n.p.	485 (5,5)	0 (0,0)	8 (0,7)
Maladie cérébrovasculaire	303 (3,0)	137 (2,9)	51 (3,3)	20 (2,9)	469 (5,3)	25 (2,8)	60 (5,1)
Pyelonéphrite	20 (0,2)	9 (0,2)	13 (0,9)	0 (0,0)	85 (1,0)	6 (0,7)	35 (3,0)
Cystite	1 168 (11,7)	607 (13,0)	103 (6,7)	22 (3,2)	512 (5,8)	21 (2,4)	166 (14,2)
Calculs rénaux et obstruction des voies urinaire	321 (3,2)	162 (3,5)	349 (22,7)	15 (2,2)	296 (3,4)	30 (3,4)	64 (5,5)
Infection des voies urinaires	309 (3,1)	236 (5,1)	310 (20,2)	n.p.	531 (6,0)	153 (17,3)	280 (24,0)
Vessie neurogène	15 (0,2)	n.p.	n.p.	0 (0,0)	29 (0,3)	n.p.	6 (0,5)
Amputation des membres inférieurs	25 (0,3)	8 (0,2)	6 (0,4)	n.p.	53 (0,6)	n.p.	16 (1,4)
Utilisation des soins de santé[2]							
Nombre d'hospitalisations							
0	7 865 (79,0)	4 255 (91,2)	1 187 (77,2)	631 (90,7)	7 009 (79,5)	821 (92,8)	824 (70,5)
1-2	1 900 (19,1)	385 (8,3)	318 (20,7)	65 (9,3)	1 634 (18,5)	n.p.	280 (24,0)
≥ 3	185 (1,9)	25 (0,5)	32 (2,1)	0 (0,0)	174 (2,0)	n.p.	65 (5,6)
Nombre de consultations médicales							
0-2	726 (7,3)	20 (0,4)	21 (1,4)	8 (1,1)	337 (3,8)	n.p.	156 (13,3)
3-5	242 (2,4)	100 (2,1)	29 (1,9)	18 (2,6)	455 (5,2)	n.p.	195 (16,7)
≥ 6	8 982 (90,3)	4 545 (97,4)	1 487 (96,8)	670 (96,3)	8 025 (91,0)	869 (98,2)	818 (70,0)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type. n.p. : Valeurs non présentées en raison de restrictions à la confidentialité.
Les données sur l'utilisation des analogues du GLP1 en Ontario ne sont pas disponibles car ces médicaments ne sont pas couverts par le régime provincial d'assurance médicaments.
[1] Le quintile de revenu est défini par les ménages à faible revenu en Colombie-Britannique et par les bénéficiaires d'une aide financière de dernier recours au Québec.
[2] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[3] Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4^{e} niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région
[4] Sauf indication contraire, les antécédents médicaux ont été déterminés à partir des données d'hospitalisation ou de demandes de remboursement des médecins au cours des trois années précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B4 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un DPP-4 d'un SGLT2 et d'un GLP-1 au Québec comparativement aux autres provinces canadiennes[1] en 2016-2018

Caractéristiques	Inhibiteurs d'un DPP-4		Innibiteurs du SGLT2		Analogues du GLP-1	
	Québec (n = 64 332)	Autres provinces canadiennes (n = 124 548)	Québec (n =42 805)	Autres provinces canadiennes (n = 120 424)	Québec (n = 8 817)	Autres provinces canadiennes (n = 17 733)
Age (années)	66,3 ± 12,0	68,7 ± 10,2	63,7 ± 10,1	64,8 ± 9,1	62,9 ± 10,2	53,6 ± 11,9
< 18	6 (0,0)	19 (0,0)	n.p.	18 (0,0)	n.p.	25 (0,1)
18-35	942 (1,5)	1 568 (1,3)	525 (1,2)	2 050 (1,7)	140 (1,6)	1 419 (8,0)
36-45	2 613 (4,1)	5 122 (4,1)	1 868 (4,4)	6 856 (5,7)	433 (4,9)	3 026 (17,1)
46-55	7 082 (11,0)	11 812 (9,5)	5 831 (13,6)	15 866 (13,2)	1 229 (13,9)	5 167 (29,1)
56-65	18 589 (28,9)	16 780 (13,5)	13 986 (32,7)	21 501 (17,9)	3 055 (34,6)	5 206 (29,4)
66-75	21 545 (33,5)	53 947 (43,3)	16 710 (39,0)	57 420 (47,7)	3 329 (37,8)	2 509 (14,1)
76-85	10 412 (16,2)	27 195 (21,8)	3 635 (8,5)	15 155 (12,6)	593 (6,7)	346 (2,0)
> 85	3 143 (4,9)	7 992 (6,4)	n.p.	1 558 (1,3)	n.p.	24 (0,1)
Femmes	27 803 (43,2)	55 930 (44,9)	17 427 (40,7)	48 919 (40,6)	4 065 (46,1)	10 308 (58,1)
Année d'entrée dans la cohorte						
2016	25 875 (40,2)	62 601 (50,3)	13 077 (30,6)	60 112 (49,9)	2 493 (28,3)	8 356 (47,1)
2017	25 399 (39,5)	47 272 (38,0)	20 109 (47,0)	45 826 (38,1)	3 660 (41,5)	5 954 (33,6)
2018	13 058 (20,3)	14 675 (11,8)	9 619 (22,5)	14 486 (12,0)	2 664 (30,2)	3 423 (19,3)
Durée de suivi (jours)	442 ± 265	415 ± 238	409 ± 242	413 ± 236	373 ± 255	360 ± 231
Durée du diabète (années)	10,8 ± 6,9	12,0 ± 7,4	12,7 ± 6,2	12,6 ± 6,9	13,7 ± 6,1	8,8 ± 7,5
< 1 an	5 834 (9,1)	10 081 (8,1)	1 085 (2,5)	6 353 (5,3)	101 (1,1)	4 067 (22,9)
1-< 5 ans	9 803 (15,2)	16 452 (13,2)	4 572 (10,7)	14 545 (12,1)	766 (8,7)	2 826 (15,9)
5-10 ans	14 356 (22,3)	25 861 (20,8)	9 027 (21,1)	25 126 (20,9)	1 659 (18,8)	3 529 (19,9)
> 10 ans	34 339 (53,4)	72 154 (57,9)	28 121 (65,7)	74 400 (61,8)	6 291 (71,4)	7 311 (41,2)
Usage de médicaments [2]						
Nbre de médicaments antidiabétiques	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9	2,5 ± 1,0	2,1 ± 1,0	3,2 ± 1,0	1,7 ± 1,4
0	10 249 (15,9)	16 782 (13,5)	1 855 (4,3)	7 806 (6,5)	201 (2,3)	4 972 (28,0)
1	22 625 (35,2)	46 800 (37,6)	3 486 (8,1)	24 274 (20,2)	341 (3,9)	3 499 (19,7)
2	26 583 (41,3)	42 880 (34,4)	12 796 (29,9)	44 086 (36,6)	1 129 (12,8)	3 864 (21,8)

Caractéristiques	Inhibiteurs d'un DPP-4		Innibiteurs du SGLT2		Analogues du GLP-1	
	Québec (n = 64 332)	Autres provinces canadiennes (n = 124 548)	Québec (n =42 805)	Autres provinces canadiennes (n = 120 424)	Québec (n = 8 817)	Autres provinces canadiennes (n = 17 733)
≥ 3	4 875 (7,6)	18 086 (14,5)	24 668 (57,6)	44 258 (36,8)	7 146 (81,0)	5 398 (30,4)
Antédédents d'usage de médicaments antidiabétiques						
Metformine	48 206 (74,9)	94 498 (75,9)	37 555 (87,7)	101 123 (84,0)	7 995 (90,7)	10 950 (61,7)
Sulfonylurées	28 757 (44,7)	48 684 (39,1)	26 674 (62,3)	55 385 (46,0)	5 038 (57,1)	4 483 (25,3)
Thiazolidinediones	952 (1,5)	1 815 (1,5)	818 (1,9)	1 991 (1,7)	134 (1,5)	308 (1,7)
Inhibiteurs du SGLT2	2 566 (4,0)	12 466 (10,0)	–	–	3 052 (34,6)	4 648 (26,2)
Inhibiteurs d'un DPP–4	–	–	27 847 (65,1)	54 667 (45,4)	7 465 (84,7)	3 922 (22,1)
Analogues du GLP–1	111 (0,2)	1 102 (0,9)	2 780 (6,5)	3 897 (3,2)	–	–
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	327 (0,5)	841 (0,7)	543 (1,3)	1 566 (1,3)	111 (1,3)	86 (0,5)
Méglitinides	1 577 (2,5)	1 937 (1,6)	1 194 (2,8)	1 974 (1,6)	341 (3,9)	345 (1,9)
Insulines	8 369 (13,0)	22 216 (17,8)	11 439 (26,7)	30 871 (25,6)	4 079 (46,3)	4 775 (26,9)
Médicaments antidiabétiques en usage à la date index						
Metformine	40 963 (63,7)	60 846 (48,9)	18 812 (43,9)	33 778 (28,0)	3 220 (36,5)	2 547 (14,4)
Sulfonylurées	13 349 (20,8)	16 499 (13,2)	10 274 (24,0)	12 861 (10,7)	1 380 (15,7)	695 (3,9)
Thiazolidinediones	185 (0,3)	405 (0,3)	215 (0,5)	364 (0,3)	18 (0,2)	45 (0,3)
Inhibiteurs du SGLT2	2 090 (3,2)	5 057 (4,1)	–	–	953 (10,8)	1 124 (6,3)
Inhibiteurs d'un DPP–4	–	–	13 221 (30,9)	16 723 (13,9)	346 (3,9)	330 (1,9)
Analogues du GLP–1	15 (0,0)	143 (0,1)	737 (1,7)	972 (0,8)	–	–
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	126 (0,2)	282 (0,2)	180 (0,4)	344 (0,3)	24 (0,3)	10 (0,1)
Méglitinides	908 (1,4)	581 (0,5)	376 (0,9)	374 (0,3)	77 (0,9)	42 (0,2)
Insulines	3 096 (4,8)	6 228 (5,0)	3 142 (7,3)	6 350 (5,3)	1 207 (13,7)	1 215 (6,9)
Nombre de classes de médicaments non-antidiabétiques en usage[3]	9,0 ± 5,4	8,0 ± 5,1	9,0 ± 4,8	7,5 ± 4,6	10,7 ± 5,4	7,5 ± 4,6
0-1	2 448 (3,8)	11 199 (9,0)	837 (2,0)	11 629 (9,7)	116 (1,3)	3 978 (22,4)
2-5	16 147 (25,1)	48 373 (38,8)	9 840 (23,0)	50 071 (41,6)	1 249 (14,2)	8 627 (48,6)
≥ 6	45 737 (71,1)	64 976 (52,2)	32 128 (75,1)	58 724 (48,8)	7 452 (84,5)	5 128 (28,9)

Caractéristiques	Inhibiteurs d'un DPP-4		Innibiteurs du SGLT2		Analogues du GLP-1	
	Québec (n = 64 332)	Autres provinces canadiennes (n = 124 548)	Québec (n =42 805)	Autres provinces canadiennes (n = 120 424)	Québec (n = 8 817)	Autres provinces canadiennes (n = 17 733)
Utilisation des soins de santé [2]						
Nombre d'hospitalisations						
0	47 923 (74,5)	98 944 (79,4)	35 390 (82,7)	103 151 (85,7)	7 009 (79,5)	14 759 (83,2)
1-2	14 567 (22,6)	22 707 (18,2)	6 905 (16,1)	16 071 (13,3)	1 634 (18,5)	2 727 (15,4)
≥ 3	1 842 (2,9)	2 897 (2,3)	510 (1,2)	1 202 (1,0)	174 (2,0)	247 (1,4)
Nombre de consultations médicales						
0	3 732 (5,8)	3 895 (3,1)	2 494 (5,8)	2 499 (2,1)	337 (3,8)	778 (4,4)
1-2	4 910 (7,6)	7 168 (5,8)	3 202 (7,5)	5 072 (4,2)	455 (5,2)	401 (2,3)
≥ 3	55 690 (86,6)	113 485 (91,1)	37 109 (86,7)	112 853 (93,7)	8 025 (91,0)	16 553 (93,3)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type. n.p. : Valeurs non présentées en raison de restrictions à la confidentialité.
Les données sur l'utilisation des analogues du GLP1 en Ontario ne sont pas disponibles car ces médicaments ne sont pas couverts par le régime provincial d'assurance médicaments.
[1] Les autres provinces canadiennes incluent la Colombie-Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario et la Nouvelle-Écosse.
[2] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[3] Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4^{e} niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région.

Tableau B5 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un DPP-4 d'un SGLT2 et d'un GLP-1 dans les données du CPRD en 2016-2018

Caractéristiques	Inhibiteurs d'un DPP–4 (n = 5 190)	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 3 493)	Analogues du GLP–1 (n = 1 169)
Indice de masse corporelle (kg/m^2)			
< 30	2 305 (44,4)	995 (28,5)	126 (10,8)
≥ 30	2 712 (52,3)	2 463 (70,5)	1 023 (87,5)
Inconnu	173 (3,3)	35 (1,0)	20 (1,7)
Statut tabagique			
Jamais fumé	2 090 (40,3)	1 410 (40,4)	445 (38,1)
Déjà fumé	2 952 (56,9)	2 049 (58,7)	708 (60,6)
Inconnu	148 (2,9)	34 (1,0)	16 (1,4)
Ethnicité			
Caucasien	3 667 (70,7)	2 426 (69,5)	932 (79,7)
Autres	655 (12,6)	422 (12,1)	89 (7,6)
Inconnu	868 (16,7)	645 (18,5)	148 (12,7)
Niveau de tension artérielle (mm Hg)			
TAD < 90 et TAS < 140	3 308 (63,7)	2 229 (63,8)	743 (63,6)
TAD ≥ 90 ou TAS ≥ 140	1 672 (32,2)	1 223 (35,0)	384 (32,8)
Inconnu	210 (4,0)	41 (1,2)	42 (3,6)
Débit de filtration glomérulaire estimé (ml/min/1,73 m^2)			
< 60	1 286 (24,8)	194 (5,6)	170 (14,5)
≥ 60	3 538 (68,2)	3 207 (91,8)	939 (80,3)
Inconnue	366 (7,1)	92 (2,6)	60 (5,1)
Taux d'HbA1c (%)			
≤ 7	465 (9,0)	135 (3,9)	62 (5,3)
7,1-8	1 337 (25,8)	635 (18,2)	140 (12,0)
> 8	3 003 (57,9)	2 627 (75,2)	906 (77,5)
Inconnu	385 (7,4)	96 (2,7)	61 (5,2)

TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; HbA1c : hémoglobine glyquée
Données présentées sous la forme n (%).
L'évaluation de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, du niveau de tension artérielle, du débit de filtration glomérulaire estimé et de l'HbA1c était réalisée sur la dernière mesure effectuée avant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B6 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 209 867)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 209 867)
Âge (années)	63,8 ± 9,5	64,0 ± 9,6
18-35	3,536 (1,7)	3,636 (1,7)
36-45	12,456 (5,9)	11,990 (5,7)
46-55	31,302 (14,9)	30,472 (14,5)
56-65	48,290 (23,0)	48,486 (23,1)
66-75	90,031 (42,9)	88,813 (42,3)
76-85	22,226 (10,6)	24,251 (11,6)
> 85	2,026 (1,0)	2,219 (1,1)
Femmes	87 076 (41,5)	87 650 (41,8)
Année d'entrée dans la cohorte		
2013	323 (0,2)	325 (0,2)
2014	7 131 (3,4)	8 082 (3,9)
2015	52 091 (24,8)	51 361 (24,5)
2016	66 816 (31,8)	66 569 (31,7)
2017	61 792 (29,4)	61 504 (29,3)
2018	21 714 (10,3)	22 026 (10,5)
Durée du diabète (années)	12,5 ± 6,5	12,5 ± 6,5
< 1 an	7 194 (3,4)	7 412 (3,5)
1-< 5 ans	25 401 (12,1)	25 570 (12,2)
5-10 ans	52 681 (25,1)	52 685 (25,1)
> 10 ans	124 591 (59,4)	124 200 (59,2)
Usage de médicaments[1]		
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	95 629 (45,6)	94 973 (45,3)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	67 320 (32,1)	66 996 (31,9)
Bêta-bloquants	59 531 (28,4)	59 009 (28,1)
Bloquants des canaux calciques	64 200 (30,6)	64 322 (30,6)
Antagoniste de l'aldostérone	6 259 (3,0)	6 068 (2,9)
Glucosides digitaliques	2 631 (1,3)	2 702 (1,3)
Diurétiques de l'anse	17 285 (8,2)	17 530 (8,4)
Diurétiques thiazidiques	53 776 (25,6)	53 343 (25,4)
Autres diurétiques	19 739 (9,4)	19 766 (9,4)
Statines	161 370 (76,9)	160 529 (76,5)
Autres hypolipémiants	23 879 (11,4)	22 185 (10,6)
Acide acetylsalicylique	37 258 (17,8)	37 223 (17,7)
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	14 279 (6,8)	13 879 (6,6)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 209 867)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 209 867)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	40 816 (19,4)	40 054 (19,1)
Anticoagulants oraux	13 610 (6,5)	13 874 (6,6)
Glucocorticoïdes oraux	13 083 (6,2)	13 149 (6,3)
Agents anticholinergiques ou mémantine	1 282 (0,6)	1 366 (0,7)
Metformine	185 681 (88,5)	185 426 (88,4)
Sulfonylurées	109 139 (52,0)	109 132 (52,0)
Thiazolidinediones	5 315 (2,5)	5 114 (2,4)
Analogues du GLP-1	9 180 (4,4)	9 180 (4,4)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	3 107 (1,5)	3 130 (1,5)
Méglitinides	4 736 (2,3)	4 773 (2,3)
Insulines	58 330 (27,8)	58 330 (27,8)
Nombre de classes de médicaments non antidiabétiques en usage[1]		
0-1	9 962 (4,7)	10 322 (4,9)
2-5	65 731 (31,3)	66 311 (31,6)
≥ 6	134 174 (63,9)	133 234 (63,5)
Antécédents médicaux[2]		
Troubles liés à l'alcool	2 975 (1,4)	2 992 (1,4)
Cirrhose	3 586 (1,7)	3 497 (1,7)
Fibrillation auriculaire	7 336 (3,5)	7 516 (3,6)
Cancer	21 575 (10,3)	21 882 (10,4)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	20 824 (9,9)	20 885 (10,0)
Maladie coronarienne	45 532 (21,7)	44 871 (21,4)
Dyslipidémie	170 806 (81,4)	170 146 (81,1)
Hypertension	108 231 (51,6)	108 768 (51,8)
Maladie artérielle périphérique	4 862 (2,3)	4 852 (2,3)
AVC ischémique	2 499 (1,2)	2 664 (1,3)
Infarctus du myocarde	5 585 (2,7)	5 415 (2,6)
Néphropathie diabétique	7 610 (3,6)	7 796 (3,7)
Autres maladies rénales	10 011 (4,8)	10 939 (5,2)
Dialyse	284 (0,1)	316 (0,2)
Rétinopathie diabétique	5 371 (2,6)	5 618 (2,7)
Neuropathie diabétique	4 033 (1,9)	3 944 (1,9)
Insuffisance cardiaque	11 625 (5,5)	11 762 (5,6)
Anévrisme aortique	1 503 (0,7)	1 568 (0,7)
Athérosclérose	4 221 (2,0)	4 226 (2,0)
Maladie cérébrovasculaire	10 024 (4,8)	10 218 (4,9)
Démence	2 203 (1,0)	2 359 (1,1)
Hypoglycémie	1 051 (0,5)	1 086 (0,5)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 209 867)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 209 867)
Utilisation des soins de santé[1]		
Nombre d'hospitalisations		
0	178 223 (84,9)	177 700 (84,7)
1-2	29 226 (13,9)	29 567 (14,1)
≥ 3	2 418 (1,2)	2 600 (1,2)
Nombre de consultations médicales		
0-2	15 009 (7,2)	15 281 (7,3)
3-5	32 078 (15,3)	31 677 (15,1)
≥ 6	162 780 (77,6)	162 909 (77,6)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type.
[1] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude. Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4e niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région.

Tableau B7 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 5 423)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 5 423)
Indice de masse corporelle (kg/m^2)		
< 30	1 533 (28,3)	1 719 (31,7)
≥ 30	3 873 (71,4)	3 680 (67,9)
Inconnu	17 (0,3)	24 (0,4)
Statut tabagique		
Jamais fumé	2 166 (39,9)	2 108 (38,9)
Déjà fumé	3 251 (59,9)	3 308 (61,0)
Inconnu	6 (0,1)	7 (0,1)
Ethnicité		
Caucasien	3 968 (73,2)	3 954 (72,9)
Autres	533 (9,8)	574 (10,6)
Inconnu	922 (17,0)	895 (16,5)
Niveau de tension artérielle (mm Hg)		
TAD < 90 et TAS < 140	3 503 (64,6)	3 534 (65,2)
TAD ≥ 90 ou TAS ≥ 140	1 912 (35,3)	1 883 (34,7)
Inconnu	8 (0,1)	6 (0,1)
Débit de filtration glomérulaire estimé (ml/min/1,73 m^2)		
< 60	285 (5,3)	540 (10,0)
≥ 60	5 131 (94,6)	4 876 (89,9)
Inconnu	7 (0,1)	7 (0,1)
Taux d'HbA1c (%)		
≤ 7	183 (3,4)	223 (4,1)
7,1-8	1 050 (19,4)	1 059 (19,5)
> 8	4 154 (76,6)	4 100 (75,6)
Inconnu	36 (0,7)	41 (0,8)

TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; HbA1c : hémoglobine glyquée
Données présentées sous la forme n (%).
L'évaluation de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, du niveau de tension artérielle, du débit de filtration glomérulaire estimé et de l'HbA1c était réalisée sur la dernière mesure effectuée avant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B8 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'un événement cardiovasculaire comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4

Événement	Nombre	Personnes-années	Taux d'incidence brut (/1 000 p.-a.)	RRI brut (IC à 95 %)	Modèles ajustés[1]	
					RRI (IC à 95 %)	I^2
Événement cardiovasculaire majeur						
SGLT2	2 146	188 782	11,4	0,72 (0,65-0,80)	0,76 (0,69-0,84)	47 %
DPP-4	3 001	181 733	16,5	Référence	Référence	
Infarctus du myocarde						
SGLT2	995	196 503	5,1	0,81 (0,72-0,92)	0,82 (0,70-0,96)	53 %
DPP-4	1 169	182 398	6,4	Référence	Référence	
AVC ischémique						
SGLT2	501	190 047	2,6	0,78 (0,68-0,89)	0,85 (0,72-1,01)	28 %
DPP-4	636	182 731	3,5	Référence	Référence	
Décès cardiovasculaire						
SGLT2	738	189 276	3,9	0,55 (0,47-0,65)	0,60 (0,54-0,67)	14 %
DPP-4	1 399	182 746	7,7	Référence	Référence	
Mortalité toutes causes confondues						
SGLT2	1 651	189 278	8,7	0,54 (0,48-0,60)	0,60 (0,54-0,67)	42 %
DPP-4	3 156	183 075	17,3	Référence	Référence	
Insuffisance cardiaque						
SGLT2	587	189 058	3,1	0,40 (0,35-0,46)	0,43 (0,37-0,51)	43 %
DPP-4	1 401	181 956	7,7	Référence	Référence	

[1] Modèle ajusté pour l'âge (en continu), le sexe, la durée du diabète (en continu) et le score de propension catégorisé en décile.

Tableau B9 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilités des rapports de risques instantanés des ECM associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

		RRI (IC à 95 %)	I^2
Analyse principale		**0,76 (0,69-0,84)**	**47 %**
Âge	≥70 ans	0,75 (0,67-0,85)	19 %
	<70 ans	0,77 (0,69-0,87)	33 %
Sexe	Femmes	0,65 (0,58-0,72)	2 %
	Hommes	0,81 (0,72-0,91)	39 %
Antécédent de maladie cardiovasculaire[1]	Oui	0,71 (0,58-0,88)	71 %
	Non	0,77 (0,68-0,86)	34 %
Antécédent d'usage d'insuline[2]	Oui	0,75 (0,66-0,86)	32 %
	Non	0,76 (0,68-0,86)	38 %
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine	0,79 (0,66-0,94)	67 %
	Dapagliflozine	0,73 (0,63-0,85)	32 %
	Empagliflozine	0,77 (0,68-0,87)	1 %
Analyse en intention de traiter		0,80 (0,73-0,88)	45 %
Variation de la période de grâce	0 jour	0,75 (0,67-0,85)	0 %
	60 jours	0,75 (0,69-0,81)	34 %
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident	0,81 (0,71-0,93)	44 %
	Utilisateur prévalent	0,71 (0,65-0,76)	0 %
Chez les utilisateurs prévalents	Ajout d'un SGLT2	0,72 (0,63-0,82)	0 %
	Transfert vers un SGLT2	0,70 (0,64-0,77)	0 %

[1] L'antécédent de maladie cardiovasculaire a été défini par la présence d'un diagnostic de maladie coronarienne, de maladie artérielle périphérique ou de maladie cérébrovasculaire au cours des trois années précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[2] L'antécédent d'usage d'insuline a été défini par la présence d'une ordonnance d'insuline au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
Note : En raison d'absence d'événements, la Nouvelle-Écosse n'a pas été incluse dans les analyses suivantes : antécédent de maladies cardiovasculaires (oui), période de grâce (0 jour), statut du nouvel utilisateur (prévalent) et utilisateurs prévalents.

Tableau B10 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilités des rapports de risques instantanés des hospitalisations pour insuffisance cardiaque associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4

		RRI (IC à 95 %)	I^2
Analyse principale		**0,43 (0,37-0,51)**	**43 %**
Âge	≥70 ans	0,46 (0,36-0,61)	53 %
	<70 ans	0,39 (0,30-0,50)	49 %
Sexe	Femmes	0,42 (0,35-0,49)	0 %
	Hommes	0,50 (0,39-0,65)	62 %
Antécédent d'insuffisance cardiaque[1]	Oui	0,44 (0,35-0,55)	33 %
	Non	0,47 (0,41-0,53)	0 %
Antécédent d'usage d'insuline[2]	Oui	0,45 (0,39-0,52)	1 %
	Non	0,47 (0,40-0,55)	9 %
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine	0,41 (0,32-0,52)	42 %
	Dapagliflozine	0,44 (0,36-0,54)	0 %
	Empagliflozine	0,52 (0,43-0,65)	4 %
Analyse en intention de traiter		0,52 (0,45-0,61)	43 %
Variation de la période de grâce	0 jour	0,47 (0,32-0,69)	48 %
	60 jours	0,43 (0,35-0,53)	68 %
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident	0,46 (0,38-0,56)	26 %
	Utilisateur prévalent	0,41 (0,30-0,55)	55 %
Chez les utilisateurs prévalents	Ajout d'un SGLT2	0,40 (0,31-0,51)	0 %
	Transfert vers un SGLT2	0,39 (0,27-0,56)	62 %

[1] L'antécédent d'insuffisance cardiaque a été défini par la présence d'au moins une hospitalisation ou d'au moins deux diagnostics d'insuffisance cardiaque dans les demandes de paiement des médecins rémunérés à l'acte au cours des trois années précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[2] L'antécédent d'usage d'insuline a été défini par la présence d'une ordonnance d'insuline au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
Note : En raison d'absence d'événements, certaines régions n'ont pas été incluses dans les analyses suivantes : âge (N.-É. (≥70 ans), sexe (N.-É.), antécédent d'insuffisance cardiaque (N.-É.), molécule de SGLT2 utilisée (N.-É.), utilisateurs prévalents (N.-É., Alb., Sask. et R.-U. (ajout d'un SGLT2)).

Tableau B11 Résumé des résultats des analyses de sensibilité pour les données du CPRD avec et sans ajustement pour les covariables additionnelles

	RRI (IC à 95 %)	
	Avec les covariables additionnelles	Sans les covariables additionnelles
Événement cardiovasculaire majeur	0,77 (0,54-1,10)	0,69 (0,48-1,00)
Infarctus du myocarde	0,75 (0,44-1,30)	0,64 (0,37-1,12)
AVC ischémique	1,15 (0,51-2,58)	1,63 (0,66-4,05)
Décès cardiovasculaire	0,59 (0,33-1,05)	0,48 (0,26-0,89)
Mortalité toutes causes confondues	0,67 (0,42-1,06)	0,64 (0,39-1,04)
Insuffisance cardiaque	0,58 (0,21-1,59)	0,57 (0,19-1,70)

Tableau B12 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'urosepsie)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 208 244)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 208 244)
Âge (années)	63,8 ± 9,5	64,0 ± 9,5
18-35	3 477 (1,7)	3 696 (1,8)
36-45	12 305 (5,9)	11 757 (5,6)
46-55	31 042 (14,9)	30 194 (14,5)
56-65	48 018 (23,1)	48 485 (23,3)
66-75	89 451 (43,0)	88 171 (42,3)
76-85	21 968 (10,5)	23 788 (11,4)
> 85	1 983 (1,0)	2 153 (1,0)
Femmes	86 320 (41,5)	86 413 (41,5)
Année d'entrée dans la cohorte		
2013	325 (0,2)	342 (0,2)
2014	6 990 (3,4)	7 425 (3,6)
2015	51 645 (24,8)	51 141 (24,6)
2016	66 398 (31,9)	66 351 (31,9)
2017	61 321 (29,4)	61 122 (29,4)
2018	21 565 (10,4)	21 863 (10,5)
Statut du nouvel utilisateur		
Utilisateur incident	102 743 (49,3)	102 743 (49,3)
Utilisateur prévalent	105 501 (50,7)	105 501 (50,7)
Molécule de SGLT2 utilisée		
Canagliflozine	88 096 (42,3)	–
Dapagliflozine	63 980 (30,7)	–
Empagliflozine	56 168 (27,0)	–
Durée du diabète (années)	12,6 ± 6,6	12,6 ± 6,6
< 1 an	7 154 (3,4)	7 441 (3,6)
1-< 5 ans	25 214 (12,1)	25 187 (12,1)
5-10 ans	52 568 (25,2)	52 757 (25,3)
> 10 ans	123 308 (59,2)	122 859 (59,0)
Usage de médicaments[1]		
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	94 809 (45,5)	94 380 (45,3)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	66 831 (32,1)	66 521 (31,9)
Bêta-bloquants	59 026 (28,3)	58 496 (28,1)
Bloquants des canaux calciques	63 521 (30,5)	63 516 (30,5)
Antagoniste de l'aldostérone	6 159 (3,0)	6 046 (2,9)
Glucosides digitaliques	2 604 (1,3)	2 688 (1,3)
Diurétiques de l'anse	21 375 (10,3)	21 657 (10,4)
Diurétiques thiazidiques	45 175 (21,7)	44 846 (21,5)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 208 244)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 208 244)
Autres diurétiques	18 550 (8,9)	18 544 (8,9)
Inhibiteurs directs de la rénine	104 (0,0)	84 (0,0)
Statines	160 128 (76,9)	159 741 (76,7)
Autres hypolipémiants	23 569 (11,3)	22 908 (11,0)
Acide acetylsalicylique	37 071 (17,8)	36 871 (17,7)
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	14 100 (6,8)	13 816 (6,6)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	40 396 (19,4)	40 109 (19,3)
Anticoagulants oraux	13 439 (6,5)	13 420 (6,4)
Glucocorticoïdes oraux	12 957 (6,2)	13 054 (6,3)
Antibiotiques utilisés pour le traitement des infections urinaires dans les 90 jours précédents	23 464 (11,3)	23 324 (11,2)
Antibiotiques utilisés pour le traitement des infections urinaires dans les 91 à 365 jours précédents	51 213 (24,6)	51 034 (24,5)
Metformine	180 954 (86,9)	180 831 (86,8)
Sulfonylurées	108 623 (52,2)	108 599 (52,1)
Thiazolidinediones	5 193 (2,5)	4 954 (2,4)
Analogues du GLP-1	8 585 (4,1)	8 585 (4,1)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	3 043 (1,5)	2 932 (1,4)
Méglitinides	4 709 (2,3)	4 695 (2,3)
Insulines	57 622 (27,7)	57 622 (27,7)
Nombre de classes de médicaments non antidiabétiques en usage[1]		
0-1	8 478 (4,1)	8 650 (4,2)
2-5	66 064 (31,7)	66 670 (32,0)
≥ 6	133 702 (64,2)	132 924 (63,8)
Antécédents médicaux[2]		
Troubles liés à l'alcool	3 620 (1,7)	3 639 (1,7)
Cancer	21 599 (10,4)	22 094 (10,6)
Maladie artérielle périphérique	4 818 (2,3)	4 839 (2,3)
AVC ischémique	2 465 (1,2)	2 553 (1,2)
Infarctus du myocarde	5 371 (2,6)	5 254 (2,5)
Néphropathie diabétique	7 530 (3,6)	7 715 (3,7)
Rétinopathie diabétique	5 381 (2,6)	5 512 (2,6)
Neuropathie diabétique	3 951 (1,9)	4 017 (1,9)
Cystite	11 577 (5,6)	11 744 (5,6)
Pyélonéphrite	1 062 (0,5)	1 082 (0,5)
Calculs rénaux et obstruction des voies urinaires	7 263 (3,5)	7 251 (3,5)
Infection des voies urinaires	6 770 (3,3)	6 702 (3,2)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 208 244)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 208 244)
Utilisation des soins de santé[1]		
Nombre d'hospitalisations		
0	177 415 (85,2)	176 920 (85,0)
1-2	28 544 (13,7)	28 967 (13,9)
≥ 3	2 284 (1,1)	2 356 (1,1)
Nombre de consultations médicales		
0-2	14 999 (7,2)	14 950 (7,2)
3-5	31 902 (15,3)	32 298 (15,5)
≥ 6	161 343 (77,5)	160 996 (77,3)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type.
[1] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude. Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4e niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région.

Tableau B13 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'urosepsie)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 5 422)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 5 422)
Indice de masse corporelle (kg/m^2)		
< 30	1 529 (28,2)	1 730 (31,9)
≥ 30	3 875 (71,5)	3 665 (67,6)
Inconnu	18 (0,3)	27 (0,5)
Statut tabagique		
Jamais fumé	n.p.	2 121 (39,1)
Déjà fumé	3 249 (59,9)	3 294 (60,8)
Inconnu	n.p.	7 (0,1)
Ethnicité		
Caucasien	3 955 (72,9)	3 894 (71,8)
Autres	534 (9,8)	602 (11,1)
Inconnu	933 (17,2)	926 (17,1)
Niveau de tension artérielle (mm Hg)		
TAD < 90 et TAS < 140	3 506 (64,7)	3 563 (65,7)
TAD ≥ 90 ou TAS ≥ 140	1 908 (35,2)	1 846 (34,0)
Inconnu	8 (0,1)	13 (0,2)
Débit de filtration glomérulaire estimé (ml/min/1,73 m^2)		
< 60	284 (5,2)	531 (9,8)
≥ 60	5 131 (94,6)	4 884 (90,1)
Inconnu	7 (0,1)	7 (0,1)
Taux d'HbA1c (%)		
≤ 7	181 (3,3)	230 (4,2)
7,1-8	1 048 (19,3)	1 075 (19,8)
> 8	4 157 (76,7)	4 077 (75,2)
Inconnu	36 (0,7)	40 (0,7)

n.p. : Valeurs non présentées en raison de restrictions à la confidentialité
TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; HbA1c : hémoglobine glyquée
Données présentées sous la forme n (%).
L'évaluation de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, du niveau de tension artérielle, du débit de filtration glomérulaire estimé et de l'HbA1c était réalisée sur la dernière mesure effectuée avant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B14 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'urosepsie comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4

	Nombre	Personnes-années	Taux d'incidence brut (/1 000 p.-a.)	RRI brut (IC à 95 %)	Modèles ajustés[1]	
					RRI (IC à 95 %)	I^2
Urosepsie						
SGLT2	189	188 077	1,0	0,53 (0,41-0,68)	0,58 (0,42-0,80)	56 %
DPP-4	368	181 675	2,0	Référence	Référence	
Gangrène de Fournier						
SGLT2	15	186 250	0,08	–	–	–
DPP-4	25	180 228	0,14	–	–	

[1] Modèle ajusté pour l'âge (en continu), le sexe, la durée du diabète (en continu) et le score de propension catégorisé en décile.

Tableau B15 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité des rapports de risques instantanés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'urosepsie comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4

		Nombre de régions incluses	RRI (IC à 95 %)	I^2
Analyse principale		**5**	**0,58 (0,42-0,80)**	**56 %**
Âge	≥70 ans	3	0,57 (0,45-0,74)	0 %
	<70 ans	5	0,52 (0,36-0,75)	33 %
Sexe	Femmes	4	0,67 (0,45-0,99)	44 %
	Hommes	3	0,53 (0,41-0,69)	0 %
Antécédent d'usage d'insuline[1]	Oui	5	0,49 (0,34-0,72)	34 %
	Non	3	0,70 (0,42-1,17)	72 %
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine	5	0,70 (0,44-1,10)	59 %
	Dapagliflozine	3	0,63 (0,36-1,12)	44 %
	Empagliflozine	1	0,38 (0,24-0,61)	–
Définition plus large de l'urosepsie[2]		7	0,61 (0,55-0,68)	0 %
Variation de la période de grâce	0 jour	2	0,74 (0,28-1,97)	74 %
	60 jours	5	0,58 (0,46-0,74)	36 %
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident	4	0,58 (0,35-0,97)	61 %
	Utilisateur prévalent	3	0,70 (0,40-1,23)	77 %

[1] L'antécédent d'usage d'insuline a été défini par la présence d'une ordonnance d'insuline au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
[2] Définie par une hospitalisation avec un diagnostic principal utilisant les mêmes codes que ceux de l'analyse principale, excepté pour les codes de sepsie.
Note : Les méta-analyses ont été limitées aux régions présentant au moins 5 événements dans chaque groupe d'exposition.

Tableau B16 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'acidocétose diabétique)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 208 757)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 208 757)
Âge (années)	63,8 ± 9,5	64,0 ± 9,5
18-35	3 450 (1,7)	3516 (1,7)
36-45	12 295 (5,9)	11 974 (5,7)
46-55	30 994 (14,8)	30 323 (14,5)
56-65	47 998 (23,0)	48 459 (23,2)
66-75	89 822 (43,0)	88 145 (42,2)
76-85	22 182 (10,6)	24 212 (11,6)
> 85	2 016 (1,0)	2 128 (1,0)
Femmes	86 476 (41,4)	86 766 (41,6)
Année d'entrée dans la cohorte		
2013	323 (0,2)	344 (0,2)
2014	6 973 (3,3)	7 351 (3,5)
2015	51 693 (24,8)	51 207 (24,5)
2016	66 572 (31,9)	66 589 (31,9)
2017	61 565 (29,5)	61 364 (29,4)
2018	21 631 (10,4)	21 902 (10,5)
Statut du nouvel utilisateur		
Utilisateur incident	102 807 (49,2)	102 807 (49,2)
Utilisateur prévalent	105 950 (50,8)	105 950 (50,8)
Molécule de SGLT2 utilisée		
Canagliflozine	88 287 (42,3)	–
Dapagliflozine	64 076 (30,7)	–
Empagliflozine	56 394 (27,0)	–
Durée du diabète (années)	12,6 ± 6,6	12,5 ± 6,6
< 1 an	7 129 (3,4)	7 431 (3,6)
1-< 5 ans	25 261 (12,1)	25 715 (12,3)
5-10 ans	52 670 (25,2)	52 696 (25,2)
> 10 ans	123 697 (59,3)	122 915 (58,9)
Usage de médicaments[1]		
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	95 069 (45,5)	94 664 (45,3)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	66 994 (32,1)	66 581 (31,9)
Bêta-bloquants	59 269 (28,4)	58 524 (28,0)
Bloquants des canaux calciques	63 688 (30,5)	63 845 (30,6)
Antagoniste de l'aldostérone	6 186 (3,0)	6 071 (2,9)
Glucosides digitaliques	2 621 (1,3)	2 622 (1,3)
Diurétiques de l'anse	21 549 (10,3)	21 791 (10,4)
Diurétiques thiazidiques	45 226 (21,7)	45 111 (21,6)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 208 757)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 208 757)
Autres diurétiques	18 605 (8,9)	18 558 (8,9)
Inhibiteurs directs de la rénine	102 (0,0)	99 (0,0)
Statines	160 551 (76,9)	159 869 (76,6)
Autres hypolipémiants	23 626 (11,3)	22 773 (10,9)
Acide acetylsalicylique	37 142 (17,8)	37 010 (17,7)
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	14 210 (6,8)	13 752 (6,6)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	40 544 (19,4)	40 244 (19,3)
Anticoagulants oraux	13 577 (6,5)	13 736 (6,6)
Glucocorticoïdes oraux	13 032 (6,2)	12 994 (6,2)
Antipsychotiques atypiques	8 746 (4,2)	8 689 (4,2)
Metformine	181 458 (86,9)	181 438 (86,9)
Sulfonylurées	108 893 (52,2)	108 888 (52,2)
Thiazolidinediones	5 181 (2,5)	4 944 (2,4)
Analogues du GLP-1	8 508 (4,1)	8 508 (4,1)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	3 048 (1,5)	2 924 (1,4)
Méglitinides	4 698 (2,3)	4 688 (2,2)
Insulines	57 623 (27,6)	57 623 (27,6)
Nombre de classes de médicaments non antidiabétiques en usage[1]		
0-1	8 477 (4,1)	8 613 (4,1)
2-5	66 097 (31,7)	66 961 (32,1)
≥ 6	134 183 (64,3)	133 183 (63,8)
Antécédents médicaux[2]		
Troubles liés à l'alcool	3 642 (1,7)	3 710 (1,8)
Cancer	21 833 (10,5)	22 148 (10,6)
Maladie artérielle périphérique	4 845 (2,3)	4 880 (2,3)
AVC ischémique	2 494 (1,2)	2 534 (1,2)
Infarctus du myocarde	5 411 (2,6)	5 299 (2,5)
Rétinopathie diabétique	5 394 (2,6)	5 439 (2,6)
Neuropathie diabétique	3 997 (1,9)	4 095 (2,0)
Néphropathie diabétique	7 619 (3,6)	7 709 (3,7)
Autres maladies rénales	10 407 (5,0)	11 231 (5,4)
Dialyse	301 (0,1)	323 (0,2)
Utilisation des soins de santé[1]		
Nombre d'hospitalisations		
0	177 486 (85,0)	176 999 (84,8)
1-2	28 902 (13,8)	29 240 (14,0)
≥ 3	2 368 (1,1)	2 517 (1,2)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 208 757)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 208 757)
Nombre de consultations médicales		
0-2	14 998 (7,2)	15 075 (7,2)
3-5	31 949 (15,3)	32 088 (15,4)
≥ 6	161 810 (77,5)	161 594 (77,4)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type.
[1] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude. Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4e niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région.

Tableau B17 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'acidocétose diabétique)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 5 429)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 5 429)
Indice de masse corporelle (kg/m^2)		
< 30	1 532 (28,2)	1 748 (32,2)
≥ 30	3 879 (71,4)	3 658 (67,4)
Inconnu	18 (0,3)	23 (0,4)
Statut tabagique		
Jamais fumé	n.p.	2 112 (38,9)
Déjà fumé	3 257 (60,0)	3 311 (61,0)
Inconnu	n.p.	6 (0,1)
Ethnicité		
Caucasien	3 965 (73,0)	3 934 (72,5)
Autres	533 (9,8)	568 (10,5)
Inconnu	931 (17,1)	927 (17,1)
Niveau de tension artérielle (mm Hg)		
TAD < 90 et TAS < 140	3 507 (64,6)	3 557 (65,5)
TAD ≥ 90 ou TAS ≥ 140	1 914 (35,3)	1 863 (34,3)
Inconnu	8 (0,1)	9 (0,2)
Débit de filtration glomérulaire estimé (ml/min/1,73 m^2)		
< 60	283 (5,2)	540 (9,9)
≥ 60	5 139 (94,7)	4 882 (89,9)
Inconnu	7 (0,1)	7 (0,1)
Taux d'HbA1c (%)		
≤ 7	184 (3,4)	219 (4,0)
7,1-8	1 051 (19,4)	1 073 (19,8)
> 8	4 159 (76,6)	4 098 (75,5)
Inconnu	35 (0,6)	39 (0,7)

n.p. : Valeurs non présentées en raison de restrictions à la confidentialité.
TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; HbA1c : hémoglobine glyquée
Données présentées sous la forme n (%).
L'évaluation de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, du niveau de tension artérielle, du débit de filtration glomérulaire estimé et de l'HbA1c était réalisée sur la dernière mesure effectuée avant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B18 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4

	Nombre	Personnes-années	Taux d'incidence brut (/1 000 p.-a.)	RRI brut (IC à 95 %)	Modèles ajustés[1]	
					RRI (IC à 95 %)	I^2
Acidocéose diabétique						
SGLT2	379	188 444	2,0	2,83 (1,93-4,14)	2,85 (1,99-4,08)	50 %
DPP-4	142	182 010	0,8	Référence	Référence	

[1] Modèle ajusté pour l'âge (en continu), le sexe, la durée du diabète (en continu) et le score de propension catégorisé en décile.

Tableau B19 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité des rapports de risques instantanés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'acidocétose diabétique comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4

		Nombre de régions incluses	RRI (IC à 95 %)	I^2
Analyse principale		**6**	**2,85 (1,99-4,08)**	**50 %**
Âge	≥70 ans	2	2,69 (1,82-3,98)	0 %
	<70 ans	6	2,70 (1,64-4,42)	61 %
Sexe	Femmes	5	2,61 (1,53-4,45)	57 %
	Hommes	4	2,91 (2,08-4,06)	3 %
Antécédent d'usage d'insuline[1]	Oui	5	2,24 (1,40-3,61)	49 %
	Non	3	3,96 (2,74-5,72)	0 %
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine	4	3,58 (2,13-6,03)	58 %
	Dapagliflozine	3	1,86 (1,11-3,10)	0 %
	Empagliflozine	1	2,52 (1,23-5,14)	–
Variation de la période de grâce	0 jour	4	2,37 (1,27-4,43)	41 %
	60 jours	7	2,34 (1,58-3,46)	66 %
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident	5	2,67 (1,64-4,34)	48 %
	Utilisateur prévalent	2	2,86 (1,93-4,24)	18 %

[1] L'antécédent d'usage d'insuline a été défini par la présence d'une ordonnance d'insuline au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
Note : Les méta-analyses ont été limitées aux régions présentant au moins 5 événements dans chaque groupe d'exposition.

Tableau B20 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 (cohorte pour l'évaluation du risque d'amputation des membres inférieurs)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 207 817)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 207 817)
Âge (années)	63,8 ± 9,5	64,0 ± 9,6
18-35	3 479 (1,7)	3 612 (1,7)
36-45	12 288 (5,9)	11 915 (5,7)
46-55	30 845 (14,8)	30 105 (14,5)
56-65	47 711 (23,0)	48 079 (23,1)
66-75	89 410 (43,0)	87 993 (42,3)
76-85	22 074 (10,6)	23 920 (11,5)
> 85	2 010 (1,0)	2 193 (1,1)
Femmes	86 360 (41,6)	87 030 (41,9)
Année d'entrée dans la cohorte		
2013	320 (0,2)	343 (0,2)
2014	6 954 (3,3)	7 322 (3,5)
2015	51 464 (24,8)	50 921 (24,5)
2016	66 242 (31,9)	66 422 (32,0)
2017	61 291 (29,5)	61 013 (29,4)
2018	21 546 (10,4)	21 796 (10,5)
Statut du nouvel utilisateur		
Utilisateur incident	102 263 (49,2)	102 263 (49,2)
Utilisateur prévalent	105 554 (50,8)	105 554 (50,8)
Molécule de SGLT2 utilisée		
Canagliflozine	87 922 (42,3)	–
Dapagliflozine	63 792 (30,7)	–
Empagliflozine	56 103 (27,0)	–
Durée du diabète (années)		
< 1 an	12,6 ± 6,6	12,5 ± 6,6
1-< 5 ans	7 166 (3,4)	7 341 (3,5)
5-10 ans	25 204 (12,1)	25 766 (12,4)
> 10 ans	52 543 (25,3)	52 758 (25,4)
Usage de médicaments[1]		
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	94 489 (45,5)	94 092 (45,3)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	66 747 (32,1)	66 301 (31,9)
Bêta-bloquants	58 854 (28,3)	58 371 (28,1)
Bloquants des canaux calciques	63 281 (30,5)	63 671 (30,6)
Antagoniste de l'aldostérone	6 146 (3,0)	6 182 (3,0)
Glucosides digitaliques	2 586 (1,2)	2 624 (1,3)
Diurétiques de l'anse	21 314 (10,3)	21 559 (10,4)
Diurétiques thiazidiques	45 019 (21,7)	44 788 (21,6)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 207 817)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 207 817)
Autres diurétiques	18 497 (8,9)	18 406 (8,9)
Inhibiteurs directs de la rénine	104 (0,1)	92 (0,0)
Statines	159 742 (76,9)	159 061 (76,5)
Autres hypolipémiants	23 524 (11,3)	22 937 (11,0)
Acide acetylsalicylique	36 875 (17,7)	36 792 (17,7)
Agents antiplaquettaires excluant l'acide acétylsalicylique	14 034 (6,8)	13 655 (6,6)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	40 470 (19,5)	40 263 (19,4)
Anticoagulants oraux	13 393 (6,4)	13 359 (6,4)
Metformine	180 662 (86,9)	180 828 (87,0)
Sulfonylurées	108 451 (52,2)	108 327 (52,1)
Thiazolidinediones	5 175 (2,5)	4 863 (2,3)
Analogues du GLP-1	8 464 (4,1)	8 464 (4,1)
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	3 057 (1,5)	2 949 (1,4)
Méglitinides	4 680 (2,3)	4 707 (2,3)
Insulines	57 143 (27,5)	57 143 (27,5)
Nombre de classes de médicaments non antidiabétiques en usage[1]		
0-1	8 465 (4,1)	8 666 (4,2)
2-5	65 919 (31,7)	66 729 (32,1)
≥ 6	133 433 (64,2)	132 422 (63,7)
Antécédents médicaux[2]		
Troubles liés à l'alcool	3 626 (1,7)	3 658 (1,8)
Cancer	21 692 (10,4)	21 937 (10,6)
Maladie artérielle périphérique	4 472 (2,2)	4 471 (2,2)
AVC ischémique	2 448 (1,2)	2 535 (1,2)
Infarctus du myocarde	5 326 (2,6)	5 113 (2,5)
Rétinopathie diabétique	5 266 (2,5)	5 296 (2,5)
Neuropathie diabétique	3 807 (1,8)	3 844 (1,8)
Néphropathie diabétique	7 476 (3,6)	7 478 (3,6)
Autres maladies rénales	10 222 (4,9)	10 850 (5,2)
Dialyse	277 (0,1)	315 (0,2)
Maladie coronarienne	44 710 (21,5)	43 939 (21,1)
Maladie cérébrovasculaire	9 892 (4,8)	10 156 (4,9)
Hypertension	111 130 (53,5)	111 332 (53,6)
Cirrhose	3 621 (1,7)	3 606 (1,7)
Utilisation des soins de santé[1]		
Nombre d'hospitalisations		
0	176 833 (85,1)	176 723 (85,0)
1-2	28 687 (13,8)	28 697 (13,8)
≥ 3	2 296 (1,1)	2 398 (1,2)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 207 817)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 207 817)
Nombre de consultations médicales		
0-2	14 963 (7,2)	15 117 (7,3)
3-5	31 883 (15,3)	32 206 (15,5)
≥ 6	160 971 (77,5)	160 494 (77,2)

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type.
[1] L'utilisation de médicaments et des soins de santé a été évaluée au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude. Le nombre de classes de médicaments non antidiabétiques différentes en usage a été défini par le 4e niveau de la classification ATC ou par une définition propre à chaque région.

Tableau B21 Caractéristiques additionnelles des nouveaux utilisateurs d'un inhibiteur du SGLT2 et de leurs utilisateurs appariés à un inhibiteur d'un DPP-4 dans les données du CPRD (cohorte pour l'évaluation du risque d'amputation des membres inférieurs)

Caractéristiques	Inhibiteurs du SGLT2 (n = 5 388)	Inhibiteurs de la DPP-4 (n = 5 388)
Indice de masse corporelle (kg/m^2)		
< 30	1 534 (28,5)	1 725 (32,0)
≥ 30	3 835 (71,2)	3 634 (67,4)
Inconnu	19 (0,4)	29 (0,5)
Statut tabagique		
Jamais fumé	2 161 (40,1)	n.p.
Déjà fumé	3 221 (59,8)	3 281 (60,9)
Inconnu	6 (0,1)	n.p.
Ethnicité		
Caucasien	3 926 (72,9)	3 867 (71,8)
Autres	5 37 (10,0)	575 (10,7)
Inconnu	9 25 (17,2)	946 (17,6)
Niveau de tension artérielle (mm Hg)		
TAD < 90 et TAS < 140	3 484 (64,7)	3 548 (65,9)
TAD ≥ 90 ou TAS ≥ 140	1 896 (35,2)	1 829 (33,9)
Inconnu	8 (0,1)	11 (0,2)
Débit de filtration glomérulaire estimé (ml/min/1,73 m^2)		
< 60	284 (5,3)	510 (9,5)
≥ 60	5 097 (94,6)	4 867 (90,3)
Inconnu	7 (0,1)	11 (0,2)
Taux d'HbA1c (%)		
≤ 7	184 (3,4)	216 (4,0)
7,1-8	1 047 (19,4)	1 081 (20,1)
> 8	4 121 (76,5)	4 054 (75,2)
Inconnu	36 (0,7)	37 (0,7)

n.p. : Valeurs non présentées en raison de restrictions à la confidentialité.
TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; HbA1c : hémoglobine glyquée
Données présentées sous la forme n (%).
L'évaluation de l'indice de masse corporelle, du statut tabagique, du niveau de tension artérielle, du débit de filtration glomérulaire estimé et de l'HbA1c était réalisée sur la dernière mesure effectuée avant l'entrée dans la cohorte à l'étude.

Tableau B22 Rapports de risques instantanés bruts et ajustés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'amputation des membres inférieurs comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4

	Nombre	Personnes-années	Taux d'incidence brut (/1 000 p.-a.)	RRI brut (IC à 95 %)	Modèles ajustés[1]	
					RRI (IC à 95 %)	I^2
Amputation des membres inférieurs						
SGLT2	253	187 641	1,3	0,87 (0,69-1,10)	0,88 (0,71-1,09)	18 %
DPP-4	281	181 817	1,5	Référence	Référence	

[1] Modèle ajusté pour l'âge (en continu), le sexe, la durée du diabète (en continu) et le score de propension catégorisé en décile.

Tableau B23 Résumé des résultats des analyses stratifiées et des analyses de sensibilité des rapports de risques instantanés de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et la survenue d'amputation des membres inférieurs comparativement à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4

		Nombre de régions incluses	RRI (IC à 95 %)	I^2
Analyse principale		**7**	**0,88 (0,71-1.09)**	**18 %**
Âge	≥70 ans	3	1,13 (0,81-1,56)	0 %
	<70 ans	6	0,80 (0,58-1,12)	46 %
Sexe	Femmes	3	1,04 (0,64-1,70)	17 %
	Hommes	6	0,87 (0,65-1,15)	38 %
Antécédent d'usage d'insuline[1]	Oui	6	0,69 (0,46-1,03)	51 %
	Non	4	1,14 (0,87-1,50)	0 %
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine	5	0,98 (0,77-1,25)	0 %
	Dapagliflozine	4	0,69 (0,45-1,06)	0 %
	Empagliflozine	3	1,08 (0,70-1,68)	0 %
Analyse en intention de traiter		6	0,81 (0,63-1.05)	35 %
Variation de la période de grâce	0 jour	4	1,12 (0,74-1,69)	50 %
	60 jours	7	0,90 (0,73-1,12)	28 %
	365 jours	7	0,90 (0,72-1,11)	46 %
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident	6	0,68 (0,53-0,88)	0 %
	Utilisateur prévalent	3	1,29 (0,97-1,70)	0 %

[1] L'antécédent d'usage d'insuline a été défini par la présence d'une ordonnance d'insuline au cours de l'année précédant l'entrée dans la cohorte à l'étude.
Note : Les méta-analyses ont été limitées aux régions présentant au moins 5 événements dans chaque groupe d'exposition.

ANNEXE C

Diagrammes de construction des cohortes d'utilisateurs appariés

Figure C1 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'ECM, de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque

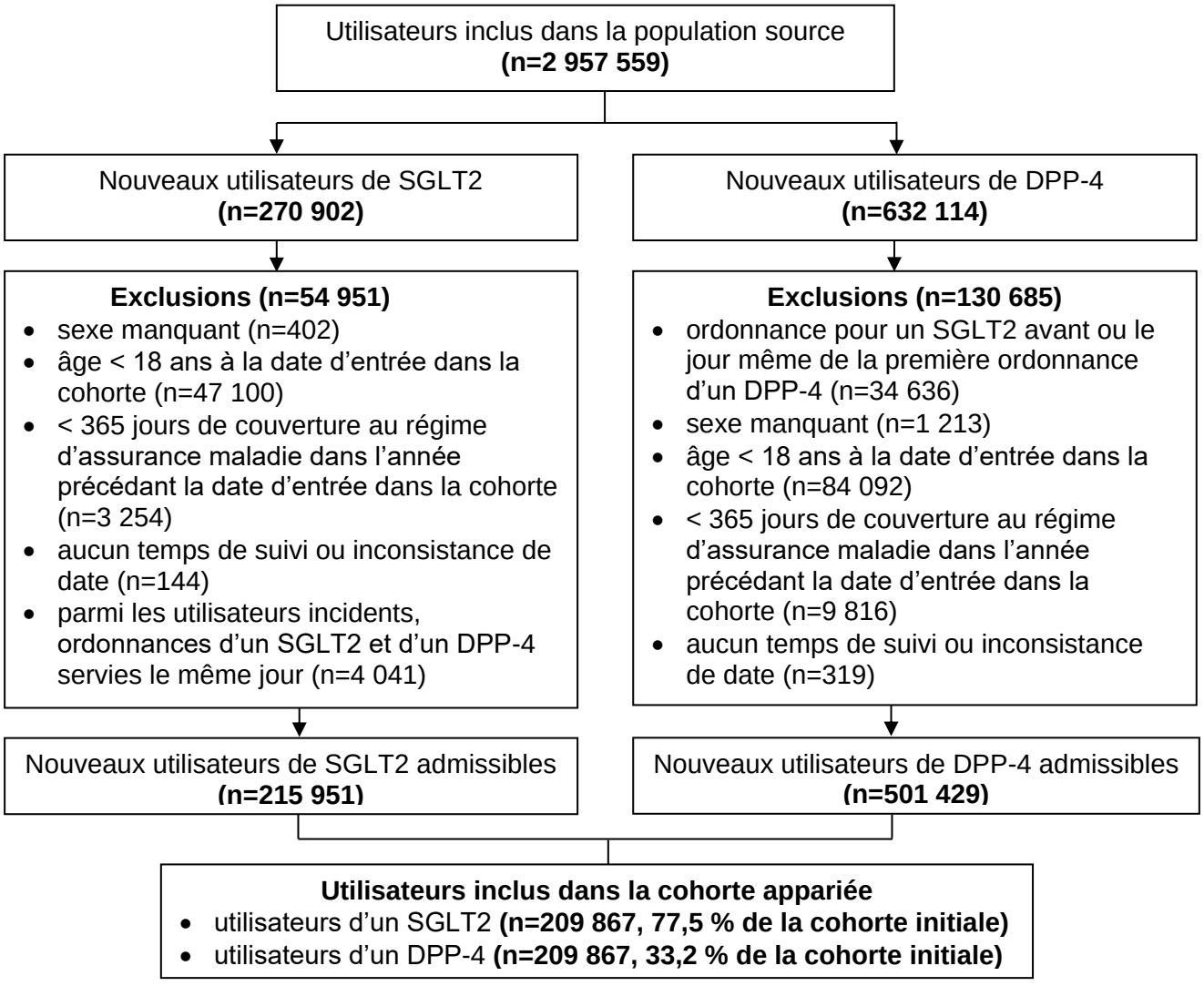
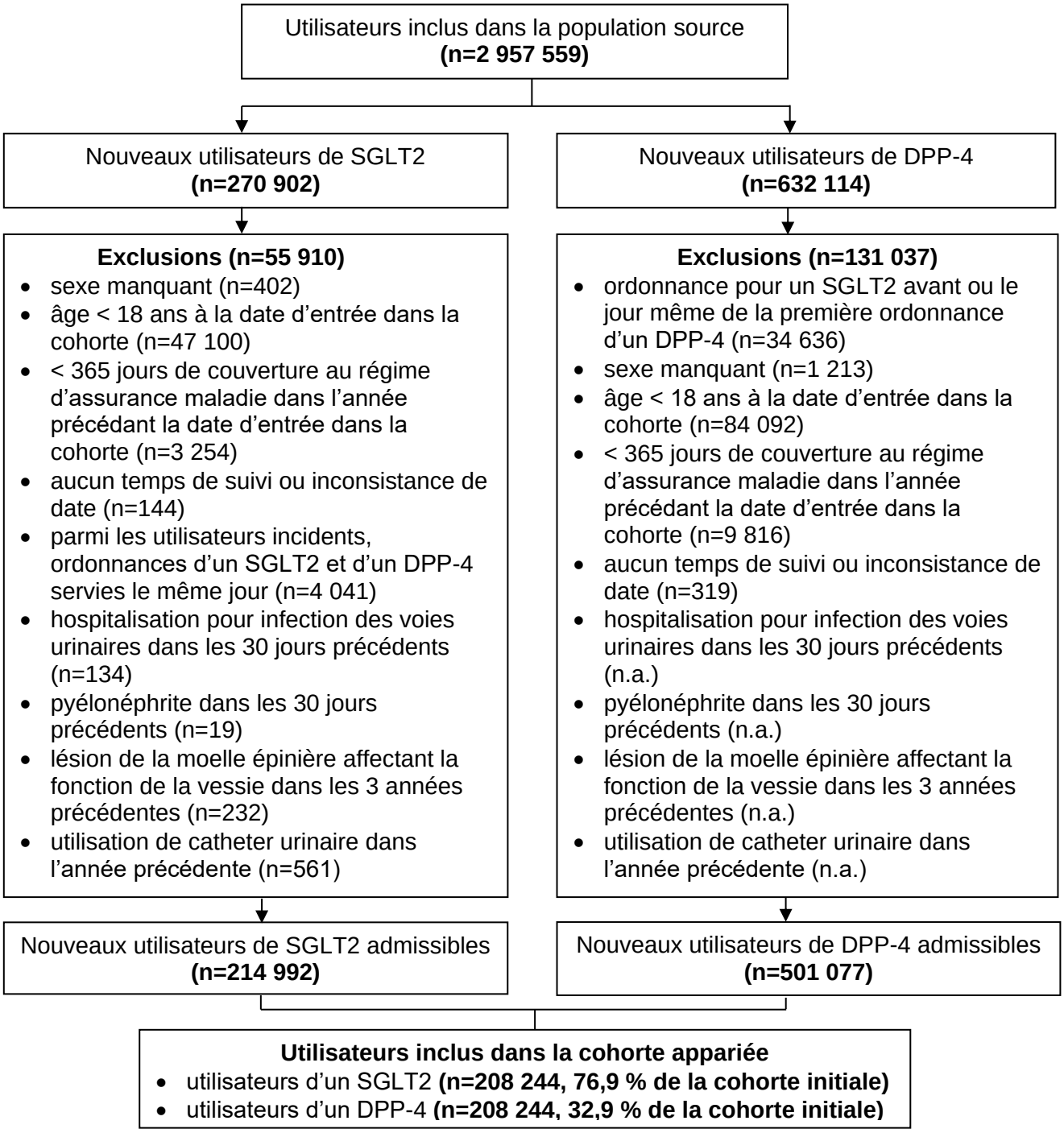
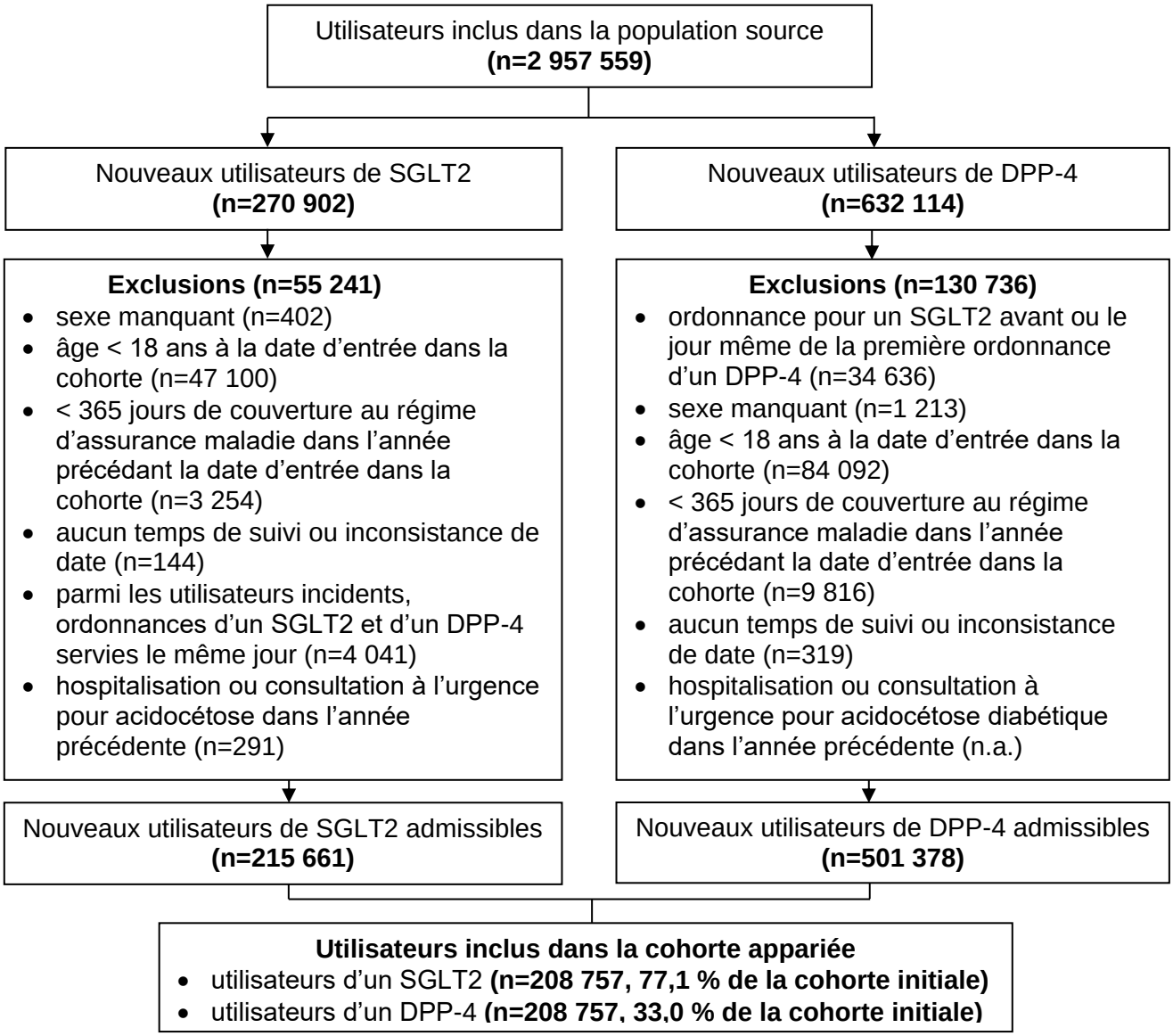


Figure C2 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'urosepsie



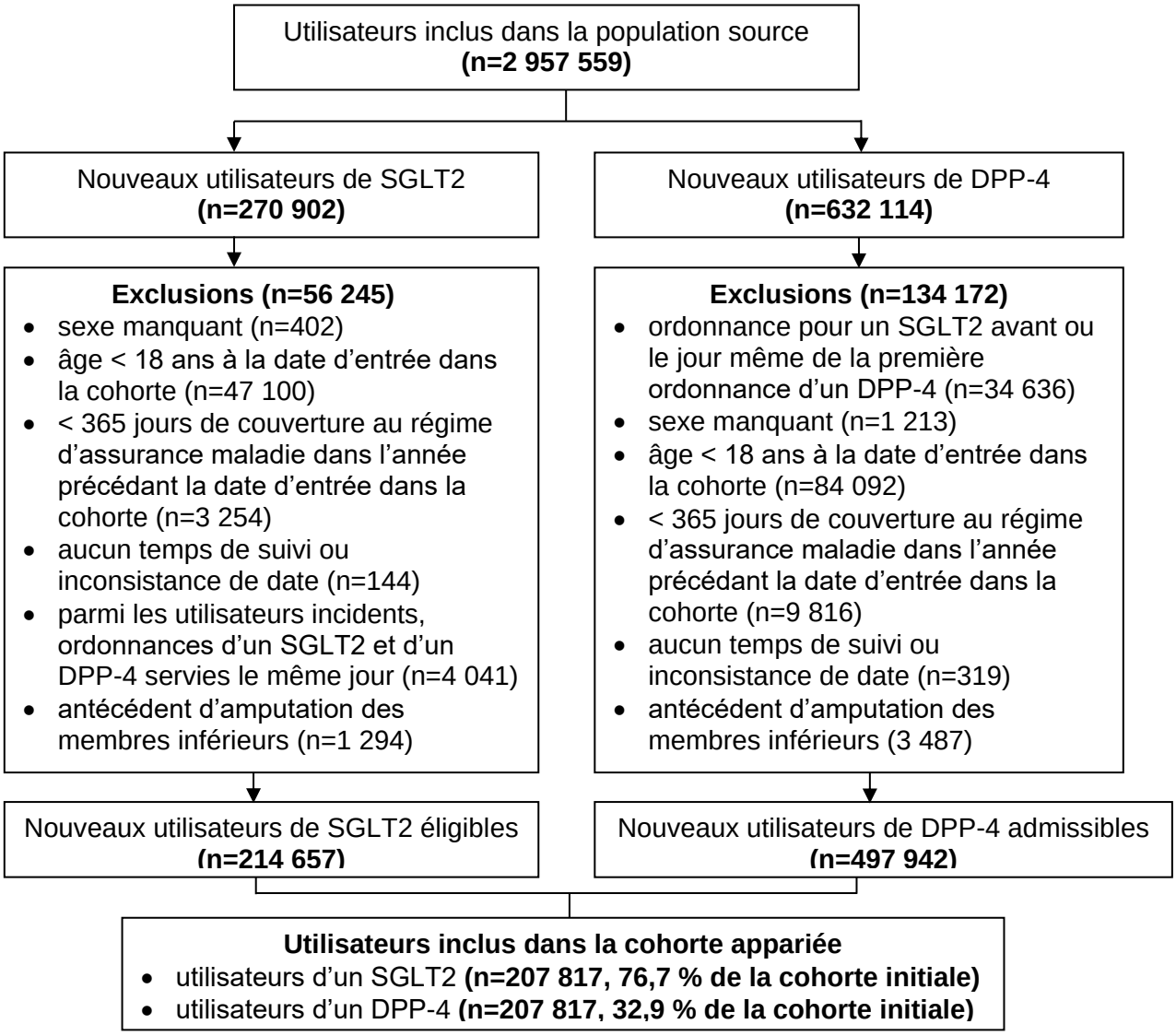
n.a. : Valeur non applicable
Note : Les quatre dernières exclusions de la cohorte DPP-4 ont été appliquées aux ordonnances de DPP-4 (et non aux utilisateurs) lors de la détermination de l'admissibilité à l'ensemble d'exposition; le nombre de personnes exclues ne figure donc pas dans la liste ci-dessus.

Figure C3 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'acidocétose diabétique



n.a. : Valeur non applicable
Note : La dernière exclusion de la cohorte DPP-4 a été appliquée aux ordonnances de DPP-4 (et non aux utilisateurs) lors de la détermination de l'admissibilité à l'ensemble d'exposition; le nombre de personnes exclues ne figure donc pas dans la liste ci-dessus.

Figure C4 Sélection de la population à l'étude pour la création de la cohorte d'utilisateurs appariés pour l'évaluation du risque d'amputation des membres inférieurs



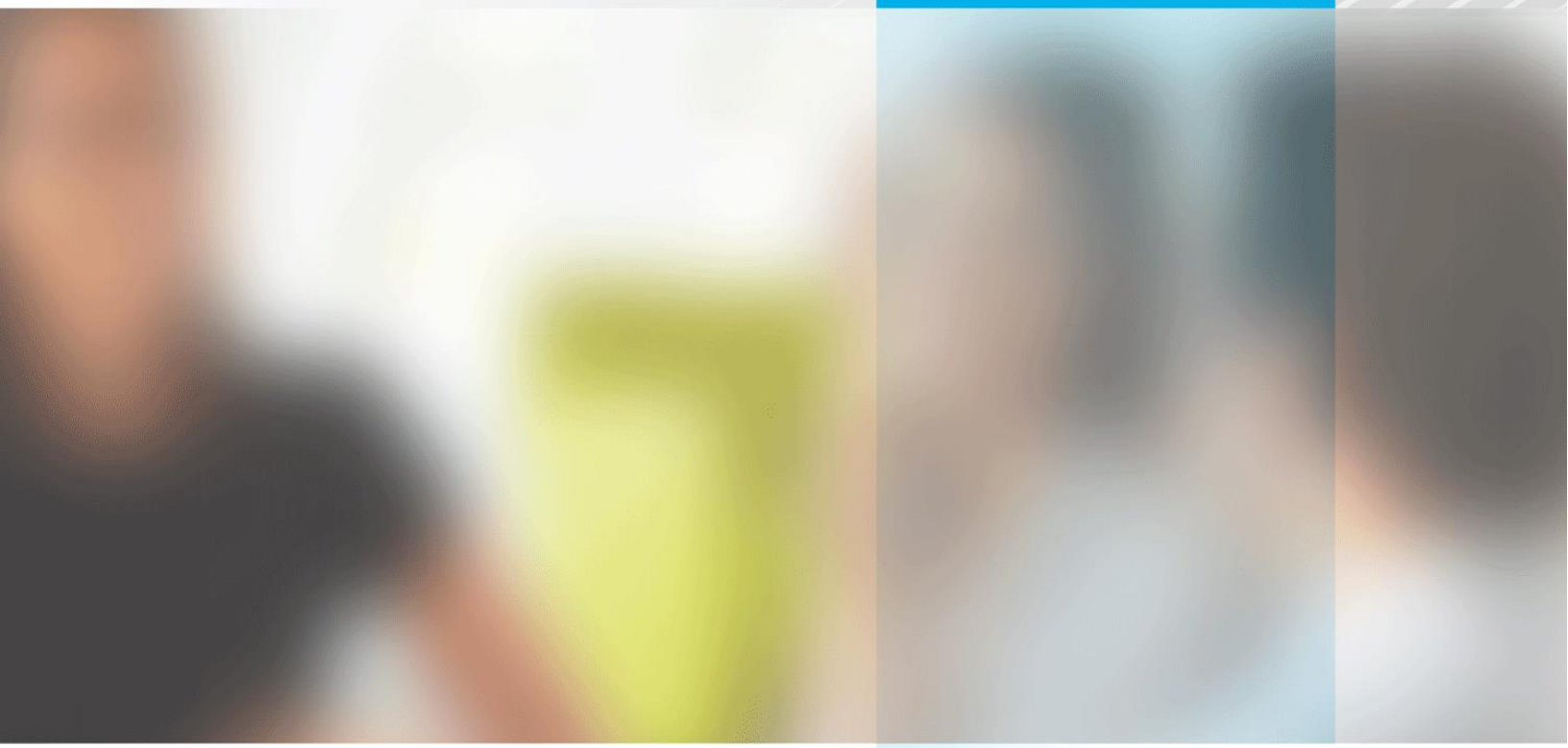
ANNEXE D

Liste des régions exclues des méta-analyses selon le critère évalué

		Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Québec	Nouvelle-Écosse	Royaume-Uni
Urosepsie									
Analyse principale					✓			✓	✓
Âge	≥70 ans		✓	✓	✓			✓	✓
	<70 ans				✓			✓	✓
Sexe	Femmes		✓		✓			✓	✓
	Hommes		✓	✓	✓			✓	✓
Antécédent d'usage d'insuline	Oui				✓			✓	✓
	Non		✓	✓	✓			✓	✓
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine				✓			✓	✓
	Dapagliflozine		✓	✓	✓			✓	✓
	Empagliflozine	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Définition plus large de l'urosepsie								✓	
Variation de la période de grâce	0 jour		✓	✓	✓		✓	✓	✓
	60 jours				✓			✓	✓
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident		✓		✓			✓	✓
	Utilisateur prévalent		✓	✓	✓			✓	✓
Acidocétose diabétique									
Analyse principale								✓	✓
Âge	≥70 ans	✓	✓	✓	✓			✓	✓
	<70 ans							✓	✓
Sexe	Femmes				✓			✓	✓
	Hommes		✓	✓	✓			✓	✓
Antécédent d'usage d'insuline	Oui				✓			✓	✓
	Non		✓	✓	✓			✓	✓

		Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Québec	Nouvelle-Écosse	Royaume-Uni
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine			✓	✓			✓	✓
	Dapagliflozine	✓			✓	✓		✓	✓
	Empagliflozine	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Variation de la période de grâce	0 jour		✓		✓			✓	✓
	60 jours							✓	
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident				✓			✓	✓
	Utilisateur prévalent	✓	✓	✓	✓			✓	✓
<u>Amputation des membres inférieurs</u>									
Analyse principale								✓	
Âge	≥70 ans		✓	✓	✓			✓	✓
	<70 ans							✓	✓
Sexe	Femmes		✓	✓	✓			✓	✓
	Hommes							✓	✓
Antécédent d'usage d'insuline	Oui							✓	✓
	Non		✓	✓				✓	✓
Molécule de SGLT2 utilisée	Canagliflozine				✓			✓	✓
	Dapagliflozine		✓	✓				✓	✓
	Empagliflozine		✓	✓	✓			✓	✓
Analyse en intention de traiter								✓	
Variation de la période de grâce	0 jour		✓	✓				✓	✓
	60 jours							✓	
	365 jours							✓	
Statut du nouvel utilisateur	Utilisateur incident							✓	✓
	Utilisateur prévalent		✓	✓	✓			✓	✓

Note : Les méta-analyses ont été limitées aux régions présentant au moins 5 événements dans chaque groupe d'exposition.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec