

**Université de Montréal**

**Évaluation de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques, et de l'effet de la non-adhésion à la metformine sur la mortalité de toutes causes, sur l'utilisation et les couts directs des soins de santé**

par Patrice Simard

Faculté de pharmacie

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en sciences pharmaceutiques option Médicaments et santé des populations

Janvier 2018

© Patrice Simard, 2018

## Résumé

**Introduction:** L'optimisation du traitement pharmacologique du diabète de type 2 est essentielle, puisque la prévalence du diabète est croissante, et les complications associées sont sérieuses pour les patients et le système de santé. Dans cette perspective, trois études ont été réalisées afin 1) d'estimer les taux de persistance, la réinitiation après la cessation et les niveaux d'adhésion aux antidiabétiques, et d'évaluer les prédicteurs respectifs; 2) d'évaluer l'association entre les niveaux d'adhésion à la metformine et la mortalité de toutes causes sur un suivi maximal de 10 ans parmi de nouveaux utilisateurs de metformine; et 3) décrire l'utilisation des soins de santé et les coûts directs pendant les trois premières années suivant l'initiation de la metformine et explorer leur différence selon les niveaux d'adhésion.

**Méthodologie:** Une cohorte de patients âgés entre 45 et 85 ans ayant débuté un antidiabétique entre 2000 et 2009 a été extraite des banques de données médico-administratives du régime public d'assurance médicaments du Québec. Les taux de persistance, le taux de réinitiation après la cessation, et les niveaux d'adhésion ont été évalués pour tous les antidiabétiques sur deux années. Ensuite, une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte a été menée chez les nouveaux utilisateurs de metformine afin de comparer la survenue de mortalité entre les adhérents et les non-adhérents. Puis, l'utilisation des soins de santé et les coûts médicaux directs ont été évalués sur trois ans pour les hospitalisations, les visites à l'urgence et les visites médicales en clinique externe chez les nouveaux utilisateurs de metformine. Dans les trois études, l'adhésion était évaluée à l'aide du ratio de possession de médicament (RPM) pour la période de suivi. Les patients ayant un  $RPM \geq 80\%$  étaient considérés adhérents.

**Résultats:** Une année après le début du traitement, 51 % des patients étaient persistants et 67 % étaient adhérents. Parmi les patients considérés non persistants, 81 % avaient réinitié un antidiabétique dans les 12 mois suivant la cessation. D'autre part, la persistance et l'adhésion variaient selon l'antidiabétique, le statut socioéconomique, les comorbidités et les médicaments concomitants. Par ailleurs, l'adhésion à long terme à la metformine était associée à un risque de mortalité plus faible chez les 82 720 nouveaux utilisateurs de metformine. Spécifiquement, les *Rate Ratios* étaient de 0,84 [intervalle de confiance à 95 %: 0,71-0,98] et 0,69 [0,57-0,85] après 4 à 6 et  $\geq 6$  années d'adhésion à la metformine, respectivement. Ces bénéfices étaient plus importants chez les patients ne recevant pas d'antihypertenseurs, de médicaments cardiovasculaires, ou de statines. Enfin, l'utilisation des soins de santé et les coûts associés étaient élevés chez les nouveaux utilisateurs de metformine, et nos analyses exploratoires suggéraient que ceux-ci étaient moindres chez les patients adhérents à long terme.

**Conclusion:** L'analyse de l'utilisation des antidiabétiques en situation réelle suggère une adhésion sous-optimale chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques. Par ailleurs, l'adhésion à la metformine à long terme est associée à une meilleure survie. Nos résultats soulignent l'importance de réaliser des recherches

visant à améliorer l'adhésion aux antidiabétiques à long terme.

**Mots clés:** antidiabétique, hypoglycémiant, metformine, adhésion, observance, persistance, mortalité de toutes causes, couts, utilisation des soins de santé.

## Abstract

**Introduction:** Optimal drug therapy in type 2 diabetes is critical, given the rising prevalence of diabetes, the impact of diabetes complications on the individual patient and its considerable public health burden. In this regard, three studies were designed 1) to estimate persistence rate, re-initiation rate after discontinuation, and adherence level among incident users of antidiabetics, and to investigate predictors of non-persistence and non-adherence; 2) to investigate the relationship between adherence level to metformin therapy and all-cause mortality over 10 years in incident metformin users; and 3) to describe healthcare utilization and direct costs over the 3 years following initiation of metformin therapy, and explore whether they differ according to the level of adherence to metformin therapy.

**Materials and Methods:** A cohort of patients aged 45–85 years who initiated an antidiabetic in 2000–2009, was extracted from the Quebec healthcare insurance databases. Persistence rate, re-initiation after discontinuation, and adherence level were assessed for all antidiabetic classes over 2 years. Then, a nested case-control study was conducted among patients initiating metformin therapy to investigate the relationship between adherence level and all-cause mortality. At last, healthcare utilization and direct costs were assessed over 3 years for all-cause hospitalizations, emergency department (ED) visits, and outpatient visits among patients initiating metformin therapy. For all three studies, adherence was assessed using the ‘medication possession ratio’ (MPR) over the follow-up duration. Patients with  $MPR \geq 80\%$  were deemed ‘adherent.’

**Results:** Inadequate use of antidiabetics in real-life settings is frequent among 160,231 incident metformin users. One year after antidiabetic initiation, persistence rate was 51% and adherence level 67%. Among those deemed non-persistent, 81% re-initiated antidiabetic therapy within 12 months of discontinuation. Moreover, the likelihood for non-persistence and non-adherence fluctuates according to antidiabetic class, economic status, comorbidities and comedications. Besides, investigating effectiveness in real-life of metformin therapy revealed decreased mortality risks after long-term adherence to metformin among 82,720 incident metformin users. Specifically, Rate Ratios were 0.84 [95% confidence intervals: 0.71–0.98] and 0.69 [0.57–0.85] after 4 to 6 and  $\geq 6$  years of being adherent to metformin, respectively. Survival benefits were observed across all subgroups, and most particularly in patients using neither antihypertensive/cardiovascular drugs nor statins. Lastly, healthcare utilization and direct costs over the first years following initiation of metformin were substantial, and exploratory analyses suggested that individuals who were adherent had lower healthcare utilization and costs.

**Conclusions:** Using a large population-based cohort, estimating medication usage in a real-life context highlights that inadequate treatment adherence is common among new antidiabetic users. Besides, long-term adherence to metformin ( $\geq 4$  years) is associated with better survival in incident metformin users.

Our findings emphasize the importance of conducting research aiming to improve long-term adherence to antidiabetics.

**Keywords:** antidiabetic, hypoglycemic agents, metformin, adherence, compliance, persistence, all-cause mortality, cost, healthcare utilization.

## Table des matières

Liste des tableaux .....	vii
Liste des figures .....	x
Liste des sigles et des abréviations.....	xii
Chapitre 1: Recension des écrits .....	1
1. Diabète: définition, physiopathologie et diagnostic.....	1
1.1 Définition .....	1
1.2 Prévalence et incidence du diabète .....	1
1.3 Métabolisme du glucose .....	1
1.4 Physiopathologie.....	3
1.5 Diagnostic .....	5
1.6 Facteurs de risque et dépistage .....	6
2. Conséquences associées au diabète.....	9
2.1 Conséquences cliniques .....	9
2.2 Conséquences du diabète sur l'utilisation des soins de santé et sur les couts associés .....	12
3. Le traitement du diabète et lignes directrices.....	13
4. Impact des thérapies antidiabétiques.....	17
4.1 Complications microvasculaires .....	24
4.2 Complications cardiovasculaires .....	27
4.3 Mortalité cardiovasculaire et mortalité de toutes causes .....	31
5. Impact des stratégies multifactorielles sur les complications associées au diabète .....	38
5.1 Contrôle de la pression artérielle et de la dyslipidémie .....	38
5.2 Interventions multifactorielles .....	39
6. Adhésion et persistance.....	48
6.1 L'adhésion aux antidiabétiques dans les essais cliniques.....	53
6.2 L'adhésion aux antidiabétiques dans les études observationnelles .....	54
6.3 La persistance .....	57
6.4 Reprise de l'antidiabétique après la cessation .....	59
6.5 Déterminants de l'adhésion et de la persistance.....	59
7. Effet de l'adhésion et de la persistance sur les résultats cliniques.....	68
7.1 Adhésion et contrôle glycémique .....	68
7.2 Adhésion et complications microvasculaires et cardiovasculaires .....	69
7.3 Adhésion et mortalité.....	73

8. Adhésion et utilisation des soins de santé et couts.....	78
8.1 Adhésion et utilisation des soins de santé.....	78
8.2 Adhésion et couts.....	80
9. L'effet de l'utilisateur en bonne santé ou du patient adhérent.....	87
Chapitre 2: Objectifs du programme de recherche.....	88
Chapitre 3: Méthodologie.....	90
Objectif 1: Décrire l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques en situation réelle dans la population.....	91
Objectif 2: Évaluer l'effet de la metformine sur la mortalité en situation réelle.....	95
Objectif 3: Décrire l'effet de la metformine sur l'utilisation des soins de santé et les couts en santé...	100
Chapitre 4: Résultats.....	103
Persistence and adherence to oral antidiabetics: A population-based cohort study.....	104
Association between metformin adherence and all-cause mortality among new users of metformin: a nested case-control study.....	133
Healthcare utilization and costs following initiation of metformin therapy: a descriptive cohort study	167
Chapitre 5: Discussion et perspectives.....	188
Discussion spécifique à chaque objectif de recherche.....	188
Banque de données médico-administratives.....	192
Population à l'étude.....	193
Groupe témoin.....	194
Mesure de l'adhésion.....	195
Mesure de la persistance.....	196
Mesure des événements.....	196
Mesure des prédicteurs pour l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques, et facteurs de confusion potentiels.....	197
Autres biais.....	199
Validité externe.....	200
Forces et faiblesses.....	200
Conclusion et perspective.....	202
Bibliographie.....	205

## Liste des tableaux

Tableau I:	Résumé des cibles glycémiques chez les patients diabétiques selon les lignes directrices
Tableau II:	Les propriétés des antidiabétiques
Tableau III:	Résumé des études cliniques qui ont comparé l'effet d'un contrôle glycémique intensif (ou d'un antidiabétique) à un contrôle conventionnel et leurs résultats sur les événements microvasculaires, cardiovasculaires et la survie
Tableau IV:	Résumé des suivis à long terme des études cliniques qui ont comparé l'effet d'un contrôle glycémique intensif à un contrôle conventionnel et les résultats sur les événements microvasculaires, cardiovasculaires et la survie
Tableau V:	Résumé des études observationnelles qui ont comparé l'utilisation d'un antidiabétique à un contrôle glycémique conventionnel (ou un autre antidiabétique) et leurs résultats sur les événements cardiovasculaires
Tableau VI:	Résumé des études observationnelles qui ont comparé l'utilisation d'un contrôle glycémique intensif (ou l'utilisation d'un antidiabétique) à l'utilisation d'un autre antidiabétique et leurs résultats sur la survie
Tableau VII:	Mesures d'observation directes et indirectes de l'adhésion: description sommaire, avantages et inconvénients
Tableau VIII:	Résumé des études observationnelles qui ont évalué l'association de l'adhésion aux antidiabétiques et la survenue de complications cardiovasculaires ou microvasculaires
Tableau IX:	Résumé des études observationnelles qui ont évalué l'association de l'adhésion aux antidiabétiques et la mortalité
Tableau X:	Résumé des études observationnelles qui ont évalué l'association de l'adhésion aux antidiabétiques et les coûts de santé
Tableau XI:	Description des codes de diagnostics, procédures et médicaments pour définir les prédicteurs d'adhésion et de persistance
Tableau XII:	Description des codes de diagnostics, procédures et médicaments pour définir les covariables d'adhésion et de mortalité toute cause

## Objectif 1

Table 1:	Demographic and clinical characteristics of incident users of oral antidiabetics at cohort entry
Table 2:	Re-initiation rate of oral antidiabetic (OAD) therapy within 12 months after treatment discontinuation (n=101,465)
Table 3:	Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral



antidiabetic therapy over the 12 months following treatment initiation (n=159,049)  
Table 4: Odds Ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-adherence to oral antidiabetics (OADs) after 12 months following treatment initiation (n=146,524)

Supplementary Table 1: Diagnostic codes, procedures and drugs used to identify comorbidities and co-mediations

Supplementary Table 2: Adherence level to oral antidiabetic therapy over the year following treatment initiation

Supplementary Table 3: Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral antidiabetics (exclusive use) over the 12 months following treatment initiation

Supplementary Table 4: Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral antidiabetics over the 24 months following treatment initiation

### Objectif 2

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics of cases of all-cause deaths and their age- and sex-matched controls from a cohort of incident users of metformin

Supplementary Table 1: Diagnostic codes, procedures and drugs used to identify comorbidities and comediations

Supplementary Table 2: Demographic and clinical characteristics of incident users of metformin at cohort entry and according to the adherence status during follow-

Supplementary Table 3: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for covariates of the model measuring the association between adherence to metformin and all-cause mortality over time following incident metformin users (n = 4,747 cases and 47,441 controls)

### Objectif 3

Table 1: Average annual healthcare utilization rates per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.

Table 2: Average annual healthcare costs (in 2016 Canadian dollars) per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.

- Supplementary Table 1: Demographic and clinical characteristics of incident metformin users at cohort entry and according to the level of adherence to metformin therapy during follow-up
- Supplementary Table 2: Censoring criteria among metformin incident users during follow-up and according to the level of adherence to metformin therapy
- Supplementary Table 3: Average cumulative healthcare utilization rates per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.
- Supplementary Table 4. Average cumulative healthcare costs (in 2016 Canadian dollars) per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.

## Liste des figures

- Figure 1: Métabolisme du glucose
- Figure 2: Développement du diabète et athérosclérose
- Figure 3: Pourcentage de survenue des événements microvasculaires et infarctus du myocarde selon le niveau d'hémoglobine glyquée
- Figure 4: Estimés ajustés des principales études randomisées sur les événements microvasculaires associées à une maîtrise glycémique intensive ou à un antidiabétique
- Figure 5: Estimés ajustés des principales études randomisées et leur suivi à long terme sur les événements cardiovasculaires associées à une maîtrise glycémique intensive ou à un antidiabétique
- Figure 6: Estimés ajustés des principales études randomisées et leur suivi à long terme sur la mortalité associée à une maîtrise glycémique intensive ou à un antidiabétique
- Figure 7: Cadre conceptuel présentant les déterminants de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques

## Objectif 2

- Figure 1: Study flowchart of sample selection of incident users of metformin covered by the public drug insurance plan from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) of the Province of Quebec, Canada.
- Figure 2: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality risk of patients adherent to metformin therapy in comparison with nonadherence, stratified according to follow-up duration in incident metformin users
- Figure 3: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality risk of patients adherent to metformin therapy in comparison with nonadherence, stratified by age group and according to follow-up duration in incident metformin users.
- Figure 4: Subgroup analyses according to either an antihypertensive/cardiovascular drug use or statin use, or both, or neither of them: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation stratified by follow-up duration for patients who remained exclusively on metformin.
- Supplementary Figure 1: Study flowchart of sample selection of incident users of metformin covered by the public drug insurance plan from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) of the Province of Quebec, Canada.

- Supplementary Figure 2: Adjusted Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation stratified by follow up duration, in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment, without censoring for switch or add-on therapy
- Supplementary Figure 3: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation stratified by follow up duration in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment (considering cases cannot become controls)
- Supplementary Figure 4: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation, in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment, according to MPR thresholds of 60, 70, 80 and 90%.
- Additional Figure 1: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality risk of patients adherent to metformin therapy in comparison with nonadherence, stratified in 3 different intensity levels of adherence (low (MPR < 40%), medium ( $40\% \geq \text{MPR} < 80\%$ ), high ( $\text{MPR} \geq 80\%$ )) and according to follow-up duration in incident metformin users.

## Liste des sigles et des abréviations

ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation</i>
AVC	accident vasculaire cérébral
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DPP-4	inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4
EMPAREG	<i>Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes</i>
GLP-1	agonistes du récepteur du peptide-1 de type glucagon
HbA <sub>1c</sub>	hémoglobine glyquée ou glycosylée
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IM	infarctus du myocarde
LDL	cholestérol à lipoprotéines à basse densité ou <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
LEADER	<i>Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes</i>
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
OAD	<i>Oral antidiabetic</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PJC	proportion de jours couverts
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RPM	ratio de possession de médicaments
RR	<i>Rate Ratio</i>
SGLT-2	inhibiteurs du transporteur du glucose dépendants du sodium-2
TZD	thiazolidinediones
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VADT	<i>Veterans Affairs Diabetes Trial</i>

## **Remerciements**

Cette thèse est l'aboutissement d'un long travail étalé sur un peu plus de huit années d'apprentissage, de réflexion et de collaboration fortuite ou non avec de nombreux collaborateurs.

Je veux d'abord remercier Sylvie, ma directrice de doctorat. Merci pour votre encadrement et votre soutien pendant le doctorat, ainsi que votre rigueur scientifique, votre passion pour la recherche, et votre disponibilité. Vous avez contribué à ma formation par vos précieux conseils et votre expérience dans la réalisation des projets, pendant leur préparation, leur financement et leur diffusion.

Je remercie également mon codirecteur Brian White-Guay. Merci pour vos encouragements, votre rigueur scientifique et le partage de votre expérience clinique dans la réalisation des études.

Je tiens à remercier Nancy Presse, une stagiaire postdoctorale de Dr. Perreault qui est devenue une collaboratrice hors pair. Merci pour tous tes innombrables conseils si précieux depuis 2014. Tu t'es rendue très disponible, tu as partagé ta grande expertise épidémiologique et ton souci du détail, afin de t'assurer que « tout soit raccord », une expression que je n'oublierai pas! Aussi, dans les moments difficiles, tu m'as promulgué des conseils très sages et tu as été une grande source d'encouragement.

Je remercie également Marc Dorais, qui m'accompagne depuis les balbutiements du doctorat. Merci pour tes innombrables conseils dans l'analyse statistique des données, ta grande disponibilité, le partage de ton expertise avec les bases de données administratives, ton optimisme contagieux et tous tes encouragements pendant ces années.

Des remerciements vont aussi aux coauteurs des articles, spécifiquement Dr. Louise Roy et Dr. Agnès Rakel, pour le partage de votre expertise respective et de vos expériences cliniques si précieuses.

Merci aussi à tous les autres précieux collaborateurs que j'ai croisés pendant les années au doctorat pour votre soutien et vos encouragements, notamment Geneviève, Sherif, Caroline, Sonia, Benoit, Alice. Merci aussi à Eliane Favreau pour ton aide avec la recherche de littérature. Merci à Manel Rezgui et Céline Signor pour les conseils dans la rédaction scientifique. Merci à Dr. Jean Péloquin pour votre expertise clinique. Merci à Dr. Cara Tannenbaum pour votre soutien dans la préparation de l'examen de synthèse. Thank you also to Valerie Coffey for your support in writing and editing the English articles.

Je remercie également les membres de mon jury de thèse pour leur travail de révision.

Je souhaite également remercier le Fonds de recherche du Québec en santé pour leur soutien financier.

Je remercie également mes employés à la pharmacie, dont Amina Derridj, Mai Anh Nguyen, Françoise Sirois, Manon Prudhomme, Olivier Daigneault, Maria Tasheva, Phan Luu, Samir Djaoued, Shamila Kuldip et Karine Valois et mon gérant de district chez Pharmaprix, M. Serge Berthiaume pour leur

soutien et pour s'être investis entièrement dans leur travail et avoir fait « des pas de plus » alors que j'étais moins présent à la pharmacie.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à mes parents qui ont toujours valorisé l'importance d'étudier. Vous m'avez toujours encouragé dans mes projets, même lorsqu'ils apparaissent impossibles à surmonter. Votre soutien et votre foi ont été particulièrement importants dans celui-ci.

Un merci très spécial à mon épouse Anh et à mes enfants Amélie, Julianne et Nicolas. Anh, pendant toutes ces années et plus, tu es demeurée à mes côtés même quand le défi était colossal et que cela nécessitait par moment que ta charge parentale soit doublée. M'accompagner dans ce projet a été particulièrement exigeant et les mots ne sont certainement pas suffisants pour exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude pour ton soutien, tes encouragements et ton aide pendant ces années. Merci Amélie, Julianne et Nicolas pour vos encouragements et tous les bons moments partagés de la vie qui me sont très chers. Souvenez-vous qu'il ne faut jamais baisser les bras face aux nombreux défis que vous rencontrerez!

### **1. Diabète: définition, physiopathologie et diagnostic**

#### ***1.1 Définition***

Le diabète est une affection chronique reconnue depuis plusieurs centaines d'années. Initialement, le diagnostic était basé sur la saveur sucrée de l'urine<sup>1</sup>. Ce n'est qu'au début des années 1900 que les mécanismes physiopathologiques ont été attribués à un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas. Les nombreuses recherches subséquentes ont également associé le diabète à une résistance des cellules périphériques à l'action de l'insuline. Dans ces deux cas, la manifestation physiologique principale est la présence d'une concentration élevée de glucose sanguin<sup>2,3</sup>.

#### ***1.2 Prévalence et incidence du diabète***

Le diabète constitue un enjeu majeur actuel et futur de santé publique. Chaque année, plus de 60 000 nouveaux cas de diabète sont diagnostiqués au Canada<sup>4</sup>. La prévalence du diabète dans la population générale croît rapidement. Au Canada, le diabète était diagnostiqué chez 4,9 % des Canadiens en 2005<sup>5</sup> et chez 6,7 % de la population en 2014<sup>5</sup>. Cependant, environ 2,8 % des adultes sont atteints de diabète à leur insu<sup>3</sup>, ce qui suggère une prévalence réelle à 9,5 % en 2014<sup>6</sup>. Cette augmentation est attribuable au vieillissement de la population ainsi qu'à la forte prévalence de facteurs de risque dans la population générale, notamment l'obésité, la nutrition hypercalorique et la sédentarité. Cette prévalence est similaire à celles rapportées dans d'autres pays industrialisés, bien que le Canada affiche l'un des taux les plus élevés parmi les pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économique<sup>7</sup>. La prévalence du diabète est plus élevée chez les personnes âgées de plus de 65 ans, atteignant 18,2 % de celles-ci<sup>4,5,8</sup>. Elle l'est aussi davantage chez les hommes (7,5 %) par rapport aux femmes (5,8 %)<sup>5</sup>.

#### ***1.3 Métabolisme du glucose***

L'homéostasie du glucose plasmatique est le résultat d'interactions complexes entre les organes régulateurs (foie, pancréas, cerveau), le captage du glucose et son utilisation<sup>8,9</sup>. La figure 1 présente ces différentes interactions. Plusieurs voies de communication sont impliquées, notamment la signalisation neurale, les signaux métaboliques et les hormones. Deux hormones principales étroitement liées permettent de maintenir des niveaux de glucose normaux: le glucagon et l'insuline. À l'état de jeûne, les cellules pancréatiques  $\alpha$  sécrètent le glucagon afin d'augmenter la production de glucose, par la gluconéogenèse hépatique et la glycogénolyse. Parallèlement, les cellules pancréatiques  $\beta$  sécrètent de



faibles quantités d'insuline. Cela entraîne une diminution de la production de glycogène par les tissus sensibles à l'insuline (muscles squelettiques et tissus adipeux), stimule l'utilisation des réserves d'acides gras et augmente la captation hépatique des acides aminés pour les utiliser dans la néoglucogenèse. À la suite de l'ingestion d'un repas, l'augmentation du glucose plasmatique provoque une plus grande sécrétion d'insuline et une diminution du glucagon, ce qui amène à une inversion de ces processus.

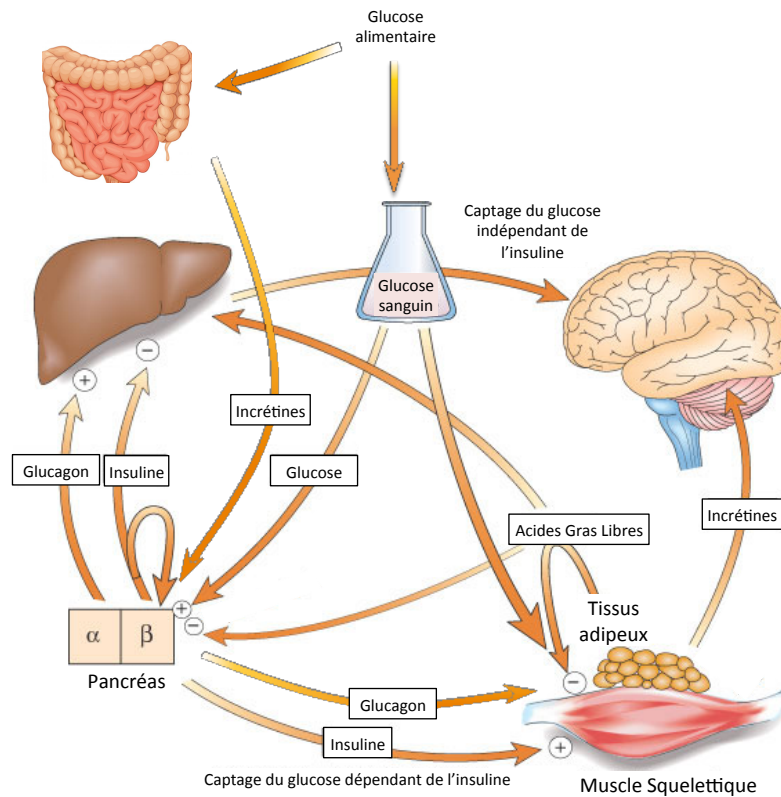


Figure 1: Métabolisme du glucose<sup>8,9</sup>

Le glucose est le signal métabolique clé dans la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques β, mais les acides aminés, les cétones, divers nutriments, les peptides gastro-intestinaux et des neurotransmetteurs influencent aussi la sécrétion de l'insuline. La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose débute par le transport de ce dernier dans les cellules β via des transporteurs facilitateurs *glucose transporters-1*. Le métabolisme ultérieur du glucose par les cellules β affecte l'activité d'un canal ionique amenant à la sécrétion d'insuline. D'autre part, l'ingestion de glucides active des hormones intestinales, les incrétines, qui sont relâchées par des cellules neuroendocrines du

tractus gastro-intestinal. Celles-ci amènent une plus grande sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques  $\beta$  et une suppression de la sécrétion de glucagon<sup>8</sup>.

L'insuline de la circulation systémique se lie à ses récepteurs dans les sites de liaison des cellules adipeuses, du foie et des muscles squelettiques. Cette liaison stimule une cascade complexe de phosphorylation et déphosphorylation, entraînant une translocation de transporteurs facilitateurs de glucose à la surface cellulaire, un événement qui est crucial pour le captage du glucose. L'activation d'autres récepteurs à l'insuline signale d'autres voies pour stimuler l'emmagasinage des glucides et des lipides et favorise la synthèse des protéines.

#### ***1.4 Physiopathologie***

Il existe deux types principaux de diabète, le diabète de type 1 et le diabète de type 2, et la distinction entre les deux types au moment du diagnostic peut être difficile. Le diabète de type 1 est associé à une déficience absolue en insuline et apparaît principalement chez les patients de moins de 30 ans<sup>2,8</sup>. Il représente de 5 à 10% de tous les cas de diabète. Les causes exactes de ce diabète ne sont pas connues, mais des prédispositions génétiques contribuent à sa survenue. Il est caractérisé par une destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par un processus auto-immun<sup>2,8,10</sup>. Celui-ci est provoqué par des *stimuli* infectieux ou environnementaux incluant notamment des virus (rubella, enterovirus) et des protéines bovines du lait<sup>3</sup>. La destruction des cellules  $\beta$  est causée par les macrophages, les lymphocytes T, les anticorps des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, et les anticorps de l'insuline<sup>2,8</sup>. Le nombre de cellules  $\beta$  commence alors à diminuer, et la sécrétion d'insuline est réduite progressivement. Les caractéristiques de ce diabète n'apparaissent pas avant que la grande majorité (70-80 %) des cellules  $\beta$  soit détruite. À ce point, la fonction résiduelle des cellules  $\beta$  existe, mais elle n'est plus suffisante pour maintenir la tolérance au glucose.

Le diabète de type 2 est plutôt caractérisé par de multiples anomalies. Celles-ci incluent une sécrétion altérée de l'insuline, une résistance à l'insuline dans les tissus sensibles à son action (muscle, foie et tissus adipeux), une gluconéogenèse hépatique excessive et un métabolisme anormal des lipides. Ces anomalies peuvent aussi être accompagnées d'une sécrétion excessive de glucagon et d'une déficience des incrétines. Le diabète de type 2 apparaît généralement chez les personnes plus âgées, même s'il est de plus en plus fréquent chez les enfants et jeunes adultes. Il représente de 90 à 95 % de tous les cas de diabète<sup>10</sup>. Dans les débuts de la maladie, les niveaux plasmatiques du glucose sont maintenus près de la normale, puisque les cellules  $\beta$  compensent en augmentant la sécrétion

d'insuline<sup>2,8</sup>. Puis, progressivement, la résistance à l'insuline et les concentrations plasmatiques d'insuline s'intensifient, jusqu'au point où les cellules  $\beta$  deviennent défaillantes et ne peuvent plus maintenir l'état d'hyperinsulinémie. L'intolérance au glucose, caractérisée par des élévations postprandiales de la glycémie, se développe. Ensuite, avec le déclin de la sécrétion de l'insuline et une poursuite de la gluconéogenèse hépatique, il s'en suit une augmentation de la glycémie à jeun. Ce processus peut parfois prendre quelques années avant que l'hyperglycémie ne devienne suffisamment sévère pour qu'apparaissent les symptômes classiques du diabète<sup>10</sup>.

La physiopathologie de l'hyperglycémie chronique et de la résistance à l'insuline sur le développement des complications à long terme demeurent méconnues<sup>3,11,12</sup>. Les mécanismes les plus probants impliquent des changements au niveau intracellulaire associés à une glycémie plasmatique élevée. Ces changements amènent à la surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène, et à l'accumulation importante de radicaux libres et de produits finaux de glycation avancée. Cette accumulation résulte alors en une dysfonction endothéliale et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, ce qui contribue à accélérer l'athérosclérose<sup>11</sup>. Par ailleurs, des changements métaboliques sont aussi impliqués. Ceux-ci incluent l'inhibition de l'oxyde nitrique, responsable d'une réponse vasodilatatrice déficiente, et la surproduction de facteurs de croissance endothéliale, ce qui amène à une angiogenèse proliférative et des changements dans la perméabilité endothéliale. Aussi, ils incluent une oxydation accrue des acides gras libres, ce qui diminue l'utilisation musculaire de glucose et accroît la gluconéogenèse hépatique. D'autres mécanismes complémentaires contribuent à l'athérosclérose, notamment une diminution de la réparation vasculaire<sup>11</sup>, une dérégulation hémodynamique (système rénine angiotensine), une activité fibrinolytique altérée, une agrégation plaquettaire avancée<sup>3</sup>, et des changements cellulaires dans le glomérule<sup>12</sup>. L'hyperinsulinémie nécessaire pour compenser la résistance à l'insuline peut activer une voie alternative via le MAP kinase, potentiellement impliquée dans l'athérosclérose<sup>13</sup>. La figure 2 présente les différentes étapes du développement du diabète et les liens avec l'athérosclérose.

D'autres types plus rares de diabète ont été associés à la grossesse (diabète gestationnel: dû au stress de la grossesse et aux changements hormonaux)<sup>2,3</sup>, à des infections, à des médicaments (glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques, antipsychotiques atypiques), ou à des atteintes endocriniennes<sup>2,10</sup>.

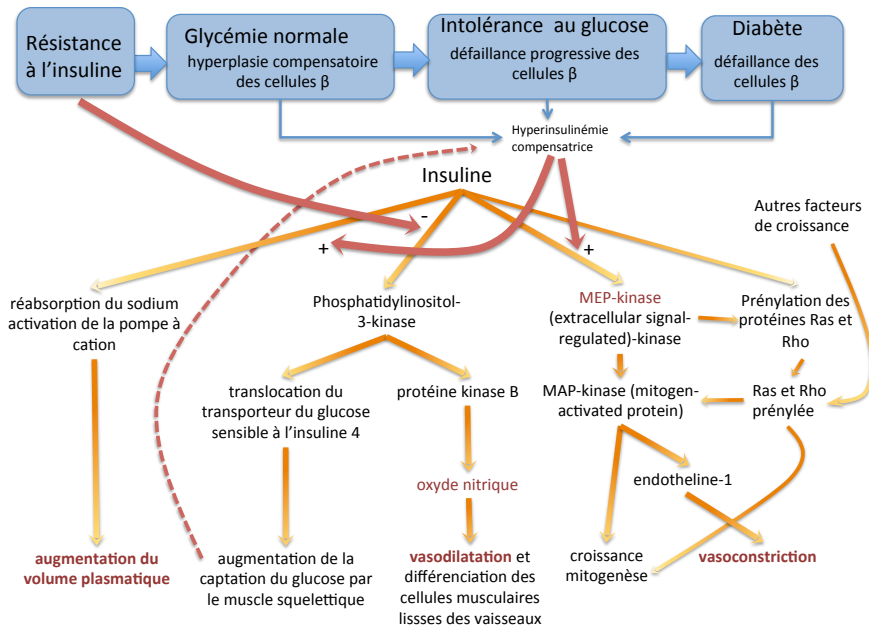


Figure 2: Développement du diabète et athérosclérose<sup>12,13</sup>

### 1.5 Diagnostic

Les symptômes les plus fréquents du diabète incluent la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, la perte de poids, l'altération de la vision, la fatigue, les infections superficielles fréquentes (vaginite, infections cutanées d'origine fongique) et la guérison lente des lésions cutanées après un trauma mineur<sup>3,14</sup>. Ces symptômes sont principalement attribuables à l'hyperglycémie (diurèse osmotique, polyphagie), à la perte urinaire de glucose et de calories (polydipsie, perte de poids), à la dégradation des protéines et à la diminution de la synthèse des protéines (perte musculaire). En outre, ces symptômes peuvent apparaître subitement et sont généralement associés à une glycémie égale ou supérieure à 10,0 mmol/L. Ils sont fréquents chez les diabétiques de type 1, alors que les patients atteints de diabète de type 2 sont souvent asymptomatiques.

Selon les lignes directrices nord-américaines et européennes, un diagnostic de diabète peut être posé en fonction d'un des quatre critères suivants: 1) une glycémie à jeun d'au moins 7,0 mmol/L, 2) une glycémie deux heures après l'ingestion de 75 grammes de glucose d'au moins 11,1 mmol/L, 3) un taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) d'au moins 6,5 %, ou 4) des symptômes d'hyperglycémie accompagnés d'une prise de glycémie d'au moins 11,1 mmol/L. Ces critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés à la survenue accrue des complications liées au diabète<sup>2,3,10</sup>.

### 1.5.1 Hémoglobine glyquée

En présence de glucose plasmatique, l'hémoglobine va subir une glycosylation, un mécanisme qui implique une liaison covalente irréversible entre l'hémoglobine et le glucose. Il y a ainsi une augmentation de l'HbA<sub>1c</sub> pendant le diabète étant donné l'hyperglycémie persistante et la disponibilité accrue du glucose pour la réaction de glycosylation. L'HbA<sub>1c</sub> est la forme la plus abondante d'hémoglobine glyquée et elle représente environ 5,0 % de l'hémoglobine totale. Les niveaux d'HbA<sub>1c</sub> sont proportionnels aux niveaux de glucose sanguin au cours des 8 à 12 semaines précédentes, cette période étant principalement déterminée par la durée de vie des érythrocytes. L'HbA<sub>1c</sub> a une variabilité biologique moindre que le glucose et n'est pas affectée par d'autres facteurs comme le stress ou l'exercice. L'adoption de l'HbA<sub>1c</sub> à large échelle comme paramètre de référence pour déterminer la concentration de glucose sanguin et comme biomarqueur intermédiaire clé pour les études cliniques a fait suite aux études *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) et *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Ces études ont démontré un lien entre le contrôle glycémique, évalué par l'HbA<sub>1c</sub>, et les complications associées au diabète. La valeur normale d'HbA<sub>1c</sub> se situe entre 4,0 et 6,0 %<sup>15</sup>.

### 1.6 Facteurs de risque et dépistage

La présentation asymptomatique du diabète, particulièrement celui de type 2, et l'augmentation de sa prévalence soutiennent l'importance d'identifier les patients à un stade précoce. À cette fin, une multitude de facteurs de risque sont liés à la survenue du diabète. Les associations de diabète américaines et canadiennes ont élaboré des questionnaires afin d'évaluer le risque individuel de développer le diabète dans les prochaines 10 années. Ils sont reconnus sous les appellations respectives « American Diabetes Association risk test<sup>16</sup> » et « CANrisk<sup>17</sup> ». Ces questionnaires prennent en compte les facteurs de risque principaux de développer le diabète. Ces facteurs de risque sont présentés ci-contre.

#### 1.6.1 Âge

L'incidence du diabète de type 2 augmente avec l'âge, et le diagnostic survient davantage chez les personnes au-dessus de 40 ans. D'ailleurs, c'est à cet âge que l'incidence du diabète devient supérieure à 5 nouveaux diagnostics par 1000 individus, pour atteindre 20 par 1 000 chez les septuagénaires canadiens<sup>3,5,10</sup>.

### 1.6.2 Embonpoint, nutrition malsaine et sédentarité

L'embonpoint, la nutrition malsaine et la sédentarité constituent des facteurs de risque interdépendants du diabète<sup>3</sup>. Le mécanisme principal responsable de leur association avec le diabète implique une résistance accrue à l'insuline<sup>18,19</sup>. De plus, la présence individuelle d'un de ces facteurs de risque peut agir comme intermédiaire pour la présence d'un autre facteur. Par exemple, l'embonpoint et l'obésité peuvent résulter d'une mauvaise alimentation et d'un faible niveau d'activité physique. Plusieurs études épidémiologiques ont évalué l'association de chacun de ces facteurs de risque avec l'incidence du diabète, tout en contrôlant l'effet des autres facteurs.

Selon cette perspective, une mauvaise alimentation basée sur des apports élevés en gras saturés/mono-insaturés a été associée à des risques plus élevés de syndrome métabolique (*Odds Ratio*(OR)[intervalle de confiance à 95 % (IC95 %)] : 1,3[1,1-1,5])<sup>20</sup>. Similairement, la consommation régulière de boissons sucrées a été associée à des risques plus élevés de diabète (*Rate Ratio*(RR)[IC95 %] : 1,1[1,1-1,2])<sup>21,22</sup>. En outre, les personnes sédentaires présentent davantage de risque de développer le diabète<sup>3,10,23</sup>. Une étude a indiqué que le risque de développer un diabète est plus élevé chez les personnes ne faisant pas d'exercice, tant chez les patients maigres (*Hazard Ratio*(HR)[IC95 %]<sub>(actifs vs. sédentaires)</sub> : 1,4-1,6[1,1-2,1]) que chez les patients obèses (HR[IC95 %]<sub>(actifs vs. sédentaires)</sub> : 1,2-1,4[1,0-1,6])<sup>24</sup>. Finalement, les individus obèses apparaissent trois fois plus à risque de développer le diabète comparativement à ceux qui ont un poids normal (RR[IC95 %] : 2,5-5,1[2,3-5,5])<sup>4,25</sup>.

### 1.6.3 Ethnie

La prévalence du diabète chez les personnes d'ascendance autochtone est particulièrement élevée, atteignant jusqu'à 19 % de la population autochtone canadienne, ce qui représente plus de trois fois celle de la population générale<sup>4</sup>. De même, les groupes autochtones de l'Australie et des États-Unis ont une prévalence de diabète beaucoup plus élevée que la population générale<sup>26,27</sup>. Cette association est partiellement due au fait que ces populations sont davantage susceptibles d'avoir de mauvaises habitudes de vie, telles que la sédentarité et la mauvaise alimentation<sup>4</sup>. Les patients d'origine asiatique (OR[IC95%] : 1,6[1,1-1,2])<sup>28</sup>, hispanique (OR≅1,6)<sup>28</sup> et africaine (OR≅1,8)<sup>28</sup> sont également à plus grand risque de développer le diabète, et sont plus susceptibles d'être diagnostiqués à un plus jeune âge que ceux d'autres origines<sup>3,4,10</sup>.

#### *1.6.4 Statut socioéconomique faible*

La prévalence du diabète est plus élevée chez les personnes de faible statut socioéconomique, et ces patients sont davantage à risque de complications. En outre, les personnes ayant un faible statut socioéconomique subissent un stress augmenté, ce qui peut avoir un impact profond sur leur santé mentale et physique. De plus, les individus ayant de faibles revenus sont plus susceptibles d'avoir un accès limité à des ressources en santé, pouvant mener à une éducation nutritive déficiente. Ainsi, la prévalence de maladies chroniques, incluant le diabète, est plus élevée chez ces personnes (RR[IC95 %]<sub>(revenu annuel ≤42 781\$ vs. ≥64 880\$)</sub>: 1,1-1,2[1,1-1,2])<sup>29</sup>. D'autre part, les personnes ayant un faible statut socioéconomique ont aussi un risque accru de morbidité et de mortalité<sup>4</sup>.

#### *1.6.5 Antécédents familiaux*

Les antécédents familiaux de diabète sont associés à un risque plus élevé de développer le diabète de type 1 (OR≅15,0)<sup>30</sup> et de type 2 (OR≅3,4-6,1)<sup>10</sup> et des prédispositions génétiques contribuent à sa survenue. À cet effet, le gène principalement associé dans le diabète de type 1 est situé sur le complexe majeur d'histocompatibilité du chromosome 6, une région impliquée dans l'initiation de la réponse immunitaire. Ainsi, les individus ayant une prédisposition génétique sont davantage à risque qu'un processus auto-immun s'enclenche<sup>3,10</sup>. Par ailleurs, la composante génétique du diabète de type 2 demeure méconnue.

#### *1.6.6 Prédiabète et syndrome métabolique*

Le prédiabète et le syndrome métabolique augmentent le risque de développer le diabète. À cet effet, le prédiabète peut être défini comme une étape précédant le diabète, puisque le prédiabète consiste en 1) une anomalie de la glycémie à jeun variant entre 6,1 et 6,9 mmol/L, 2) une intolérance au glucose (une glycémie deux heures après l'ingestion de 75 grammes de glucose variant entre 7,8 et 11,0 mmol/L), ou 3) un taux d'HbA<sub>1c</sub> variant entre 6,0 % et 6,4 %<sup>3</sup>. Les patients atteints de prédiabète ne présentent pas de risque accru de maladie microvasculaire, mais sont davantage à risque de diabète et de maladies cardiovasculaires<sup>3</sup>. Par ailleurs, le syndrome métabolique est plutôt caractérisé par une multitude d'anomalies, dont l'obésité abdominale, l'hypertension, la dyslipidémie et l'hyperglycémie. Le syndrome métabolique et le diabète de type 2 se manifestent souvent de façon concomitante. Les personnes non diabétiques qui sont atteintes du syndrome métabolique présentent un risque élevé de développer le diabète et des maladies cardiovasculaires<sup>3</sup>.

### *1.6.7 Autres facteurs de risque*

Plusieurs autres facteurs menant au développement du diabète de type 2 incluent le diabète gestationnel, la présence de lésions aux organes cibles (rétinopathie, neuropathie, néphropathie, maladies cardiovasculaires), le syndrome des ovaires polykystiques, les troubles psychiatriques (trouble bipolaire, dépression, schizophrénie), l'utilisation de médicaments (glucocorticoïdes, antipsychotiques atypiques, antirétroviraux (OR≅1,5-4,0)), l'infection par le virus d'immunodéficience humaine, l'apnée obstructive du sommeil et le fait de vivre en milieu rural<sup>3,4,10</sup>.

### *1.6.8 Dépistage*

Le dépistage du diabète dans la population générale n'est pas une approche recommandée considérant sa faible prévalence, particulièrement pour le diabète de type 1. Pour le diabète de type 2, le dépistage est seulement recommandé chez les patients âgés de 40 ans et plus ou en présence des facteurs de risque mentionnés ci-haut. Ainsi, lorsqu'un patient est identifié comme ayant un risque élevé de diabète selon le résultat du calculateur de risque CANrisk, il est alors avisé de mesurer la glycémie à jeun ou le taux d'HbA<sub>1c</sub> tous les trois ans pour dépister le diabète<sup>3,4</sup>.

## **2. Conséquences associées au diabète**

### ***2.1 Conséquences cliniques***

Le diabète est à l'origine de complications aiguës et chroniques. Les complications métaboliques aiguës, dont les principales sont l'acidocétose diabétique et l'état d'hyperglycémie hyperosmolaire, résultent d'une hyperglycémie exceptionnellement élevée ( $\geq 14,0$  mmol/L)<sup>31</sup>. L'acidocétose diabétique est caractéristique du diabète de type 1 et se manifeste souvent en l'espace de moins de 24 heures. Elle est la conséquence d'une carence absolue en insuline, qui s'accompagne de la triade hyperglycémie, acidose métabolique et formation de corps cétoniques. Elle survient lors d'une première manifestation du diabète (dans environ 15 % des cas), ou pendant le cours de la maladie, lorsque les apports exogènes d'insuline sont absents ou insuffisants (chez 15-67 % des diabétiques de type 1). Le tableau clinique de l'acidocétose diabétique comprend, en plus des symptômes d'hyperglycémie, une respiration de Kussmaul, une odeur cétonique de l'haleine, des nausées, des vomissements, une douleur abdominale, et une altération de la vigilance (légère confusion jusqu'au coma). Par ailleurs, l'état d'hyperglycémie hyperosmolaire survient la plupart du temps chez les diabétiques de type 2, généralement chez ceux dont le diabète n'est pas contrôlé de manière optimale, ou chez les patients âgés qui, en raison d'une altération de la sensation de soif, ne compensent pas la déshydratation. Cet état d'hyperglycémie hyperosmolaire se développe habituellement sur plusieurs jours à semaines et se



caractérise par une hyperglycémie marquée, une hyperosmolarité, une déshydratation sévère et l'absence de grandes quantités de corps cétoniques. Il peut aussi être associé à divers troubles neurologiques réversibles avec la normalisation de l'osmolarité. Ces troubles se présentent sous plusieurs formes, dont des convulsions et un état évoquant un accident vasculaire cérébral. De surcroît, l'acidocétose diabétique et l'état d'hyperglycémie hyperosmolaire sont associés à une mortalité élevée (acidocétose diabétique: 1-3 %, état d'hyperglycémie hyperosmolaire: 12–17 %), même en cas de traitement rapide et adéquat<sup>31</sup>.

L'hyperglycémie chronique est associée à une détérioration à long terme des vaisseaux sanguins. Cette détérioration est accélérée par l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie, deux désordres qui accompagnent souvent le diabète<sup>4</sup>. Les complications encourues se divisent en deux catégories, selon qu'elles impliquent des lésions sur de petits vaisseaux sanguins (microvasculaires) ou des lésions sur de grands vaisseaux sanguins (cardiovasculaires ou macrovasculaires).

L'atteinte microvasculaire survient principalement dans les tissus où le captage du glucose est indépendant de l'activité de l'insuline (rein, rétine et endothélium vasculaire) puisque ces tissus sont exposés à des niveaux de glucose très similaires aux niveaux plasmatiques. Des études prospectives ont associé des niveaux d'hyperglycémie aux complications microvasculaires, un risque plus élevé de 37 % pour chaque augmentation de 1 % de l'HbA<sub>1c</sub><sup>32</sup>. En outre, aucun seuil minimal pour l'incidence de complications microvasculaires n'a été observé. Cependant le taux d'incidence est plus important à partir d'une HbA<sub>1c</sub> supérieure à 9 %<sup>32</sup>. La figure 3 présente le pourcentage de survenue des événements microvasculaires selon les niveaux d'HbA<sub>1c</sub>. Le délai moyen d'apparition de ces complications est d'environ cinq ans après le début du diabète.

Les trois types de complications microvasculaires les plus communes chez les diabétiques incluent la rétinopathie, la néphropathie, et la neuropathie. Ces complications sont associées à une morbidité accrue. À cet effet, la rétinopathie atteint de 30 à 40 % des diabétiques<sup>33</sup>, et elle est très sévère chez 4 à 8 %<sup>33,34</sup>. Elle constitue la première cause de cécité chez les personnes de moins de 50 ans<sup>2,3,8,12</sup>. Elle se présente sous trois types particuliers, la rétinopathie due au saignement de microvaisseaux à l'intérieur de la rétine, la rétinopathie dite proliférative et l'œdème maculaire. D'autre part, la néphropathie est diagnostiquée chez 20 à 40 % des diabétiques, et sa forme évoluée, l'insuffisance rénale terminale, atteint 3 % des diabétiques<sup>3</sup>. Au stade ultime, elle nécessite la dialyse, voire une greffe rénale. D'ailleurs, près de 40 % des patients débutant une dialyse sont diabétiques<sup>12</sup>.

De surcroît, la neuropathie affecte environ 50 % des diabétiques après une quinzaine d'années d'évolution de la maladie<sup>3</sup>. Elle se caractérise principalement par des douleurs, des pertes de sensibilité et des picotements, principalement aux extrémités des membres. Elle peut se manifester sous la forme de mononeuropathie ou polyneuropathie<sup>12</sup>. La perte de sensibilité associée à une vascularisation déficiente au niveau du pied peut ainsi entraîner des ulcères. L'infection de ces ulcères peut mener jusqu'à l'amputation. D'ailleurs, le diabète est la première cause d'amputation non traumatique<sup>3</sup>. Aussi, la neuropathie est associée à la dysfonction érectile qui survient chez 34 à 60 % des hommes atteints de diabète<sup>3,8</sup>. La survenue des complications microvasculaires implique d'autres facteurs de risque, tels que la pression artérielle (néphropathie, rétinopathie), l'hypercholestérolémie (néphropathie), les triglycérides élevés (neuropathie), un indice de masse corporelle élevé (neuropathie), le tabagisme (neuropathie) et l'hypertension (neuropathie, rétinopathie).

Les complications macrovasculaires ou cardiovasculaires associées au diabète incluent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et la maladie artérielle périphérique. Ainsi, le risque d'infarctus du myocarde est plus élevé de 14 % pour chaque augmentation de 1 % de l'HbA<sub>1c</sub><sup>32</sup>. La figure 3 présente le pourcentage de survenue des infarctus du myocarde selon les niveaux d'HbA<sub>1c</sub>. De plus, les complications cardiovasculaires atteignent de 2 à 4 fois plus les diabétiques par rapport à la population générale<sup>3,4</sup>. L'amplitude du risque diffère selon le type de diabète. Chez les patients atteints de diabète de type 1, la survenue d'une maladie cardiovasculaire est liée à l'âge, la durée du diabète, la présence de rétinopathie, et des taux plus élevés d'excrétion d'albumine. Chez les diabétiques de type 2, d'autres facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires jouent des rôles prépondérants, car ceux-ci sont davantage présents chez les personnes atteintes de diabète ou à risque de le développer. Ces facteurs incluent l'embonpoint, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie<sup>4</sup>. En outre, la glycémie postprandiale pourrait aussi représenter un facteur de risque de complications cardiovasculaires important<sup>3</sup>. Par ailleurs, la présence de maladies cardiovasculaires augmente le risque de mortalité de toutes causes de trois fois et le risque de mortalité cardiovasculaire de cinq fois par rapport aux patients diabétiques qui n'en sont pas atteints<sup>35</sup>. Les complications cardiovasculaires constituent ainsi la principale cause de mortalité chez les diabétiques de type 1 et de type 2, représentant 68 % des causes de mortalité parmi les diabétiques âgés de 65 ans ou plus<sup>4,36</sup>, une proportion plus grande que dans la population générale<sup>37</sup>. Le risque de mortalité de toutes causes est plus élevé de 21 % pour chaque augmentation de 1 % de l'HbA<sub>1c</sub><sup>32</sup>. Par ailleurs, le diabète en soi n'est généralement pas la cause directe du décès, mais ce sont les complications qui y sont associées qui expliquent le décès<sup>4</sup>. Le Système canadien de surveillance des maladies chroniques de 2008-2009 a

rapporté que les patients âgés entre 40 et 74 ans et atteints de diabète avaient des taux de mortalité au moins deux fois plus élevés que les personnes non diabétiques. Cela entraîne une diminution notable de l'espérance de vie<sup>4</sup>.

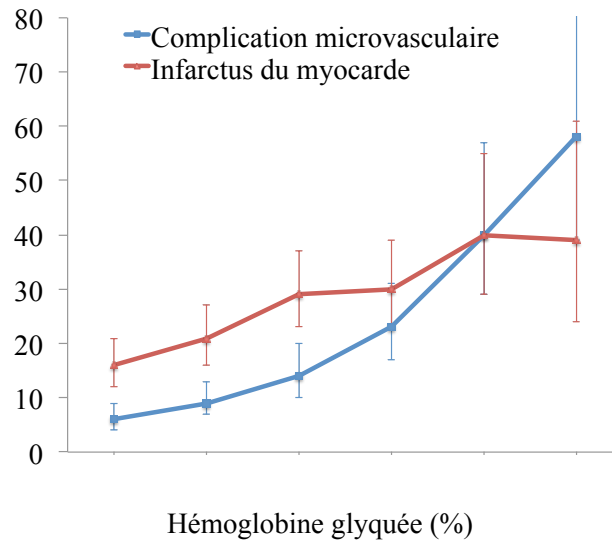


Figure 3: Pourcentage de survenue des complications microvasculaires et infarctus du myocarde selon le niveau d'hémoglobine glyquée ajusté pour l'âge, le sexe et le groupe ethnique et présenté pour les hommes caucasiens âgés entre 50 et 54 ans lors du diagnostic et suivi pour une durée de diabète moyenne de 10 ans<sup>32</sup>.

D'autres complications associées au diabète comprennent des problèmes liés à la grossesse, tels que la naissance prématurée et la macrosomie. Elles incluent aussi les affections buccales et la dépression<sup>4</sup>.

## 2.2 Conséquences du diabète sur l'utilisation des soins de santé et sur les coûts associés

Le traitement du diabète et de ses complications constitue un fardeau significatif sur le système de santé notamment parce que les patients atteints de diabète ont une plus grande propension à être hospitalisés ou à avoir une hospitalisation prolongée<sup>4,5</sup>. D'ailleurs, les données populationnelles américaines et canadiennes indiquent que les diabétiques présentent un risque au moins 3 fois plus élevé d'être hospitalisés pour une maladie cardiovasculaire, 6 fois plus élevé pour une néphropathie, 12 fois plus élevé pour une néphropathie en phase terminale, et plus de 20 fois pour une amputation non

traumatique. Similairement, la durée moyenne d'hospitalisation était de 4 à 6 fois plus élevée pour les jeunes diabétiques (âgés de 20 à 54 ans) et de 1,5 à 2,5 fois plus élevée chez les diabétiques âgés de 65 ans ou plus, par rapport aux patients sans diabète. D'autre part, les diabétiques ont consulté un médecin de famille environ 2 fois plus souvent que ceux sans diabète, et ont consulté un spécialiste 2 à 3 fois plus souvent<sup>4,5</sup>.

Il n'est pas simple d'évaluer les véritables coûts du diabète et une prudence doit être exercée dans l'évaluation des coûts directs et indirects. L'évaluation de ces coûts nécessite la prise en compte du vieillissement de la population, de l'incidence plus élevée du diabète, et de la forte association entre les maladies cardiovasculaires et le diabète. Selon les estimations de Diabète Canada, les coûts sociaux attribuables au diabète étaient de 13,1 milliards en 2013 et ils atteindront environ 16 milliards en 2020<sup>38</sup>. Les coûts directs des soins de santé engendrés par le diabète et ses complications étaient estimés à 3 milliards de dollars en 2015, et les coûts associés aux hospitalisations, médicaments et services médicaux représentaient respectivement 30 %, 16 % and 15 % des coûts de santé directs<sup>38,39</sup>. Ces coûts représentent actuellement environ 3,5 % des dépenses du Canada en matière de soins de santé publique. Une étude récente en Ontario a indiqué que les coûts de santé cumulatifs étaient de 19 445 \$ chez les femmes et 17 416 \$ chez les hommes pendant les trois premières années suivant le diagnostic de diabète, des coûts principalement (>95 %) attribuables au diabète de type 2<sup>40</sup>. Les coûts annuels étaient particulièrement élevés dans l'année suivant le diagnostic de diabète, et diminuaient progressivement dans les années ultérieures. D'autre part, les soins cardiovasculaires représentaient à eux seuls environ un quart des coûts totaux liés aux soins de santé des personnes atteintes de diabète. Aux États-Unis, les coûts totaux estimés étaient de 245 milliards de dollars en 2012, incluant 176 milliards de dollars en coûts médicaux directs et 69 milliards de dollars en productivité diminuée<sup>41</sup>. Les coûts du diabète et des soins de santé associés continueront à augmenter avec une prévalence croissante du diabète<sup>3-5</sup>.

### **3. Le traitement du diabète et lignes directrices**

Les complications secondaires du diabète étant généralement reliées à l'hyperglycémie, la base du traitement du diabète consiste à maintenir une glycémie normale. Cela permet d'aspirer à l'élimination des symptômes et des risques à court terme associés aux taux élevés de glycémie, et aussi de prévenir ou retarder la progression des complications à long terme<sup>3</sup>. À cette fin, les cibles glycémiques sont établies en fonction de l'atteinte d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> et sont présentées au tableau I. Les cibles sont les mêmes pour les patients diabétiques de type 1 et 2.

**Tableau I. Résumé des cibles glycémiques chez les patients diabétiques selon les lignes directrices canadiennes et américaines<sup>3,10</sup>**

<b>HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	<b>7,1 % ≤ HbA<sub>1c</sub> &lt; 8,5 %</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients atteints de diabète de type 2 pour réduire davantage le risque de néphropathie et de rétinopathie, si peut être atteint sans causer d'hypoglycémie significative</li> <li>• Patients avec une courte durée de diabète, les diabétiques de type 2 traités avec un changement des habitudes de vie ou recevant seulement la metformine, si peut être atteint sans causer d'hypoglycémie significative.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez la plupart des personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2, afin de réduire le risque de complications microvasculaires et, si le traitement est instauré tôt dans l'évolution de la maladie, le risque de complications macrovasculaires</li> <li>• Glycémie à jeun ou préprandiale de 4,0 à 7,0 mmol/L et glycémie 2 heures après un repas de 5,0 à 10,0 mmol/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 présentant l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antécédents d'hypoglycémie sévère</li> <li>○ Espérance de vie limitée</li> <li>○ Maladie coronarienne importante associée à un risque élevé d'événement ischémique</li> <li>○ Complications microvasculaires avancées</li> <li>○ Niveau élevé de dépendance fonctionnelle</li> <li>○ Affections concomitantes multiples</li> <li>○ Non perception de l'hypoglycémie</li> <li>○ Diabète de longue date et difficulté à atteindre un taux d'HbA<sub>1c</sub> de 7,0 % malgré des doses efficaces de plusieurs antihyperglycémiant, y compris un traitement intensifié avec l'insuline basale-bolus</li> </ul> </li> </ul>

Chez les personnes atteintes de diabète de type 1, l'insulinothérapie est essentielle à la maîtrise de la glycémie<sup>3</sup>. Le but est donc d'instaurer des régimes d'insuline qui miment la sécrétion d'insuline physiologique. L'administration d'une insuline basale est essentielle pour contrôler la glyco-génolyse, la gluconéogenèse, la lipolyse et la cétogenèse. L'administration de bolus d'insuline préprandiaux permet de contrôler les glycémies suite à l'ingestion d'un repas. Les doses d'insulines doivent être adaptées en fonction de la consommation de glucides pour favoriser une bonne utilisation et un stockage normal du glucose. Plusieurs régimes, types d'insulines et dispositifs d'administration (par exemple une pompe à insuline) sont disponibles et permettent d'adapter la thérapie en fonction des glucoses capillaires, de l'alimentation et de l'activité physique<sup>42</sup>. Néanmoins, l'hypoglycémie provoquée par l'insuline est un obstacle majeur à l'atteinte des objectifs glycémiques.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'adoption de saines habitudes de vie, telles que l'atteinte d'un poids santé, l'activité physique régulière (150 minutes par semaine) et l'alimentation saine, est la première étape à prioriser<sup>3</sup>. L'adoption et le maintien de saines habitudes de vie permettent ainsi l'atteinte des cibles glycémiques. Par exemple, le traitement nutritionnel médical permet de réduire l'HbA<sub>1c</sub> d'environ 1,0-2,0 % selon une revue systématique<sup>43</sup>, alors qu'un exercice structuré diminue l'HbA<sub>1c</sub> de 0,7(0,5-0,8) % selon une méta-analyse<sup>44</sup>. Néanmoins, lorsque les modifications du mode de vie ne sont pas suffisantes pour atteindre les objectifs glycémiques en 2 à 3 mois, ou s'il y a

une hyperglycémie marquée lors du diagnostic ( $HbA_{1c} \geq 8,5\%$ ), l'amorce d'une pharmacothérapie antihyperglycémiant ou hypoglycémiant est à privilégier à l'aide d'antidiabétiques. Le choix de l'antidiabétique spécifique est établi selon un traitement personnalisé qui convient le mieux aux besoins du patient. À cet effet, il faut considérer les caractéristiques du patient, notamment sa valeur de glycémie plasmatique, la présence d'affections concomitantes, ses préférences et sa capacité financière pour obtenir un traitement. Il faut également tenir compte des propriétés de l'antidiabétique, dont son efficacité et la durabilité de l'effet antidiabétique, le risque d'hypoglycémie, l'efficacité dans la réduction des complications du diabète, l'effet sur le poids corporel, les effets indésirables, et les contre-indications. Actuellement, outre l'insuline, huit classes d'antidiabétiques par voie orale ou par injection sont approuvées pour le traitement du diabète de type 2: les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase, les biguanides, les méglitinides, les agonistes du *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*  (ou thiazolidinediones (TZD)), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4), les agonistes du récepteur du peptide-1 de type glucagon (GLP-1), les inhibiteurs du transporteur du glucose dépendants du sodium-2 (SGLT-2), et les sulfonylurées. Les antidiabétiques sont souvent différenciés selon leur mécanisme d'action<sup>45-47</sup>. Ainsi, les biguanides et les TZDs sont catégorisés comme des agents qui augmentent la sensibilité des tissus musculaires à l'insuline, même s'ils diminuent également la gluconéogenèse hépatique<sup>48</sup>. Les sulfonylurées et les méglitinides sont plutôt reconnus comme les sécrétagogues de l'insuline, parce qu'ils induisent la sécrétion d'insuline endogène. Les inhibiteurs de la DDP-4 et les agonistes du récepteur GLP-1 font partie de la classe des incrétines puisqu'ils exercent respectivement leur effet en ralentissant l'inactivation des hormones incrétines ou en mimant leur effet. Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase diminuent l'absorption des sucres après les repas, alors que les inhibiteurs du SGLT-2 augmentent l'élimination urinaire du glucose. Les propriétés des antidiabétiques sont présentées en détail dans le Tableau II.

<b>Tableau II: les propriétés des antidiabétiques et de l'insuline</b> <sup>45-47</sup>			
<b>Intervention</b>	<b>↓HbA<sub>1c</sub> (monothérapie)</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Étape 1: Thérapie initiale</b>			
Biguanides ( <i>metformine</i> )	1,0-2,0%	-effet neutre sur le poids -↓ cholestérol-LDL de 0,22 mmol/L -↓ des triglycérides de 0,13 mmol/L	-effets secondaires gastro-intestinaux -contre-indiqués chez les insuffisants rénaux -déficience en vitamine B12
<b>Étape 2: Thérapie additionnelle</b>			
Insuline	1,5-3,5 %	-pas de limite de dose -agit rapidement	-nécessite 1-4 injections par jour et un suivi de la glycémie conséquent -↑ poids, hypoglycémie
Sulfonylurées ( <i>gliclazide, glimepiride, glyburide</i> )	1,0-2,0 %	-agit rapidement	-↑ poids -hypoglycémie
Thiazolidinediones ( <i>pioglitazone, rosiglitazone</i> )	0,5-1,4 %	-↑ cholestérol-HDL de 10 % -↓ des triglycérides 0,15-0,59 mmol/ -↓ potentielle du risque d'infarctus du myocarde (pioglitazone)	-rétention hydrosodée -↑ risque d'insuffisance cardiaque -↑ poids -↑ fractures (ostéoporose) -↑ potentielle des infarctus du myocarde (rosiglitazone) -↑ LDL de 8-16 % (rosiglitazone)
Agoniste du GLP-1 ( <i>exénatide, liraglutide, dulaglutide</i> )	0,5-1,5 %	-↓ poids	-administration par injection -effets secondaires gastro-intestinaux -innocuité à long terme non établie
<b>Autres thérapies</b>			
Inhibiteurs de l'α-glucosidase ( <i>acarbose</i> )	0,5-0,8 %	-effet neutre sur le poids	-effets secondaires gastro-intestinaux -3 prises par jour
Méglitinides ( <i>natéglinide, répaglinide</i> )	0,5-1,5 %	-agit rapidement	-gain de poids -effets secondaires gastro-intestinaux -3 prises par jour -hypoglycémie
Inhibiteurs de la DPP-4 ( <i>linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, alogliptine</i> )	0,5-0,8 %	-effet neutre sur le poids	-innocuité à long terme non établie -pharyngite -↑ risque d'insuffisance cardiaque (saxagliptine)
Inhibiteurs du SGLT2 ( <i>canaliflozine, dapagliflozine, empagliflozine</i> )	0,5-0,7 %	-↓ poids -↓ de la pression artérielle systolique	-candidose vaginale -infection urinaire -innocuité à long terme non établie
Abréviations : DPP-4, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, agonistes du récepteur du peptide-1 de type glucagon; HbA <sub>1c</sub> , hémoglobine glyquée; HDL, <i>high-density lipoprotein cholesterol</i> ; LDL, <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> ; SGLT-2, inhibiteurs du transporteur du glucose dépendant du sodium-2; TZD, thiazolidinediones.			

Selon l'état des connaissances actuelles, l'antidiabétique initial pour un diabète de type 2 est la metformine, étant donné sa capacité à augmenter la sensibilité à l'insuline, maintenir les niveaux de glucose plasmatique et améliorer le profil lipidique<sup>49</sup>, notamment le cholestérol de type « low-density lipoprotein » (LDL) (diminution de 0,22(0,13-0,31) mmol/L) et les triglycérides (diminution de 0,13(0,04-0,21) mmol/L)<sup>50</sup>. Cet agent est le plus souvent prescrit et est utilisé par 72-95 % des utilisateurs d'antidiabétiques<sup>51,52</sup>. Suite à l'initiation de l'antidiabétique, l'objectif est d'atteindre la cible d'HbA<sub>1c</sub> en 3 à 6 mois<sup>3</sup>. Pour y parvenir, il peut être nécessaire de modifier la posologie ou ajouter d'autres antidiabétiques en temps opportun. Le choix de l'agent doit donc être fait en fonction du patient et des propriétés propres à chaque antidiabétique. L'insuline peut également être administrée aux personnes atteintes de diabète de type 2<sup>3</sup>. Chez les diabétiques de type 2 atteints d'une maladie cardiovasculaire qui n'atteignent pas les cibles glycémiques, un antidiabétique dont les bénéfices cardiovasculaires ont été démontrés devrait être ajouté au traitement pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire (empaglifozine, liraglutide)<sup>53,54</sup>. D'autre part, le suivi du diabète est essentiel étant donné qu'il s'agit d'une pathologie qui progresse rapidement avec le temps; d'ailleurs, 77 % des patients ont nécessité l'ajout d'un deuxième antidiabétique après sept années de suivi<sup>55</sup>.

En plus du contrôle glycémique, la présence d'autres facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 nécessite une approche de réduction de risque multifactorielle<sup>10</sup>. Celle-ci implique notamment la prise en charge conjointe de la tension artérielle, la dyslipidémie et la protection vasculaire<sup>3</sup>. Cette approche est associée à un risque plus faible d'apparition et d'évolution des complications graves du diabète<sup>3</sup>.

#### **4. Impact des thérapies antidiabétiques**

L'évaluation des antidiabétiques implique essentiellement l'analyse des complications microvasculaires, des complications cardiovasculaires et de la mortalité liées à l'hyperglycémie. Cependant, l'incidence annuelle de ces complications est faible, surtout dans les premières années de la maladie. Ainsi, les études évaluant ces complications comme événement d'efficacité clinique nécessitent de larges échantillons et doivent s'échelonner sur de longues périodes. Cette situation a généré un intérêt pour l'utilisation de biomarqueurs d'efficacité intermédiaires, tels que l'HbA<sub>1c</sub>. Toutefois, l'existence de seuils d'efficacité clinique<sup>56</sup> associés aux biomarqueurs traduit une relation non linéaire entre une diminution de l'HbA<sub>1c</sub> et le risque de complications, et elle implique que l'atteinte d'une HbA<sub>1c</sub> près de la valeur normale ne soit pas synonyme d'une absence de risque de complications<sup>32,57</sup>. L'utilité de ces biomarqueurs comme mesure d'efficacité est donc limitée. Aussi,



d'autres effets additionnels au contrôle glycémique sont associés aux antidiabétiques (amélioration du profil lipidique<sup>49</sup> - voir tableau II) et ne sont pas évalués par les biomarqueurs intermédiaires. Les études présentées sont donc celles dans lesquelles l'efficacité des antidiabétiques ou d'un contrôle glycémique intensif ont été évalués selon les complications microvasculaires, cardiovasculaires et la mortalité. Les détails des études principales se trouvent dans les Tableaux III, IV, et V. Les résultats sont traités ultérieurement selon le type de complications.

**Tableau III: Résumé des études cliniques majeures qui ont évalué l'effet d'un contrôle glycémique intensif (ou d'un antidiabétique) sur les événements microvasculaires, cardiovasculaires et la survie.**

	Population	Méthodologie			Résultats						
		Suivi (ans)	Cible glycémie ou Hb <sub>A1c</sub> <sup>§</sup>	Thérapie	Hb <sub>A1c</sub> moyenne (%)	Insuline (%)	Mortalité (groupe référence 2) (HR/RR[IC95 %])	Autres événements (HR/RR[IC95 %])			
<b>DCCT<sup>58</sup> (1993)</b>	n=1 441 âge moyen: 27 ans et 47 % ♂ diabétique (type 1) depuis 3 (cohorte primaire) et 9 ans (cohorte secondaire) antécédent maladie CV: 0 % Hb <sub>A1c</sub> initiale: 8,9 %	6,5	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,0	insuline en pompe ou 3-4/jour	7,0	100	-	événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC, mortalité CV)		0,59 [0,32-1,10]	
			2) pratique courante	insuline 1-2/jour	9,2	100		prévention rétinopathie		<b>0,24 [0,15-0,38]</b>	
								diminution rétinopathie		<b>0,46 [0,34-0,61]</b>	
								hypoglycémie		INT: 62/100pa CONV:19/100pa	
<b>UKPDS<sup>59</sup> (1998)</b>	n=3 867 âge moyen: 54 ans et 62 % ♂ diabétique (type 2) depuis ≤ 2 ans antécédent maladie CV: - Hb <sub>A1c</sub> initiale: 7,1 %	10,0	1) GLY<6,0	SUL ou insuline	7,0	38	mortalité de toutes causes: 0,94 [0,80-1,10]  mortalité diabétique: 0,90 [0,79-1,11]	complications diabétiques		<b>0,88 [0,79-0,99]</b>	
			2) GLY<15,0	CONV	7,9	16		complications microvasculaires		<b>0,75[0,60-0,93]</b>	
								complications rétinienne		<b>0,71 [0,53-0,96]</b>	
								hypoglycémie		INT: 1,5% CONV:0,7%	
<b>UKPDS34<sup>55</sup> (1998)</b>	n=753 âge moyen: 53 ans et 46 % ♂ diabétique (type 2) depuis ≤ 2 ans antécédent maladie CV: - Hb <sub>A1c</sub> initiale: 7,2 %	10,0	1) GLY<6,0	MET	7,4	-	mortalité de toutes causes: <b>0,64[0,45-0,91] **</b>  mortalité diabétique: <b>0,58[0,37-0,91] #</b>	complications micro- et macrovasculaires		<b>0,68[0,53-0,87] **</b>	
			2) GLY<15,0	CONV	8,0	-		complications microvasculaires		0,71[0,43-1,19] #	
								infarctus du myocarde		<b>0,61[0,41-0,89] #</b>	
								hypoglycémie		INT: 0,6% CONV: 0,7%	
<b>ADVANCE<sup>60</sup> (2008)</b>	n=11 140 âge moyen: 66 ans et 58 % ♂ diabétique (type 2) depuis 8 ans antécédent maladie CV: 32 % Hb <sub>A1c</sub> initiale: 7,5 %	5,0	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,5	ajout gliclazide	6,5	40	mortalité de toutes causes: 0,93 [0,83-1,06]  mortalité CV: 0,88[0,74-1,04]	complications micro- et macrovasculaires		<b>0,90 [0,82-0,98]</b>	
			2) pratique courante	sans gliclazide	7,3	24		complications macrovasculaires		0,94 [0,84-1,06]	
								complications rénales		<b>0,79 [0,66-0,93]</b>	
								hypoglycémie		INT: 2,7% CONV: 1,5%	
								utilisation d'une TZD		INT: 17,0% CONV: 11,0%	
<b>ACCORD<sup>61,62</sup> (2008)</b>	n=10 251 âge moyen: 62 ans et 61 % ♂ diabétique (type 2) depuis 10 ans antécédent maladie CV: 35 % Hb <sub>A1c</sub> initiale: 8,3 %	3,5	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,0	thérapies multiples dans les deux groupes	6,4	77	mortalité de toutes causes: 1,22 [1,01-1,46]	complications macrovasculaires		0,90 [0,78-1,04]	
			2) Hb <sub>A1c</sub> :7,0-7,9		7,5	55		complications microvasculaires		1,00 [0,88-1,14]	
								microalbuminurie		<b>0,79 [0,69-0,90]</b>	
								hypoglycémie		INT: 16,2% CONV: 5,1%	
								utilisation d'une TZD		INT: 91,0%	

<b>VADT<sup>63</sup> (2009)</b>	n=1 791 âge moyen: 60 ans et 97 % ♂ diabétique (type 2) depuis 8 ans antécédent maladie CV: 40 % Hb <sub>A1c</sub> initiale: 9,4 %	5,6	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,0 2) objectif: différence de Hb <sub>A1c</sub> de 1,5 entre INT et CONV	SUL ou	6,9	89	mortalité de toutes causes: 1,07[0,81-1,42]	événements CV majeurs	CONV: 58,0% <b>0,88 [0,79-0,99]</b>			
				insuline				complications microvasculaires	NS			
				pratique courante	8,4	74		hypoglycémie	INT: 21,2% CONV: 9,9%			
								utilisation d'une TZD	INT: 53% CONV: 42%			
<b>EMPAREG<sup>64</sup> (2015)</b>	n=7 020 âge moyen: 63 ans et 71 % ♂ 57 % diabétique (type 2) depuis >10 ans antécédent maladie CV: 99 % Hb <sub>A1c</sub> initiale: 8,1 %	3,1	Hb <sub>A1c</sub> <7,0 (pratique standard)	1) empagli- flozine 10 ou 25 mg + traitement standard	≈ 7,8	48,0	mortalité de toutes causes: <b>0,68[0,57-0,82]</b>	issue primaire (mortalité CV, infarctus du myocarde)	<b>0,86 [0,74-0,99]</b>			
								infarctus du myocarde	0,87 [0,70-1,09]			
								AVC	1,18 [0,89-1,56]			
							2) placebo + traitement standard	≈ 8,1	48,6	mortalité CV: <b>0,62[0,49-0,77]</b>	néphropathie	<b>0,61 [0,53-0,70]</b>
								mortalité CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque:		hypoglycémie	INT: 27,8% CONV: 27,9%	
										utilisation d'une TZD	INT: 4,2% CONV: 4,3%	
<b>LEADER<sup>65</sup> (2016)</b>	n=9 340 âge moyen: 64 ans et 64 % ♂ diabétique (type 2) depuis 13 ans antécédent maladie CV: 81% Hb <sub>A1c</sub> initiale: 8,7%	3,8	Hb <sub>A1c</sub> <7,0 (pratique standard)	1) liraglutide + traitement	≈ 7,6	71,5	mortalité de toutes causes: <b>0,85[0,74-0,97]</b>	événements cardiovasculaires	<b>0,87 [0,78-0,97]</b>			
								infarctus du myocarde	0,86 [0,73-1,00]			
								AVC	0,86 [0,71-1,06]			
							2) placebo + traitement standard	≈ 8,0	88,8	mortalité CV: <b>0,78[0,66-0,93]</b>	néphropathie	<b>0,78 [0,67-0,92]</b>
								hypoglycémie	INT: 43,7% CONV: 45,6%			
								utilisation d'une TZD	INT: 8,4% CONV: 9,4%			
<b>CANVAS<sup>66</sup> (2017)</b>	n=10 142 âge moyen: 63 ans et 64 % ♂ diabétique (type 2) depuis 14 ans antécédent maladie CV: 66 % Hb <sub>A1c</sub> initiale: 8,2 %	3,6	Hb <sub>A1c</sub> <7,0 (pratique standard)	1) canagli- flozine + traitement standard	≈ 7,7	49,9	mortalité de toutes causes: 0,87[0,74-1,01]	issue primaire (mortalité CV, infarctus du myocarde, AVC)	<b>0,86 [0,75-0,97]</b>			
								progression de l'albuminurie	<b>0,73 [0,67-0,79]</b>			
							2) placebo + traitement standard	≈ 8,3	50,7	mortalité CV: 0,87[0,72-1,06]	réduction permanente de la filtration glomérulaire de 40%, thérapie de remplacement rénal, mortalité rénale	<b>0,60 [0,47-0,77]</b>
								mortalité CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque:		amputation	<b>1,97 [1,41-2,75]</b>	
*UKPDS 34: différence significative entre la maîtrise glycémique intensive avec metformine vs. sulfonylurée ou insuline.												
# UKPDS 34: pas de différence significative entre la maîtrise glycémique intensive avec sulfonylurée ou insuline par rapport à la maîtrise glycémique conventionnelle.												
§unités pour GLY sont en mmol/L et pour Hb <sub>A1c</sub> en %.												
Abréviations: AVC, accident vasculaire cérébral; CV, cardiovasculaire; CONV, traitement conventionnel; GLY, glycémie plasmatique; HR, Hazard Ratio; IC95%, intervalle de confiance à 95%; INT, traitement intensif; Hb <sub>A1c</sub> , hémoglobine glyquée; MET, metformine; pa, personnes-années; RR, Rate Ratio; TZD, thiazolidinedione.												

**Tableau IV: Résumé des suivis à long terme des études cliniques majeures qui ont évalué l'effet d'un contrôle glycémique intensif ou d'un antidiabétique sur les événements microvasculaires, cardiovasculaires et la survie.**

	Population	Méthodologie		Résultats (HR/RR[IC95 %])				
		RAPPEL Cible GLY ou Hb <sub>A1c</sub> § de l'étude randomisée	Intervention pendant le suivi					
<b>DCCT<sup>67,68</sup> (2002)</b>	n=1 182 âge moyen: 45 ans 53 % ♂	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,0 2) pratique courante	Patients ont été suivis dans les cliniques de DCCT sans intervention (11 ans post-intervention)	événement cardiovasculaire			0,59 [0,37-0,91]	
				événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC, mortalité CV)			0,43 [0,21-0,88]	
				néphropathie			0,53[0,34-0,83]	
<b>UKPDS<sup>69</sup> UKPDS-34 (2008)</b>	n=3 277 âge moyen: 63 ans 59 % ♂	1) GLY<6,0 2) GLY<15,0	Patients ont été suivis pendant 5 ans dans les cliniques d'UKPDS sans intervention pour les maintenir dans leur groupe de randomisation ou questionnaires envoyés par la poste à eux et leur médecin et données obtenues du Office National Statistics	suivi après l'étude randomisée: 9 ans				
				différence de Hb <sub>A1c</sub> entre les groupes à la fin du suivi			NS	
				<b>Événement</b>	<b>Sulfonylurée-insuline</b> référence thérapie conventionnelle (n=3 867)	<b>Metformine</b> référence thérapie conventionnelle		
				mortalité de toutes causes	<b>0,87 [0,79-0,96]</b>	<b>0,73 [0,59-0,89]</b>		
				mortalité liée au diabète	<b>0,83 [0,73-0,96]</b>	<b>0,70 [0,53-0,92]</b>		
				infarctus du myocarde	<b>0,85 [0,74-0,97]</b>	<b>0,67 [0,51-0,89]</b>		
				AVC	0,91 [0,73-1,13]	0,80 [0,50-1,27]		
atteinte microvasculaire	<b>0,76 [0,64-0,89]</b>	0,84 [0,60-1,17]						
<b>ADVANCE<sup>70</sup> (2014)</b>	n=8 494 âge moyen: 66 ans 58 % ♂ Patients n'ayant pas décédés pendant l'étude randomisée	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,5 2) pratique courante	Données obtenues par questionnaires téléphoniques et visites médicales	suivi après l'étude randomisée: 5 ans				
				mortalité de toutes causes			1,00 [0,92-1,08]	
				événement macrovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC, mortalité CV)			1,00 [0,92-1,08]	
				atteinte microvasculaire			0,92[0,80-1,05]	
<b>ACCORD<sup>71</sup> (2016)</b>	n=8 601 âge moyen: 62 ans 61 % ♂ Patients n'ayant pas eu d'issue primaire ou décédés pendant l'étude randomisée	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,0 2) Hb <sub>A1c</sub> :7,0-7,9	Données obtenues par questionnaires téléphoniques et visites médicales	suivi après l'étude randomisée: 5 ans				
				différence de Hb <sub>A1c</sub> entre les groupes à la fin du suivi			0,2 %	
				issue primaire (infarctus du myocarde, AVC, mortalité CV)			0,95[0,87-1,04]	
				mortalité de toutes causes			1,01[0,92-1,10]	
				mortalité CV			<b>1,20[1,03-1,39]</b>	
<b>VADT<sup>72</sup> (2015)</b>	n=1 391 âge moyen: 60 ans 97 % ♂ diabétique depuis 12 ans antécédent maladie CV: 40 %	1) Hb <sub>A1c</sub> <6,0 2) objectif: différence de Hb <sub>A1c</sub> de 1,5 entre INT et CONV	Données tirées des banques de données des vétérans, Medicaid et Medicare et du National Death Index	suivi après l'étude randomisée: 4 ans				
				différence de Hb <sub>A1c</sub> entre les groupes à la fin du suivi			0,2-0,3 %	
				événement CV majeur (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque, amputation ou mortalité CV)			<b>0,83 [0,70-0,99]</b>	
				mortalité cardiovasculaire			0,88 [0,64-1,20]	
				mortalité de toutes causes			1,05 [0,89-1,25]	

§unités pour GLY sont en mmol/L et pour Hb<sub>A1c</sub> en %.  
Abréviations: AVC, accident vasculaire cérébral; CV, Cardiovasculaire; GLY, Glycémie plasmatique; Hb<sub>A1c</sub>, hémoglobine glyquée; HR, *Hazard Ratio*; IC95 %, Intervalle de confiance à 95 %; RR, *Rate Ratio*.

**Tableau V: Résumé des études observationnelles qui ont comparé l'utilisation d'un antidiabétique à un contrôle conventionnel (ou un autre antidiabétique) et leurs résultats sur les événements cardiovasculaires.**

	Devis de l'étude	Méthodologie		Résultats (HR/RR[IC95 %])			
		population	agents évalués				
<b>Fung<sup>73</sup></b>	étude de cohorte des banques de données administratives du <i>Hong Kong Hospital Authority</i> (2008)	11 293 diabétiques de type 2 âge moyen: 62 ans 40 % ♂ durée de suivi médiane 5 ans HbA <sub>1c</sub> : 6,8 % (utilisateurs prévalents)	metformine en monothérapie  vs  modifications du style de vie	événements cardiaques (maladie coronarienne, AVC, insuffisance cardiaque)		<b>0,68[0,56-0,84]</b>	
				maladie coronarienne		<b>0,65[0,48-0,87]</b>	
				AVC		<b>0,70[0,51-0,95]</b>	
				insuffisance cardiaque		0,69[0,44-1,09]	
				Référence: modifications du style de vie; apparié pour un score de propension à recevoir la metformine Modèle ajusté: âge, sexe, tabagisme, consommation d'alcool, niveau d'éducation, paramètres cliniques, durée du diabète, hypertension, utilisation d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs.			
<b>Kosiborod<sup>74</sup></b>	étude de cohorte tirée des banques de données administratives tirées de registres nationaux des États-Unis, de la Norvège, du Danemark, de la Suède, de l'Allemagne et de l'Angleterre (2012-2016)	309 056 patients nouveaux utilisateurs de canagliflozine, dapagliflozine, ou empagliflozine ou d'un autre antidiabétique âge moyen: 57 ans 56 % ♂ 79 % recevaient la metformine	canagliflozine, dapagliflozine, ou empagliflozine vs autre antidiabétique	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque: <b>0,61[0,51-0,73]</b>			
				Score de propension pour recevoir une incrétine Modèle ajusté: antécédent d'insuffisance cardiaque, âge, sexe, antécédents cardiaques, hypertension, indice de masse corporelle, durée de diabète, médicaments cardiovasculaires			
<b>Morgan<sup>75</sup></b>	étude de cohorte rétrospective de la <i>UK General Practice Research Database</i> (2000-2010)	27 457 patients âge moyen: 62 ans 60 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 8,7 % durée de suivi 12 mois (échec à metformine en monothérapie après 2,3 ans)	pioglitazone+metformine  sulfonylurée  autres thérapies	événement cardiovasculaire majeur (IM, AVC)		AVC	
				0,78[0,45-1,32]		0,61[0,36-1,03]	
				<b>1,58[1,19-2,10]</b>		<b>1,44[1,05-1,99]</b>	
				Non significatif		Non significatif	
Référence: metformine + sulfonylurée Modèle ajusté : âge, sexe, durée de diabète, HbA <sub>1c</sub> , cholestérol, indice de masse corporelle, tabagisme, utilisation d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs, antécédent de maladie CV ou cancer, score de comorbidité, visites médicales							
<b>Pantalone<sup>76</sup></b>	étude de cohorte rétrospective des banques de données électroniques de la clinique de Cleveland (1998-2006)	20 450 patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétique âge moyen: 61 ans 45 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 7,5 % durée de suivi jusqu'à 72 mois (médiane ≈ 2 ans)		maladie coronarienne		insuffisance cardiaque	
				metformine (10 436)		0,94[0,85-1,05]	<b>0,76[0,64-0,91]</b>
				pioglitazone (1 508)		1,04[0,86-1,26]	1,05[0,77-1,43]
				rosiglitazone (1 079)		0,90[0,71-1,14]	0,88[0,60-1,31]
				Référence: sulfonylurée (7,427 patients) Insuffisance cardiaque: pioglitazone (référence metformine):1,38[1,00-1, 90] Modèle ajusté: âge, sexe, race, clairance à la créatinine, indice de masse corporelle, paramètres cliniques, utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, utilisation d'antiplaquetaires, utilisation d'hypolipémiants, nouveau diabète, revenu familial			

			médiann.		
<b>Schramm</b> <sup>77</sup>	étude de cohorte des banques de données administratives du registre national du Danemark (1997-2006)	107 806 patients nouveaux utilisateurs d'antidiabétique en monothérapie âge moyen: 58 ans 53 % ♂ durée de suivi jusqu'à 9 ans (médiane 3,3 ans)	événements cardiaques: infarctus du myocarde, AVC ou mortalité CV		
			Tous les patients	Patients avec antécédents cardiaques (9607 patients)	
			glimepiride (36 313)	<b>1,21[1,14-1,29]</b>	<b>1,29[1,12-1,49]</b>
			glibenclamide (5 926)	1,06[0,95-1,18]	0,86[0,66-1,13]
			glipizide (12 495)	<b>1,12[1,04-1,21]</b>	<b>1,29[1,09-1,52]</b>
			tolbutamide (6 965)	<b>1,17[1,07-1,28]</b>	<b>1,46[1,20-1,78]</b>
			gliclazide (5 335)	<b>1,25[1,13-1,36]</b>	<b>1,42[1,14-1,76]</b>
			repaglinide (2 513)	0,96[0,80-1,15]	1,13[0,77-1,65]
		Référence: metformine (43,340 patients) Modèle ajusté: âge, sexe, année d'initiation, revenu brut, comorbidités, traitement cardiovasculaire pendant le traitement.			
<b>Tzoulaki</b> <sup>78</sup>	étude de cohorte rétrospective de la <i>UK General Practice Research Database</i> (1995-2005)	91 521 diabétiques âge moyen: 59 ans durée de suivi moyenne: 7,1 ans durée du diabète: 7 ans (utilisateurs prévalents)	Infarctus du myocarde		
			Insuffisance cardiaque		
			sulfonylurées -1 <sup>ère</sup> génération	<b>1,27[1,07-1,50]</b>	<b>1,29[1,17-1,44]</b>
			sulfonylurées-2 <sup>ème</sup> génération	<b>1,25[1,15-1,36]</b>	<b>1,19[1,12-1,27]</b>
			pioglitazone (seul ou combinaison)	0,78[0,52-1,17]	1,10[0,83-1,47]
			rosiglitazone (combinaison)	1,06[0,84-1,33]	<b>1,27[1,06-1,53]</b>
		Référence: metformine (patients) Modèle ajusté: sexe, durée du diabète, complications du diabète, antécédents cardiovasculaires, médicaments concomitants, indice de masse corporelle, paramètres cliniques (HbA <sub>1c</sub> , cholestérol,...), tabagisme. Modèles stratifiés selon l'âge et l'année de début de l'antidiabétique			
Abréviations: AVC, accident vasculaire cérébral; CV, cardiovasculaire; HR, <i>Hazard Ratio</i> ; IC95 %, intervalle de confiance à 95 %; HbA <sub>1c</sub> , hémoglobine glyquée; IM, infarctus du myocarde; RR, <i>Rate Ratio</i> .					

#### 4.1 Complications microvasculaires

L'optimisation de la glycémie est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète, dans la perspective d'une association entre des taux élevés d'HbA<sub>1c</sub> et un risque plus élevé de complications microvasculaires. L'étude DCCT a été la première étude d'envergure à mettre en évidence un lien continu entre la diminution de l'HbA<sub>1c</sub> à long terme (6,5 ans) et les complications microvasculaires du diabète<sup>79</sup> chez de jeunes diabétiques de type 1 traités avec une insulinothérapie intensive ou conventionnelle. Dans cette étude, l'objectif était d'obtenir une HbA<sub>1c</sub> égale ou inférieure à 7 % dans le groupe d'insulinothérapie intensive. L'atteinte de cette cible a été associée à un risque plus faible de rétinopathie (RR[IC95 %]: 0,76[0,65-0,85]) et du risque de progression (RR[IC95 %]: 0,54[0,39-0,66]) chez les patients ayant un contrôle glycémique intensif. Ces bénéfices sont apparus lors de la troisième année de suivi. L'atteinte de l'HbA<sub>1c</sub> cible a également été associée à un risque plus faible de 39 % de la microalbuminurie et de la neuropathie clinique (RR[IC95 %]: 0,60[0,38-0,74]).

L'étude UKPDS a démontré des résultats similaires chez de nouveaux diabétiques de type 2 ayant une maîtrise glycémique intensive avec l'insuline ou une sulfonylurée<sup>59</sup>. Dans cette étude, la différence de 0,9 % du taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> entre les groupes de maîtrise glycémique intensive et conventionnelle a été associée à une différence de tous les événements liés au diabète (complication microvasculaire, complication cardiovasculaire ou décès) après 10 ans de suivi (RR[IC95 %]: 0,88[0,79-0,99]). Cette différence était surtout attribuable à un risque plus faible des événements microvasculaires (RR[IC95 %]: 0,75[0,60-0,93]), en particulier de la rétinopathie. Ce risque plus faible des événements microvasculaires entre les deux groupes d'intervention apparaît autour de la huitième année de suivi. Les résultats de l'étude UKPDS-34 suggèrent des tendances favorables sur les événements microvasculaires parmi les patients obèses traités avec la metformine<sup>55</sup>.

D'autres études d'envergure ont confirmé les avantages d'une maîtrise glycémique intensive chez les patients atteints d'un diabète de type 2 depuis plusieurs années. Ces bénéfices sur la réduction du risque d'événements microvasculaires ont toutefois été plus modestes. Dans l'étude *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 1,5 % a été observée chez les patients ayant une maîtrise glycémique intensive après un suivi médian de 5,6 ans<sup>63</sup>. Suite à cette étude, seul un risque plus faible de la progression vers une albuminurie (HR[IC95 %]: 0,69[0,51-0,93]) a été associé à la maîtrise glycémique intensive. Dans l'étude *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), le contrôle glycémique intensif avec le gliclazide a permis l'atteinte d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur (6,5 vs. 7,3 %) après un suivi de 5 ans<sup>60</sup>. Cette

réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> a entraîné une incidence réduite des complications microvasculaires graves (RR[IC95 %]: 0,86[0,77-0,97]), dont un risque plus faible de néphropathie (RR[IC95 %]: 0,79[0,66-0,93]). Ce risque plus faible entre les deux groupes d'intervention apparaît autour de la quatrième année de suivi. Aucun effet sur la rétinopathie n'a cependant été observé. L'étude *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) a rapporté un risque plus faible de microalbuminurie (HR[IC95 %]: 0,79[0,69-0,90]) associé à une maîtrise glycémique intensive ciblant une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 6 %<sup>61</sup>. Dans ces études, l'obtention plus conservatrice de bénéfices par rapport à ceux de DCCT et UKPDS pourrait s'expliquer par un âge moyen des patients plus élevé, la plus grande présence d'antécédents de maladies microvasculaires, une durée de thérapie intensive plus courte, et l'atteinte de valeurs d'HbA<sub>1c</sub> plus basses. Les résultats principaux des études sont inclus dans la figure 4, et les détails des études sont précisés dans le Tableau III.

Trois études cliniques prospectives randomisées ont évalué l'effet des incrétines sur la survenue de complications microvasculaires. L'étude *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial* (EMPAREG) portait sur l'ajout de l'empagliflozine aux soins standards chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire<sup>64</sup>. La seconde étude *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) évaluait les effets du liraglutide s'ajoutant aux soins standards chez une population de diabétique de type 2 à haut risque de maladie cardiovasculaire<sup>65</sup>. La troisième étude *Canagliflozin and Cardiovascular and renal event in type 2 diabetes* (CANVAS) évaluait les effets de la canagliflozine s'ajoutant aux soins standards chez une population de diabétique de type 2 à haut risque de maladie cardiovasculaire<sup>66</sup>. Les données de ces trois études ont révélé des bénéfices significatifs particulièrement dans le cas de l'empagliflozine et de la canagliflozine sur la progression vers la néphropathie (respectivement RR[IC95 %]: 0,61[0,53-0,71]<sup>64</sup> et HR[IC95 %]: 0,60[0,47-0,77]<sup>66</sup>).



Un suivi à long terme des études DCCT, UKPDS et ADVANCE a indiqué que les avantages microvasculaires observés perduraient<sup>67-70,80</sup>. De plus, ces avantages ont persisté chez les patients ayant une maîtrise glycémique intensive, même s'ils obtenaient des glycémies similaires à celles des patients ayant une maîtrise glycémique conventionnelle dans la période subséquente<sup>67-69,80</sup>. Les détails de ces études sont précisés dans le Tableau IV.

Étude	Description de l'événement	Comparateurs	HR/RRs ajustés (IC95%)
DCCT (1993)	rétinopathie	HbA1c < 6 % avec insuline vs. maîtrise glycémique conventionnelle	0,37[0,29-0,48]
	microalbuminurie		0,61[0,48-0,79]
	neuropathie		0,40[0,26-0,62]
UKPDS (1998)	complications microvasculaires	glycémie < 6 mmol/L avec insuline ou sulfonylurée vs. maîtrise conventionnelle	0,75[0,60-0,93]
	insuffisance rénale		0,73[0,25-2,14]
	rétinopathie		0,71[0,53-0,96]
ACCORD (2008)	complications microvasculaires	HbA1c < 6,5 % avec gliclazide vs. traitement sans gliclazide	0,96[0,89-1,02]
	microalbuminurie		0,79[0,69-0,90]
ADVANCE (2008)	complications microvasculaires	HbA1c < 6,0 % vs. HbA1c: 7,0-7,9 %	0,86[0,77-0,97]
	néphropathie		0,79[0,66-0,93]
	microalbuminurie		0,91[0,85-0,98]
EMPAREG (2015)	complications microvasculaires	empagliflozine 10 ou 25mg vs. placebo	0,62[0,54-0,70]
	néphropathie		0,61[0,55-0,69]
LEADER (2016)	complications microvasculaires	liraglutide vs. placebo	0,84[0,73-0,97]
	néphropathie		0,78[0,67-0,92]
CANVAS (2017)	progression de l'albuminurie	canagliflozine 100mg ou 300mg vs. placebo	0,73[0,67-0,79]
	néphropathie sévère		0,60[0,47-0,77]

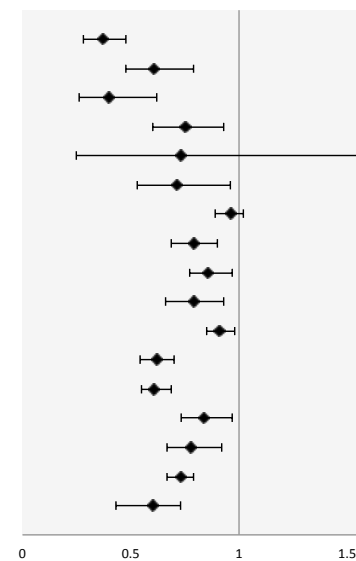


Figure 4: Estimés ajustés des principales études randomisées sur les événements microvasculaires associés à une maîtrise glycémique intensive ou à un antidiabétique

## 4.2 Complications cardiovasculaires

L'association entre l'utilisation des antidiabétiques et la survenue de complications cardiovasculaires a fait l'objet de plusieurs controverses. Celles-ci ont débuté en 1970 avec l'étude *University Group Diabetes Program* qui concluait à une cardiotoxicité des sulfonylurées de première génération<sup>81</sup>. Depuis, de nombreuses études ont tenté d'évaluer le risque réel de ces agents. Cependant, il apparaît difficile de distinguer les bénéfices et les risques associés à l'utilisation des sulfonylurées, considérant la sévérité du diabète, le risque accru de complications cardiovasculaires associées au diabète, et la nécessité d'intensifier la thérapie antidiabétique<sup>82</sup>. Les études principales sont présentées, sauf pour les études consacrées aux TZDs, étant donné leur association à un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque reconnue par la *Food and Drug Administration*, ce qui a mené à une réduction substantielle de leur utilisation<sup>76,83-85</sup>.

### 4.2.1 Études randomisées et méta-analyses

Les résultats des multiples études consacrées à l'association entre les antidiabétiques et leur effet cardiovasculaire ont été regroupés en six méta-analyses<sup>86-91</sup>. La majorité de ces méta-analyses a rapporté un risque d'événements cardiovasculaires significativement plus faible de 9 à 15 % avec une maîtrise glycémique intensive<sup>88-90</sup> par rapport à une maîtrise glycémique conventionnelle, particulièrement chez les utilisateurs de metformine. Ce risque plus faible s'explique principalement par une réduction de 15 à 17 % du risque d'infarctus du myocarde non fatal, alors qu'il n'y avait pas d'effet sur les accidents vasculaires cérébraux. Toutefois, ces méta-analyses incluent les données pour une période d'observation maximale de 5 ans, alors que la plupart des études incluses ont une durée inférieure à 12 mois, ce qui apparaît insuffisant pour évaluer l'impact sur les complications cardiovasculaires. Aussi, les méta-analyses incluent plusieurs études dont l'objectif est d'évaluer l'innocuité du traitement<sup>88,90</sup>. Les résultats des études cliniques principales incluses dans les méta-analyses sont présentés à la figure 5 et les détails des études sont précisés dans le Tableau III.

L'étude DCCT a démontré que la maîtrise glycémique intensive avec l'insuline, par rapport à la maîtrise glycémique conventionnelle n'a pas eu d'effet significatif sur le risque de développer un événement cardiovasculaire majeur (RR[IC95 %]: 0,59[0,32-1,10])<sup>58</sup>. L'événement cardiovasculaire majeur était défini par une mortalité cardiovasculaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, ou une maladie périphérique. Toutefois, cette étude a été réalisée auprès de jeunes diabétiques de type 1 exempts de maladie ou de facteur de risque cardiovasculaire. La survenue de complications cardiovasculaires était donc peu fréquente. Ensuite, dans l'étude UKPDS, la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> chez

de nouveaux diabétiques de type 2 ayant une maîtrise glycémique intensive avec l'insuline ou une sulfonylurée a été associée à une tendance favorable où les patients souffraient moins souvent d'infarctus du myocarde (RR[IC95 %]: 0,58[0,32-1,07])<sup>59</sup>. Parmi les patients obèses traités avec la metformine (UKPDS-34), le contrôle glycémique intensif avec la metformine a été associé à un risque plus faible des infarctus du myocarde (RR[IC95 %]: 0,61[0,41-0,89]) et des atteintes cardiovasculaires (RR[IC 95%]: 0,70[0,52-0,95]) par rapport au contrôle glycémique conventionnel<sup>55</sup>. L'atteinte cardiovasculaire était définie par un infarctus du myocarde, une mort soudaine, une angine, un accident vasculaire cérébral, ou une maladie périphérique. Ce risque plus faible entre les deux groupes d'intervention apparaît autour de la troisième année de suivi. Par contre, dans l'étude UKPDS et l'étude UKPDS-34, il n'y a pas eu de contrôle pour les pathologies complémentaires (hypertension et dyslipidémie), deux facteurs de risque influant la survenue de maladie cardiovasculaire.

D'autres études majeures ont évalué les effets d'une maîtrise glycémique intensive chez les patients atteints d'un diabète de type 2 depuis plusieurs années et ont obtenu des résultats divergeants. Ainsi, l'étude ACCORD a comparé la maîtrise glycémique intensive ciblant une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 6% à une maîtrise glycémique conventionnelle chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire<sup>61</sup>. Celle-ci a indiqué un risque significativement plus faible d'infarctus non fatal (RR[IC95 %]: 0,76[0,62-0,92]) et une absence d'effet pour les accidents vasculaires cérébraux associés à la maîtrise glycémique intensive. D'autre part, l'étude ADVANCE n'a pas indiqué d'effet significatif pour les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mortalité CV) (RR[IC95 %]: 0,94[0,84-1,06]) parmi les patients recevant la gliclazide en plus de leur traitement usuel<sup>60</sup>. Similairement dans l'étude VADT, la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 1,5 % observée avec un contrôle glycémique intensif (metformine ou glimepiride combiné à rosiglitazone) n'a pas été associée à une différence dans la survenue d'événements cardiovasculaires (RR[IC95 %]: 0,88[0,74-1,05])<sup>63</sup>. L'obtention de résultats divergents dans l'étude ACCORD, et l'absence de bénéfice dans les études VADT et ADVANCE peuvent être attribuées à un âge moyen plus élevé que ceux des études DCCT et UKPDS. Par conséquent, la prévalence plus élevée des complications cardiaques peut être associée à l'âge plutôt qu'au diabète<sup>92</sup>. Néanmoins, d'autres hypothèses impliquent une plus grande prévalence de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires<sup>60,93</sup>, une durée de thérapie intensive plus courte<sup>60,93</sup>, l'utilisation de plusieurs antidiabétiques<sup>93</sup>, l'utilisation plus fréquente d'antidiabétiques suspectés d'augmenter les risques cardiovasculaires (TZDs)<sup>60,94,95</sup>, l'utilisation accrue de l'insuline<sup>60,93</sup>, la survenue fréquente d'hypoglycémie<sup>60,93</sup> et l'atteinte de valeurs d'HbA<sub>1c</sub> plus basses<sup>60,93</sup>.

Plus récemment, trois études cliniques prospectives randomisées ont évalué l'effet des incrétines sur la survenue de complications cardiovasculaires. Les études EMPAREG<sup>64</sup>, LEADER<sup>65</sup> et CANVAS<sup>66</sup> portaient sur l'ajout respectif de l'empagliflozine, le liraglutide ou la canagliflozine en plus des soins standards chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Ces combinaisons étaient comparées à un placebo ajouté aux soins standards. Cependant, les données de ces trois études n'ont pas révélé d'effet significatif sur le risque d'infarctus du myocarde non fatal ou d'un AVC non fatal associé à l'utilisation de l'empagliflozine, le liraglutide ou la canagliflozine.

Un suivi à long terme des études DCCT et UKPDS a vu émerger des bénéfices cardiovasculaires. Dans l'étude DCCT, un risque plus faible de maladie cardiovasculaire (HR[IC95 %]: 0,58[0,37-0,91]) et de maladie cardiovasculaire majeure (HR[IC95 %]: 0,43[0,31-0,88]) a été associée à la maîtrise glycémique intensive après 16,5 années de suivi<sup>67,80</sup>. Similairement, le suivi des diabétiques de type 2 de l'étude UKPDS a indiqué un risque plus faible d'infarctus du myocarde (RR[IC95 %]: 0,85[0,74-0,97]) avec la maîtrise glycémique intensive avec une sulfonylurée ou l'insuline. Dans ces cohortes, les bénéfices associés au contrôle glycémique intensif ont persisté, en dépit du fait que le contrôle glycémique devenait similaire pour tous les patients pendant la période de suivi subséquente<sup>67-69</sup>. Ce phénomène est souvent reconnu comme la « mémoire métabolique »<sup>96</sup>.

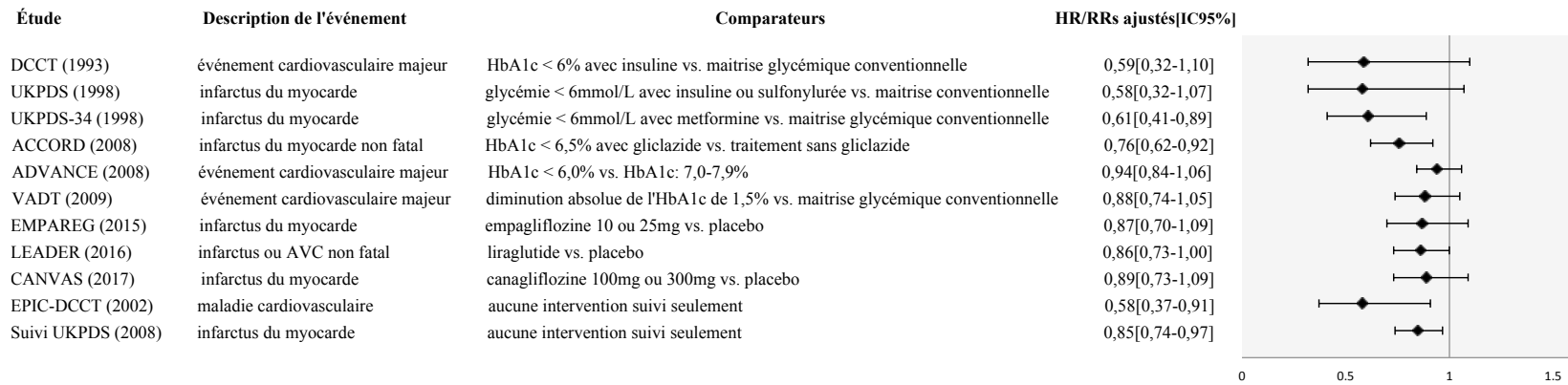


Figure 5: Estimés ajustés des principales études randomisées et leur suivi à long terme sur les événements cardiovasculaires associés à la maîtrise glycémique intensive ou à l'utilisation d'un antidiabétique

#### 4.2.2 Études observationnelles

Plusieurs études observationnelles ont rapporté des taux diminués de complications cardiovasculaires associés à l'utilisation des antidiabétiques, particulièrement la metformine, dans de grands échantillons populationnels. Quatre des cinq principales études indiquent notamment un risque plus faible de 11-47 % de maladie coronarienne et de 16-33 % d'insuffisance cardiaque suite à des traitements avec la metformine d'une durée de 1-9 ans<sup>73,75-78</sup> par rapport à des modifications des habitudes de vie ou à l'usage des sulfonylurées en monothérapie ou en combinaison.

Ces bénéfices ont été observés dans des échantillons variés de patients, d'origines ethniques différentes<sup>73,77,78</sup>, ou dans des populations spécifiques telles que des utilisateurs incidents<sup>77</sup>, ou des patients ayant des antécédents cardiovasculaires<sup>77</sup>. Aussi, les effets rapportés avec la metformine demeuraient favorables par comparaison aux changement des habitudes de vie<sup>73</sup>, ou à l'utilisation d'autres antidiabétiques en monothérapie<sup>78</sup> ou en combinaison<sup>75</sup>. Par ailleurs, les modèles statistiques des études observationnelles ont été ajustés pour un grand nombre de covariables, incluant, dans quatre études, des valeurs biocliniques<sup>73,75,76,78</sup>. Les détails de ces études sont présentés au Tableau V.

L'étude de Fung et al. a comparé la metformine à des modifications du style de vie sur le risque de complications cardiovasculaires parmi des diabétiques sans antécédent cardiovasculaire pendant un suivi de 5 ans<sup>73</sup>. Les patients étaient appariés pour leur propension à recevoir la metformine, puisque ceux recevant la metformine avaient des niveaux d'HbA<sub>1c</sub> légèrement plus élevés (7,0 vs 6,5 %) que ceux appliquant des modifications de leur style de vie. En dépit de ces ajustements, la survenue de complications cardiovasculaires était moindre dans le groupe metformine (HR[IC95 %]: 0,68[0,56-0,84]). Dans deux autres études, l'usage de la metformine a été associé à un risque plus faible de 21 % des infarctus du myocarde<sup>78</sup> et de 6 à 20 % des événements cardiaques non fatals et fatals<sup>77</sup> par rapport à l'usage de la sulfonylurée. Ces études se sont déroulées sur des périodes variant de 3 à 7 ans et les analyses étaient dépendantes du temps d'exposition, pour tenir compte de la substitution thérapeutique possible. Plus spécifiquement, l'étude de Schramm et al. a indiqué que les bénéfices étaient supérieurs de 6 à 25 % parmi les utilisateurs de metformine ayant des antécédents d'infarctus du myocarde<sup>77</sup>. Une quatrième étude a évalué les effets de différentes thérapies antidiabétiques lorsque la metformine en monothérapie n'était pas suffisante. Celle-ci a révélé un risque plus faible des événements cardiaques majeurs (HR[IC95 %]: 0,63[0,48-0,84] associé avec la combinaison de metformine et sulfonylurée par rapport à sulfonylurée seule sur une période de 1,2 ans<sup>75</sup>. Cette étude censurait les patients lorsqu'il y avait une substitution thérapeutique. Dans une cinquième étude, aucune différence n'a été observée sur la survenue de maladie coronarienne parmi les 20 450 nouveaux utilisateurs de monothérapie de metformine, de sulfonylurée ou de TZDs<sup>76</sup>. Toutefois, cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'innocuité des TZDs et sa durée médiane était de 2 ans, ce qui pourrait être insuffisant pour montrer une différence.

Les bénéfices rapportés par les quatre études observationnelles soutiennent l'association entre la metformine et un risque plus faible des événements cardiovasculaires parmi des populations variées sur une période prolongée, en accord avec les suivis des études DCCT et UKPDS. Similairement, une étude de cohorte récente, la *Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors* a indiqué une diminution de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque parmi un échantillon international de nouveaux utilisateurs d'incrétines (dont 79 % recevaient déjà la metformine), ce qui soutient les résultats des études EMPAREG et LEADER<sup>74</sup>.

#### **4.3 Mortalité cardiovasculaire et mortalité de toutes causes**

Le contrôle glycémique intensif par les agents de la classe thérapeutique des antidiabétiques ne produit pas d'effet sur le risque de mortalité, mais des bénéfices de survie ont été associés de façon spécifique à

l'utilisation de la metformine. Six méta-analyses d'études cliniques ont été réalisées pour évaluer l'association du contrôle glycémique intensif ou de l'utilisation des antidiabétiques sur la mortalité<sup>86-91</sup>. Celles-ci ont majoritairement mis en évidence l'absence d'effet significatif de la classe thérapeutique des antidiabétiques sur la mortalité de toutes causes ou cardiovasculaire<sup>88-90</sup>. Toutefois, les méta-analyses ont limité leur période d'observation maximale à 5 ans, et plusieurs études incluses avaient un suivi inférieur à 12 mois. Or, cette durée de suivi n'est pas suffisante pour évaluer l'efficacité des antidiabétiques sur un événement comme la mortalité, considérant que les bénéfices microvasculaires apparaissent après plusieurs années de traitement et que les bénéfices sur la mortalité peuvent nécessiter davantage de temps pour être observés. Par ailleurs, plusieurs des études incluses dans ces méta-analyses visaient à évaluer l'innocuité cardiovasculaire des antidiabétiques. Ainsi, elles n'étaient pas élaborées pour estimer l'association d'intérêt selon une perspective d'efficacité des antidiabétiques à réduire la mortalité. En dépit de ces limites, une méta-analyse a rapporté un risque plus faible de mortalité cardiovasculaire avec la metformine ((OR[IC95 %]: 0,74[0,62-0,89]) comparée à un autre antidiabétique ou un placebo<sup>86</sup>. Ces bénéfices associés à la metformine, à l'instar des autres antidiabétiques, soulèvent la question de savoir si le type d'antidiabétique est plus important que l'amplitude de la réduction de la glycémie pour diminuer la mortalité. Les résultats des études cliniques principales sont présentés à la figure 6 et les détails des études sont précisés dans les Tableaux III et IV.

#### 4.3.1 Études randomisées

Les données les plus probantes sur le risque plus faible de mortalité avec l'utilisation des antidiabétiques ont été obtenues de l'étude UKPDS-34. Cette étude a comparé un contrôle glycémique intensif par la metformine chez des diabétiques obèses avec un contrôle glycémique conventionnel, qui consiste de changements des habitudes alimentaires, de l'utilisation des sulfonyles et/ou de l'insuline. Dans cette étude, un contrôle glycémique intensif par la metformine en monothérapie était associé à un risque plus faible de mortalité liée au diabète (RR[IC95 %]: 0,58[0,37-0,91]) et de mortalité de toutes causes (RR[IC95 %]: 0,64[0,45-0,91])<sup>55</sup>. De plus, le contrôle glycémique intensif par la metformine était associé à un risque plus faible de mortalité de toutes causes par rapport au contrôle glycémique intensif par l'insuline ou une sulfonyle (p=0,021)<sup>55</sup>. Toutefois, cette même étude présentait des résultats controversés concernant les bénéfices de survie avec les antidiabétiques. D'abord, les patients obèses traités par la metformine ne formaient qu'un petit sous-groupe de l'étude UKPDS. Dans celle-ci, la maîtrise glycémique intensive avec l'insuline ou une sulfonyle n'a pas été associée à un risque plus faible de mortalité liée au diabète (RR[IC95 %]: 0,90[0,78-1,11]), ou de

mortalité de toutes causes (RR[IC95 %]: 0,94[0,80-1,10])<sup>59</sup>. De plus, l'ajout de la metformine à une sulfonylurée chez des patients non obèses, dans un autre sous-groupe de l'étude UKPDS-34, a entraîné un risque plus élevé de mortalité cardiaque (RR[IC95 %]: 1,96[1,03-3,75]) et de mortalité de toutes causes (RR[IC95 %]: 1,60[1,02-2,52])<sup>55</sup>. Les patients de ce sous-groupe souffraient d'un diabète de plus longue date et avaient une glycémie plus élevée à la base. Par ailleurs, dans l'étude UKPDS, il n'y a pas eu de contrôle pour les autres facteurs de risque associés à la survenue de maladie cardiovasculaire, telles que l'hypertension et la dyslipidémie.

D'autres études ont évalué les effets d'un contrôle intensif de la glycémie sur la mortalité. L'étude ACCORD avait été conduite chez des diabétiques atteints de maladies cardiovasculaires ou à risque cardiovasculaire élevé<sup>61</sup>. Toutefois, l'analyse de données intermédiaires a mis en évidence un excès de mortalité cardiovasculaire (HR[IC95 %]: 1,35[1,04-1,76]) et de mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 1,22[1,01-1,46]) avec la maîtrise glycémique intensive en comparaison avec la maîtrise glycémique conventionnelle. Ces résultats ont mené à une cessation prématurée de l'étude après 3,5 ans de suivi. D'autre part, l'étude ADVANCE n'a pas démontré d'effet sur la mortalité cardiovasculaire (HR[IC95 %]: 0,88[0,74-1,04]) ou la mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 0,93[0,83-1,06]) parmi les patients ayant un contrôle glycémique intensif avec la gliclazide<sup>60</sup>. Dans l'étude VADT, la différence du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 1,5 % observée avec la maîtrise glycémique intensive (metformine ou glimepiride combiné à rosiglitazone) en comparaison avec la maîtrise glycémique conventionnelle n'a pas été associée à une différence dans la survenue de la mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 1,07[0,81-1,42])<sup>63</sup>. Néanmoins, l'absence de bénéfice dans ces trois études peut être attribuée à plusieurs différences avec les patients de l'étude UKPDS. D'abord, l'âge moyen plus élevé peut expliquer une prévalence plus élevée des complications cardiaques associées à l'âge plutôt qu'au diabète<sup>92</sup>. Aussi, la diminution rapide du taux d'HbA<sub>1c</sub> (sur 4 mois dans l'étude ACCORD) chez des patients atteints d'hyperglycémie chronique depuis plusieurs années peut être suspectée. De plus, la présence plus importante de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires<sup>60,93</sup>, une durée de thérapie intensive plus courte<sup>60,93</sup>, et l'atteinte de valeurs d'HbA<sub>1c</sub> plus basses<sup>60,93</sup> peuvent contribuer à cette absence de bénéfice. Finalement, l'utilisation plus fréquente d'antidiabétiques suspectés d'augmenter les risques cardiovasculaires (TZDs)<sup>60,94,95</sup>, l'utilisation de plusieurs antidiabétiques<sup>93</sup>, l'utilisation accrue de l'insuline<sup>60,93</sup>, et la survenue fréquente d'hypoglycémie<sup>60,93</sup> constituent d'autres facteurs susceptibles d'influencer les résultats observés.



Plus récemment, trois études cliniques prospectives randomisées ont évalué l'effet des incrétines sur la survie chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Dans l'étude EMPAREG, l'ajout de l'empaglifozine aux soins standards a entraîné un risque plus faible de mortalité cardiovasculaire (HR[IC95 %]: 0,62[0,49-0,77]) et de mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 0,68[0,57-0,82]) après un suivi médian de 3,1 années<sup>64</sup>. Les bénéfices associés à l'empaglifozine impliquent des mécanismes multidimensionnels, notamment une diurèse (réduction du volume extracellulaire et de la précharge cardiaque), une réduction de la pression artérielle systolique (par ~3mm Hg) et de la demande cardiaque en oxygène, et une réduction du poids (~2 kg)<sup>97</sup>. En outre, l'étude LEADER a démontré des bénéfices similaires associés à l'ajout du liraglutide aux soins standards (mortalité cardiovasculaire (HR[IC95 %]: 0,78[0,66-0,93]) et mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 0,85[0,74-0,97]))<sup>65</sup>. Toutefois, dans l'étude CANVAS, l'ajout de la canagliflozine aux soins standards n'a pas été associé à un effet significatif sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité de toutes causes après un suivi médian de 3,6 années<sup>66</sup>. Les études EMPAREG et LEADER ont mené à une mise à jour des lignes directrices canadiennes du diabète. Celles-ci recommandent maintenant que les patients atteints de maladies cardiovasculaires n'atteignant pas les cibles glycémiques avec la metformine reçoivent un antidiabétique dont les bénéfices cardiovasculaires ont été démontrés<sup>54,98</sup>.

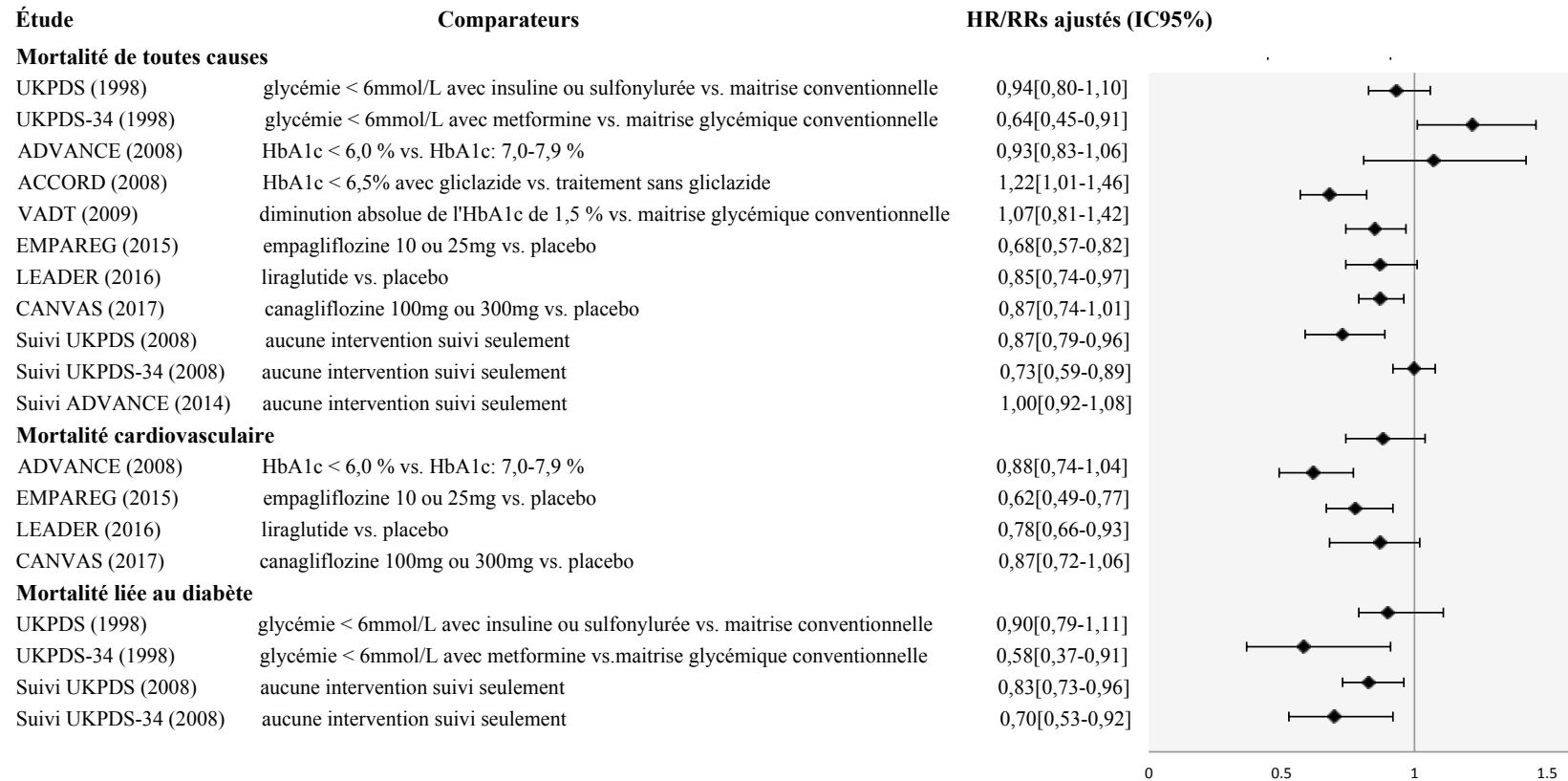


Figure 6: Estimés ajustés des principales études randomisées et leur suivi à long terme sur la mortalité associée à une maîtrise glycémique intensive ou à un antidiabétique

Le suivi à long terme de l'étude UKPDS a indiqué un risque progressivement plus faible de mortalité de toutes causes (RR[IC95%]: 0,87[0,79-0,96]) chez les utilisateurs de sulfonyleurée ou d'insuline. Parallèlement, les réductions observées chez ceux recevant la

metformine avaient persisté<sup>69</sup>. Ces bénéfices associés à la maîtrise glycémique intensive ont été observés bien que le contrôle glycémique pendant la période de suivi subséquente devenait semblable à celui des patients ayant reçu le traitement conventionnel<sup>67-69</sup>.

#### 4.3.2 Études observationnelles

Les résultats des études cliniques ne sont pas concordants relativement à l'effet du contrôle glycémique intensif sur la mortalité cardiovasculaire ou de toutes causes, même si une tendance quant à un risque plus faible de mortalité se dégage chez les utilisateurs de metformine à long terme. Des études observationnelles ont été conduites sur le sujet. À cet effet, vingt-trois études de cohorte et une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte, d'une durée d'une année ou plus, ont évalué l'effet des antidiabétiques sur la mortalité. Les détails des études sont inclus dans le Tableau VI. Parmi celles-ci, une étude a associé la metformine à un risque plus faible de mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 0,71[0,55-0,91]) en comparaison avec des modifications des habitudes de vie sur une période de 5,2 ans<sup>73</sup>. Ensuite, seize études ont comparé la metformine en monothérapie à d'autres antidiabétiques en monothérapie ou en combithérapie. Plusieurs d'entre elles ont rapporté une association de la metformine à un risque plus faible de mortalité cardiovasculaire de 5 à 41 % sur des périodes variant de 2 à 5 ans en comparaison aux sulfonylurées<sup>77,99-104</sup>. Similairement, la metformine a diminué la mortalité de toutes causes de 5 à 48 % sur des périodes de 2 à 19 ans<sup>76-78,99,101-109</sup>. D'autre part, les études consacrées aux utilisateurs incidents de metformine en monothérapie<sup>77,99-101,105,108,110</sup> ont indiqué un risque plus faible de 24-36 % de la mortalité cardiovasculaire et de 13-40 % de la mortalité de toutes causes relativement aux utilisateurs de sulfonylurées<sup>77,99-101,105,108</sup>. En outre, trois études n'ont pas démontré de différence dans la mortalité, respectivement entre la metformine, les sulfonylurées plus récentes (glimépiride<sup>102</sup> et gliclazide<sup>103</sup>) et la pioglitazone<sup>76</sup>. À titre de comparaison, le traitement à l'insuline, a augmenté la survenue de mortalité de toutes causes de 50 % et la mortalité cardiaque de 49 % en comparaison avec les utilisateurs de metformine<sup>103</sup>.

Les différences entre les estimés de risque de mortalité des études peuvent s'expliquer par une présence variable d'antécédents cardiovasculaires (6-100 %) entre les patients des études, de la méthode d'évaluation de l'exposition aux antidiabétiques (ordonnances rédigées par les médecins vs. acquisition d'une ordonnance à la pharmacie), et d'une grande variation dans les covariables d'ajustement considérées. La censure pour l'utilisation d'autres antidiabétiques ou insuline, et le type de sulfonylurée (première vs. deuxième vs. troisième génération) comme comparateurs contribuent également aux différences observées. Par ailleurs, ces études ne tiennent généralement pas compte de

l'exposition réelle, soit l'adhésion à la thérapie antidiabétique par les patients. En effet, seules deux études mentionnent qu'elles déterminent la quantité de comprimés servis, la teneur et l'intervalle entre les services, afin de considérer les patients à risque seulement lorsqu'ils prennent leur antidiabétique respectif<sup>103,104</sup>. Malgré ces limites, les résultats soutiennent un risque plus faible de mortalité de toutes causes et de mortalité cardiovasculaire chez les utilisateurs de metformine en monothérapie.

L'association des combinaisons d'antidiabétiques avec la mortalité est plutôt variable. Dans certaines études, le traitement combiné d'antidiabétiques a diminué la mortalité cardiovasculaire de 36-39 %<sup>99,100,108</sup> et la mortalité de toutes causes de 11-32 %<sup>75,104,105,108</sup> en comparaison avec les sulfonyleurées. Une tendance similaire sur la mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 0,83[0,57-1,01]) a été observée en comparaison à l'insuline<sup>111</sup>. Dans d'autres études, la combinaison d'antidiabétiques n'avait pas d'effet sur la mortalité par rapport à la metformine seule ou une sulfonyleurée seule<sup>106,111,112</sup>. Alors que d'autres études ont indiqué un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire et de mortalité de toutes causes avec une combinaison d'antidiabétiques relativement à la metformine (respectivement RR: 2,29-2,43 et 2,16-2,47<sup>101</sup>), et la sulfonyleurée seule (respectivement OR[IC95 %]: 1,73[1,17-2,55] et 1,63[1,27-2,09]<sup>113</sup>). Les périodes de suivi de ces études s'échelonnaient sur 1 à 13 ans. Dans la majorité de ces études, la combinaison d'antidiabétiques était composée de metformine et d'une sulfonyleurée. Une étude a comparé les différentes combinaisons d'antidiabétiques entre elles et a indiqué qu'un traitement combiné de metformine et pioglitazone a diminué la mortalité par rapport à la combinaison sulfonyleurée et metformine (HR[IC95 %]: 0,71[0,52-0,97] sur une période de 1,2 ans<sup>75</sup>. D'autres études ont comparé les combinaisons d'antidiabétiques incluant la metformine à celles n'en incluant pas, mais les résultats ont aussi été variables, favorables à un risque plus faible de mortalité<sup>114</sup> ou sans effet sur celle-ci<sup>115</sup>.

Les différences obtenues entre les études peuvent aussi être attribuables à la variabilité dans les choix méthodologiques, tels que la sélection d'une population prévalente<sup>101,106,113</sup>, la sélection d'une population spécifique (vétérans)<sup>106</sup>, et la considération d'un usage exclusif seulement<sup>100</sup>. De plus, la plupart des études ne spécifient pas si les combinaisons d'antidiabétiques regroupent une bithérapie ou une trithérapie. Aussi, la plupart des études ne considèrent pas que les patients nécessitant une combinaison thérapeutique soient atteints d'un diabète plus sévère à risque d'un taux de complication associé plus important<sup>99,100</sup>. Une étude de cohorte récente a rapporté un risque plus faible de mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 0,49[0,41-0,57]) parmi un large échantillon multinational de nouveaux utilisateurs d'incrétines par rapport à des nouveaux utilisateurs d'autres antidiabétiques, bien que la

grande majorité de ces patients soient déjà utilisateurs d'au moins un antidiabétique<sup>74</sup>. Cette étude observationnelle soutient les résultats des études randomisées relatives à cette classe antidiabétique, et surpasse ces résultats puisqu'elle incluait une majorité de patients sans antécédent cardiovasculaire. Toutefois, l'évaluation des antidiabétiques en deuxième intention n'avait pas permis d'identifier de différences entre les classes<sup>116</sup>, et les organismes gouvernementaux n'ont pas encore statué sur les impacts cliniques et surtout économiques associés à cette récente étude<sup>117</sup>.

## **5. Impact des stratégies multifactorielles sur les complications associées au diabète**

L'hypertension artérielle et la dyslipidémie constituent deux facteurs de risque cardiovasculaires fréquents chez les diabétiques. D'ailleurs, l'hypertension et la dyslipidémie sont respectivement présentes chez 63 %<sup>4,118</sup> et 66 %<sup>3</sup> des patients atteints de diabète de type 2. Lorsque l'une de ces deux pathologies ou la combinaison des deux est présente chez les diabétiques, le risque cardiovasculaire est significativement augmenté<sup>119-121</sup>. Cela est d'autant plus préoccupant que l'hypertension est aussi fortement associée à la progression de la maladie rénale dans cette population<sup>122</sup>. La prise en charge de façon vigoureuse de ces pathologies est donc essentielle.

### ***5.1 Contrôle de la pression artérielle et de la dyslipidémie***

La réduction de la pression artérielle chez les diabétiques a été associée à de nombreux bénéfices, dont un risque plus faible de 11-51 % des événements cardiovasculaires<sup>123-126</sup>, et de 23-68 % des accidents vasculaires cérébraux<sup>62,123,125,127,128</sup>. La réduction de la pression artérielle a également mené à un risque plus faible de 25-67 % de la mortalité cardiovasculaire<sup>124-126,129</sup>, de 11-49 % de la mortalité de toutes causes<sup>123,125,126,128,129</sup>, de 17-40 % de néphropathie<sup>123,125,126,128</sup> et de 13-25 % la rétinopathie<sup>123,128</sup>. Les évidences des bénéfices du traitement de l'hypertension proviennent de plusieurs études spécifiques aux diabétiques ainsi que de sous-groupes dans les grandes études d'hypertension dans la population générale<sup>130-133</sup>. Ces études indiquent que l'élément principal de réduction du risque cardiovasculaire demeure la qualité du contrôle de la tension artérielle, plutôt que le choix de l'antihypertenseur en soi<sup>123,130,132-135</sup>. Par ailleurs, les études ont démontré les bénéfices des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II sur les complications cardiovasculaires et la mortalité<sup>128,130,131</sup> ainsi que sur la néphropathie<sup>136-138</sup>. Lorsqu'un deuxième agent est considéré, les bloqueurs des canaux calciques dihydropyridines sont priorisés vu leurs bénéfices cardiovasculaires supérieurs à une combinaison des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique<sup>139</sup>. Cependant, les études consacrées à l'intensification du contrôle de la pression artérielle ne tiennent pas compte de l'intensité du contrôle glycémique

concomitant. De plus, les études s'intéressant au contrôle intensif combiné de la pression artérielle et de la glycémie sont peu nombreuses et une étude recensée n'a pas été en mesure de mettre en évidence un bénéfice additionnel<sup>62</sup>.

En outre, les bénéfices associés à la diminution des LDL chez les patients dyslipidémiques sont principalement associés à l'utilisation des statines et ces bénéfices s'appliquent indépendamment de la présence du diabète<sup>140-145</sup>. Leur utilisation chez des patients atteints d'une maladie coronarienne a mené à un risque plus faible des événements coronariens majeurs de 24-36 %, des accidents vasculaires cérébraux de 37-48 %, de la mortalité totale de 13-44 % et de la mortalité cardiovasculaire de 17 %<sup>140,141</sup>. Des effets similaires ont aussi été associés à l'utilisation des statines, même chez les diabétiques sans maladie cardiovasculaire. Dans les sous-groupes de diabétiques des études *Treating to New Targets*<sup>142,143</sup> et *Heart Protection Study*<sup>145,146</sup>, l'utilisation respective d'atorvastatine et simvastatine a diminué de 25 et 22 % la survenue des événements cardiovasculaires chez les diabétiques atteints ou non d'une maladie cardiovasculaire. Toutefois, une des limites significatives de ces études consacrées à évaluer l'intensification du traitement de dyslipidémie réside en ce qu'elles ne tiennent pas compte de l'intensité du contrôle glycémique concomitant, ni de la durée du diabète, ce qui en rend difficile l'interprétation clinique.

## **5.2 Interventions multifactorielles**

La présence de plusieurs facteurs de risque, tels que l'hypertension et la dyslipidémie, et l'association de ces derniers à une fréquence élevée de complications diabétiques confirme la nécessité d'atteindre simultanément les cibles de glycémie, de cholestérol et d'hypertension. Une étude recensée a évalué l'effet des interventions pharmacologiques multifactorielles visant ces trois cibles chez les patients diabétiques. Le traitement comprenait un contrôle intensif de la glycémie avec l'introduction progressive des traitements pharmacologiques consacrés à l'atteinte des cibles de glycémie, d'hypertension et de cholestérol. À cet effet, une thérapie avec antidiabétiques, enzyme de conversion de l'angiotensine, et hypolipémiant a été utilisée pendant une période de 7,8 ans et suivie d'une période observationnelle jusqu'à 13,4 ans<sup>147-150</sup>. Le contrôle intensif des trois cibles a été associé à des risques plus faibles de maladies cardiovasculaires (HR[IC95 %]: 0,55[0,39-0,77]), de néphropathie (HR[IC95 %]: 0,39[0,17-0,87]), de rétinopathie (HR[IC95 %]: 0,42[0,21-0,86]), de mortalité cardiovasculaire (HR[IC95 %]: 0,38[0,19-0,75]) et de mortalité de toutes causes (HR[IC95 %]: 0,55[0,36-0,83]) par rapport au groupe de traitement conventionnel. Toutefois, cette étude ne peut pas être généralisée à toute la population puisque la présence d'autres complications à

l'entrée dans la cohorte n'est pas mentionnée. De plus, l'étude se déroulait pendant les années '90, une période précédant les résultats des études DCCT et UKPDS, et lors de laquelle les cibles de traitement n'étaient pas aussi strictes qu'actuellement. D'ailleurs, une autre étude plus récente a rapporté qu'une intervention multifactorielle similaire chez de nouveaux diabétiques n'avait pu montrer un effet sur les événements cardiovasculaires ou la mortalité<sup>151</sup>. De surcroît, les études qui ont évalué l'intensification du traitement de dyslipidémie ou d'une diminution de la pression artérielle sont limitées par leur incapacité à inclure le degré d'intensité du contrôle glycémique concomitant, ou la durée du diabète. Ainsi, des études additionnelles sont nécessaires pour évaluer l'impact des interventions multifactorielles, bien que les bénéfices de telles interventions soient fortement suspectés surtout lorsque les risques de mortalité cardiovasculaire sont augmentés<sup>152</sup>.

**Tableau VI: Résumé des études observationnelles qui ont comparé l'utilisation d'un contrôle glycémique intensif (ou l'utilisation d'un antidiabétique) à l'utilisation d'un autre antidiabétique et leurs résultats sur la survie.**

Étude	Devis de l'étude	Méthodologie		Résultats (HR/RR/OR[IC 95 %])		
		population	agents évalués			
<b>Andersson</b> <sup>104</sup>	Cohorte rétrospective registre national du Danemark (1997-2006)	10 920 patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque âge moyen: 72 ans 55 % ♂ durée de suivi médiane: 2,3 ans (jusqu'à 10 ans) utilisateurs prévalents		mortalité de toutes causes	mortalité CV	
			metformine (monothérapie)	<b>0,85[0,75-0,98]</b>	<b>0,79[0,65-0,96]</b>	
			metformine+sulfonylurée	<b>0,89[0,82-0,96]</b>	0,94[0,85-1,05]	
			metformine+insuline	0,96[0,82-1,13]	0,94[0,74-1,18]	
			insuline	<b>1,14[1,06-1,20]</b>	1,09[1,00-1,19]	
				-metformine+sulfonylurée+insuline et sulfonylurée+insuline: non-significatif -Référence: sulfonylurées en monothérapie -modèle ajusté: année calendrier, âge, sexe, indice de comorbidité de Charlson, complications diabétiques, bêta-bloqueurs, hypolipémiants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, thiazides, spironolactone, bloqueurs des canaux calciques, digoxine, antiplaquettaires, anticoagulants, diurétiques de l'anse.		
<b>Azoulay</b> <sup>105</sup>	cas-témoin imbriquée dans une cohorte <i>UK General Practice Research Database</i> (1988-2008)	84 231 patients âge moyen: 64 ans 55 % ♂ durée de suivi moyenne: 4,3 ans HbA <sub>1c</sub> : 7 % <u>nouveaux utilisateurs</u> insuline exclue		mortalité de toutes causes (toute durée)	mortalité de toutes causes (≥ 8 mois)	
			metformine + sulfonylurée	<b>0,77[0,70-0,85]</b>	<b>0,73[0,65-0,82]</b>	
			metformine en monothérapie	<b>0,70[0,64-0,75]</b>	<b>0,74[0,68-0,81]</b>	
<b>Eurich</b> <sup>108</sup>	cohorte rétrospective <i>Saskatchewan Health databases</i> (1991-1996)	1 833 patients nouveaux insuffisants cardiaque âge moyen: 72 ans 57 % ♂ durée de suivi moyenne: 2,5 ans (jusqu'à 9 ans) <u>nouveaux utilisateurs</u> insuline exclue		mortalité de toutes causes (1 an)	mortalité de toutes causes (toute durée)	
			metformine	<b>0,66[0,44-0,97]</b>	<b>0,70[0,54-0,91]</b>	
			metformine + sulfonylurée	<b>0,54[0,42-0,70]</b>	<b>0,61[0,52-0,72]</b>	
<b>Evans</b> <sup>101</sup>	cohorte rétrospective <i>Diabetes Audit and</i>	5 730 diabétiques de type 2 âge moyen: 63 ans		mortalité de toutes causes	mortalité cardiovasculaire	
				sulfonylurée	<b>1,43[1,15-1,77]</b>	<b>1,70[1,18-2,45]</b>



	<i>Research in Tayside Scotland</i> (1994-2001)	54 % ♂ durée de suivi: jusqu'à 8 ans HbA <sub>1c</sub> : 7,9 % nouveaux utilisateurs (sauf pour groupe avec ajout) insuline exclue	metformine + ajout sulfonylurée	<b>2,47[1,88-3,25]</b>	<b>2,29[1,45-3,61]</b>
			sulfonylurée + ajout metformine	<b>2,16[1,68-2,78]</b>	<b>2,43[1,61-3,66]</b>
			metformine + sulfonylurée	0,60[0,35-1,04]	0,62[0,25-1,52]
				-Référence: metformine en monothérapie -Modèle ajusté: âge, sexe, durée du diabète, pression artérielle, cholestérol, HbA <sub>1c</sub> , tabagisme, admission antérieure à l'hôpital et traitement avec des médicaments cardiovasculaires.	
<b>Evans</b> <sup>109</sup>	cohorte prospective <i>Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland</i> (1994-2003)	422 diabétiques avec insuffisance cardiaque incidente âge moyen: 75 ans 54 % ♂ durée de suivi: jusqu'à 8 ans HbA <sub>1c</sub> : 7,4 % <u>Utilisateurs prévalents</u> insuline exclue	metformine seule ou combinaison	<b>0,60[0,37-0,97]</b>	mortalité de toutes causes (1 an) mortalité de toutes causes (toute durée) <b>0,67[0,51-0,88]</b>
				- Référence: sulfonylurée - Modèle ajusté: âge, sexe, durée de diabète, créatinine et HbA <sub>1c</sub> .	
<b>Fisman</b> <sup>153</sup>	cohorte formée des patients évalués pour la participation mais non inclus dans la <i>bezafibrate infarction prevention study</i>	2 275 diabétiques avec une maladie coronarienne âge moyen: 60 ans 76 % ♂ durée de suivi moyenne: 7,7 ans (jusqu'à 9 ans)	glyburide en monothérapie	mortalité de toutes causes <b>1,22[1,01-1,45]</b>	
			metformine en monothérapie	1,26[0,81-1,96]	
			metformine+sulfonylurée	<b>1,53[1,20-1,96]</b>	
				- Référence: 9 047 non-diabétiques avec maladie coronarienne - Modèle ajusté: sexe, glycémie, triglycérides, indice de masse corporelle.	
<b>Fung</b> <sup>73</sup>	cohorte des banques de données administratives du <i>Hong Kong Hospital Authority</i> (2008)	11 293 diabétiques de type 2 âge moyen: 62 ans 40 % ♂ durée de suivi médiane: 5 ans HbA <sub>1c</sub> : 6,8 % utilisateurs prévalents	metformine en monothérapie vs modifications du style de vie	mortalité toute cause : <b>0,71[0,55-0,91]</b> -Référence: modifications du style de vie; apparié pour un score de propension à recevoir la metformine - Modèle ajusté: âge, sexe, tabagisme, consommation d'alcool, niveau d'éducation, paramètres cliniques, durée du diabète, hypertension, utilisation d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs.	
<b>Gosmanova</b> <sup>107</sup>	cohorte rétrospective Veterans Affairs Medical Center, Memphis (2000-2006)	2 206 patients âge moyen: 63 ans 97 % ♂ durée de suivi moyenne: 5 ans HbA <sub>1c</sub> : 8,4 % utilisateurs prévalents insuline : 17 %	metformine (monothérapie ou combinaison) insuline	mortalité de toutes causes <b>0,77[0,64-0,93]</b> <b>1,62[1,29-2,03]</b>	
				-Référence: sulfonylurée seule ou en combinaison avec des antidiabétiques autres que metformine -Modèle ajusté: âge, race, clairance à la créatinine, HbA <sub>1c</sub> , inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, statines	
<b>Guilford</b> <sup>112</sup>	cohorte prospective <i>UK General Practice Research Database</i> (1992-1998)	11 587 patients âge moyen: 64 ans 53 % ♂ durée de suivi moyenne: 2 ans nouveaux utilisateurs seulement metformine et sulfonylurée	metformine ajouté à sulfonylurée (référence sulfonylurée seule) sulfonylurée ajouté à metformine (référence metformine seule)	mortalité de toutes causes 1,06[0,85-1,31] 0,95[0,64-1,40]	
				-Modèle ajusté pour âge, années de traitement, présence de maladie coronarienne ou utilisation d'au moins un médicament CV	
<b>Kahler</b> <sup>106</sup>	cohorte rétrospective	39 721 patients		% des antidiabétiques	mortalité de toutes causes

	Veterans Health Administration (1998-2000)	âge moyen: 67 ans 98 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 7,4 % durée de suivi: 15 mois utilisateurs prévalents insuline: exclus	metformine (monothérapie)	7,5 %	0,87[0,68-1,10]				
			metformine+sulfonylurée	34,8 %	0,92[0,82-1,05]				
			TZD (monothérapie ou combinaison)	1,7 %	1,04[0,75-1,46]				
				-Référence: utilisateurs de sulfonylurées en monothérapie (48% de tous les utilisateurs) -5 scores de propension ont été utilisés pour déterminer la propension de chaque patient à recevoir un antidiabétique spécifique. -Modèle ajusté: score de propension, durée du diabète, HbA <sub>1c</sub> , créatinine, visites médicales, utilisation d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs					
<b>Kosiborod</b> <sup>74</sup>	cohorte tirée des banques de données administratives tirées de registres nationaux américains, de la Norvège, Danemark, Suède, Allemagne et Angleterre (2012-2016)	309 056 patients nouveaux utilisateurs âge moyen: 57 ans 56 % ♂ 79 % recevait la metformine 13 % avaient une maladie CV	canagliflozine, dapagliflozine, ou empagliflozine vs. autre antidiabétique	Mortalité de toutes causes: <b>0,49[0,41-0,57]</b> Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou mortalité de toutes causes: <b>0,54[0,48-0,60]</b>  -Score de propension pour recevoir une insuline et patients appariés 1:1 pour l'exposition à une insuline ou à un autre antidiabétique. -Ajusté pour histoire d'insuffisance cardiaque, âge, sexe, antécédents cardiaques, hypertension, indice de masse corporelle, durée de diabète, médicaments cardiovasculaires					
<b>Johnson</b> <sup>99</sup>	cohorte prospective Saskatchewan Health databases (1991-1996)	12 272 patients âge moyen: 64 ans 55 % ♂ durée de suivi: 1-9 ans (moyenne 5 ans) nouveaux utilisateurs insuline exclue		mortalité de toutes causes		mortalité CV			
			metformine (monothérapie)	<b>0,60[0,49-0,74]</b>		<b>0,64[0,49-0,84]</b>			
			metformine+sulfonylurée	<b>0,66[0,58-0,75]</b>		<b>0,64[0,54-0,77]</b>			
	-Référence : utilisateurs de sulfonylurées en monothérapie -Modèle ajusté pour âge, sexe, utilisation de dérivés nitrés, <i>Chronic Disease Score</i>								
<b>Johnson</b> <sup>100</sup>	cohorte rétrospective Saskatchewan Health databases (1991-1999)	4 142 patients âge moyen: 66 ans 56 % ♂ durée de suivi moyenne: 4,9 ans (jusqu'à 9 ans) nouveaux utilisateurs insuline exclue		mortalité CV		mortalité ou hospitalisation CV			
			metformine (monothérapie)	0,76[0,58-1,00]		<b>0,82[0,68-0,98]</b>			
			metformine+sulfonylurée	<b>0,59[0,45-0,78]</b>		0,96[0,82-1,12]			
	-3034 patients exclus car n'ont pas reçu la dose quotidienne minimale pendant au moins 6 mois -Référence: sulfonylurée en monothérapie -Modèle ajusté pour âge, sexe, usage de dérivés nitrés, <i>Chronic Disease Score</i> , et 2 scores de propension à recevoir respectivement la metformine et la combinaison sulfonylurée+metformine								
<b>Jørgensen</b> <sup>103</sup>	Cohorte rétrospective registre national du Danemark (1997-2006)	9 876 utilisateurs d'antidiabétiques admis à l'hôpital pour un IM âge moyen: 72ans 57 % ♂ durée de suivi moyenne: 2,2 ans utilisateurs prévalents de monothérapie (diabétiques depuis 5 ans)		mortalité CV et/ou IM non-fatal		mortalité CV		mortalité de toutes causes	
			glibenclamide	<b>1,31 [1,17-1,46]</b>		<b>1,37[1,21-1,54]</b>		<b>1,34[1,19-1,50]</b>	
			glimépiride	<b>1,19 [1,06-1,32]</b>		<b>1,32[1,17-1,48]</b>		<b>1,30[1,16-1,45]</b>	
			glipizide	<b>1,25 [1,11-1,42]</b>		<b>1,33[1,16-1,52]</b>		<b>1,30[1,14-1,48]</b>	
			tolbutamide	<b>1,18 [1,03-1,34]</b>		<b>1,22[1,06-1,41]</b>		<b>1,21[1,06-1,38]</b>	
			gliclazide	1,03 [0,88-1,22]		1,10[0,92-1,32]		1,06[0,90-1,26]	
			toutes les sulfonylurées	<b>1,20[1,08-1,33]</b>		<b>1,28[1,14-1,44]</b>		<b>1,25[1,13-1,40]</b>	
			insuline	<b>1,38[1,25-1,52]</b>		<b>1,49[1,34-1,66]</b>		<b>1,50[1,35-1,65]</b>	

				-Référence: metformine -Exposition aux ADOs déterminé selon la prescription <180 jours avant l'hospitalisation -Modèle ajusté: âge, sexe, année calendrier, comorbidités (insuffisance cardiaque, arythmie, œdème pulmonaire, maladie cérébrovasculaire, complications chroniques du diabète, insuffisance rénale aigue ou chronique, cancer) et médicaments cardiovasculaires concomitants	
<b>Mellbin</b> <sup>115</sup>	Les survivants parmi ceux inclus dans l'étude prospective randomisée DIGAMI	1 181 patients ayant congé de l'hôpital après un IM âge moyen: 68 ans 67 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 7,7 % durée de suivi médiane: 2,1 ans et maximum 3 ans. utilisateurs 58 % utilisent l'insuline		mortalité CV	mortalité de toutes causes
			metformine	0,93[0,60-1,43]	0,91[0,61-1,34]
			sulfonylurées	1,15[0,80-1,64]	1,08[0,78-1,50]
			insuline	1,05[0,75-1,46]	1,12[0,83-1,51]
				-Référence: patients n'utilisant pas d'antidiabétique ou d'insuline. -Modèle ajusté: âge, tabagisme, IM antérieur, insuffisance cardiaque, créatinine, sexe, cathétérisme, pontage. -Score de propension: hypertension, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, hypolipémiants, diurétiques, durée du diabète et durée d'hospitalisation.	
<b>Morgan</b> <sup>75</sup>	cohorte rétrospective de la <i>UK General Practice Research Database</i> (2000-2010)	27 457 patients âge moyen : 62 ans 60 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 8,7 % durée de suivi : 12 mois (échec à metformine en monothérapie après 2,3 ans)		mortalité de toutes causes	
			pioglitazone+metformine sulfonylurée autres thérapies	<b>0,71[0,52-0,97]</b> <b>1,46[1,21-1,76]</b> Non significatif	
				-Référence: metformine + sulfonylurée -Modèle ajusté: âge, sexe, durée de diabète, HbA <sub>1c</sub> , cholestérol, indice de masse corporelle, tabagisme, utilisation d'hypolipémiants ou d'antihypertenseurs, antécédent de maladie CV ou cancer, score de comorbidité, visites médicales	
<b>Olsson</b> <sup>113</sup>	2 hopitaux et 2 établissements privés en Suède (1984-1994)	910 patients durée de suivi moyenne: 6 ans (jusqu'à 13 ans) nouveaux utilisateurs		mortalité de toutes causes	mortalité CV
			metformine+sulfonylurée	<b>1,63[1,27-2,09]</b>	<b>1,73[1,17-2,55]</b>
				-Référence: sulfonylurée en monothérapie -Modèle ajusté pour âge, sexe, durée du diabète, année d'entrée dans la cohorte et glycémie à jeun	
<b>Pantalone</b> <sup>76</sup>	cohorte rétrospective des banques de données électroniques de la clinique de Cleveland (1998-2006)	20 450 patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétique âge moyen: 61 ans 45 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 7,5 % durée de suivi: jusqu'à 72 mois (médiane ≈ 2 ans) utilisateurs prévalents insuline exclue		mortalité de toutes causes	
			metformine pioglitazone rosiglitazone	<b>0,54[0,46-0,64 ]</b> (vs. pioglitazone 1,08[0,78-1,51]) <b>0,59[0,43-0,81]</b> 0,73[0,511,02]	
				-Référence: sulfonylurée (7 427 patients) -Modèle ajusté: âge, sexe, race, clairance à la créatinine, indice de masse corporelle, paramètres cliniques, utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, utilisation d'antiplaquettaires, utilisation d'hypolipémiants, nouveau diabète, revenu familial médian. -Les patients sont séparés selon l'antidiabétique en monothérapie initialement	
<b>Pantalone</b> <sup>102</sup>	cohorte rétrospective des	23 915 patients		mortalité de toutes causes	

	banques de données électroniques de la clinique de Cleveland (1998-2006)	diabétiques de type 2 traités par antidiabétique âge moyen: 62 ans 50 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 7,7 % durée de suivi: jusqu'à 6 ans (médiane ≈ 2 ans) utilisateurs prévalents insuline exclue		toute la cohorte	patients avec antécédents cardiaques		
				glyburide	<b>1,59[1,35-1,88]</b>	<b>1,38[1,04-1,83]</b>	
				glipizide	<b>1,64[1,39-1,94]</b>	<b>1,41[1,07-1,87]</b>	
				glimepiride	<b>1,68[1,37-2,06]</b>	1,00[0,69-1,44]	
				-Référence: metformine -Modèle ajusté: âge, sexe, race, HbA <sub>1c</sub> , clairance à la créatinine, indice de masse corporelle, paramètres cliniques, utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, utilisation d'antiplaquettaires, utilisation d'hypolipémiants, nouveau diabète, maladie cardiovasculaire, insuffisance cardiaque, revenu familial médian et poids inversé de la propension à recevoir la metformine. -Les patients sont séparés selon l'antidiabétique initial en monothérapie			
<b>Roussel<sup>114</sup></b>	Participants à Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry (2004)	19 691 diabétiques atteints d'une maladie coronarienne ou avec 3 facteurs de risque) âge moyen: 68 ans 65 % ♂ glycémie: 7,6 % durée de suivi moyenne: 1,5 ans utilisateurs prévalents utilisateurs d'insuline: 28 %		mortalité de toutes causes à 2 ans	mortalité CV		
				metformine	<b>0,76[0,65-0,89]</b>	<b>0,79[0,65-0,96]</b>	
				sous-groupes:			
				insuffisance cardiaque	<b>0,69[0,54-0,90]</b>	-	
				≥ 65 ans	<b>0,77[0,62-0,95]</b>	-	
				insuffisance rénale chronique	<b>0,64[0,48-0,86]</b>	-	
				-Référence: diabétique non utilisateur de metformine -Modèle ajusté: âge, sexe, score de propension à recevoir la metformine -Score de propension calculé: âge, région géographique, indice de masse corporelle, tabagisme, hypercholestérolémie, chirurgie de la carotide, fibrillation auriculaire, utilisation d'antiplaquettaires, d'hypolipémiants, de statines, de bloqueurs des canaux calciques, de diurétique, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, d'autres antihypertenseurs, de sulfonylurées, d'insuline et d'autres antidiabétiques			
<b>Sillars<sup>111</sup></b>	cohorte Fremantle Diabetes Study (1993-2007)	1 271 patients âge moyen: 64 ans 49 % ♂ HbA <sub>1c</sub> : 7,5 % durée de diabète: 4 ans durée de suivi moyenne: 10 ans utilisateurs prévalents		mortalité CV		mortalité toute cause	
				diète	0,82[0,53-1,27]	0,89[0,66-1,20]	
				metformine (monothérapie)	0,67[0,38-1,18]	0,85[0,58-1,23]	
				sulfonylurée (monothérapie)	1,02[0,38-1,18]	0,98[0,73-1,32]	
				insuline	0,90[0,57-1,42]	1,01[0,99-1,76]	
				-Référence: combinaison metformine + sulfonylurée -Modèle ajusté pour variables démographiques, facteurs reliés au diabète, complications diabétiques, facteurs de risque CV			
<b>Schramm<sup>77</sup></b>	cohorte des banques de données administratives du registre nationale du Danemark (1997-2006)	107 806 patients d'antidiabétique en monothérapie âge moyen: 58 ans 53 % ♂ durée de suivi: jusqu'à 9 ans (médiane 3,3 ans)		mortalité CV		mortalité de toutes causes	
				tous les patients		tous les patients	patients avec antécédents cardiaques (9607 patients)
				glimepiride	<b>1,28[1,18-1,38]</b>	<b>1,32[1,11-1,57]</b>	<b>1,32[1,24-1,40]</b>
				glibenclamide	1,05[0,91-1,20]	0,87[0,63-1,20]	1,05[0,94-1,16]
				glipizide	<b>1,14[1,03-1,25]</b>	<b>1,50[1,22-1,84]</b>	<b>1,19[1,11-1,28]</b>
							<b>1,47[1,22-1,76]</b>

		nouveaux utilisateurs	tolbutamide	<b>1,25[1,12-1,40]</b>	<b>1,63[1,28-2,07]</b>	<b>1,27[1,17-1,38]</b>	<b>1,53[1,23-1,89]</b>
			gliclazide	<b>1,27[1,13-1,43]</b>	<b>1,48[1,14-1,91]</b>	<b>1,28[1,17-1,39]</b>	<b>1,47[1,17-1,84]</b>
			repaglinide	0,82[0,64-1,04]	1,32[0,83-2,08]	0,97[0,81-1,15]	1,29[0,86-1,94]
				-Référence: metformine (43,340 patients) -Modèle ajusté: âge, sexe, année d'initiation, revenu brut, comorbidités, traitement cardiovasculaire pendant le traitement.			
<b>Simpson<sup>110</sup></b>	cohorte rétrospective <i>Saskatchewan Health databases</i> (1991-1999)	5 795 patients âge moyen: 66 ans 57 % ♂ durée de suivi moyenne: 4,6 ans nouveaux utilisateurs utilisateurs de multithérapie ou d'insuline exclus		mortalité toute cause (dose élevée vs dose faible (réf.))			
			sulfonylurées 1 <sup>ère</sup> génération	2,1[1,0-4,7]			
			glyburide	1,3[1,2-1,4]			
			metformine	0,8[0,7-1,1]			
				-Modèle ajusté: âge, sexe, nitrates, <i>Chronic Disease Score</i> , nombre de visites médicales, hospitalisation antérieure			
<b>Tzoulaki<sup>78</sup></b>	cohorte rétrospective de la <i>UK General Practice Research Database</i> (1995-2005)	91 521 diabétiques âge moyen: 59 ans durée de suivi moyenne: 7,1 ans durée du diabète: 7 ans utilisateurs prévalents insuline exclue		mortalité de toutes causes			
			sulfonylurées - 1 <sup>ère</sup> génération	<b>1,43[1,33-1,54]</b>			
			sulfonylurées- 2 <sup>ème</sup> génération	<b>1,40[1,34-1,47]</b>			
			pioglitazone (mono- ou combinaison)	<b>0,62[0,48-0,81]</b>			
			rosiglitazone (combinaison)	0,88[0,76-1,02]			
				-Référence: metformine (patients) -Modèle ajusté: sexe, durée du diabète, complications du diabète, antécédents cardiovasculaires, médicaments concomitants, indice de masse corporelle, paramètres cliniques (HbA <sub>1c</sub> , cholestérol,...), tabagisme. -Modèles stratifiés selon l'âge et l'année de début de l'antidiabétique			
Abréviations: AVC, accident vasculaire cérébral; CV, cardiovasculaire; HR, <i>Hazard Ratio</i> ; IC95 %, intervalle de confiance à 95%; HbA <sub>1c</sub> , hémoglobine glyquée; IM, infarctus du myocarde; RR, <i>Rate Ratio</i> .							

En résumé, un risque plus faible de complications microvasculaires est associé à l'utilisation des antidiabétiques dans des études randomisées et observationnelles. Ce bénéfice est associé à la plupart des antidiabétiques, et est principalement attribuable à une réduction de la glycémie. Néanmoins, les évidences pour la prévention des complications cardiovasculaires et de la mortalité sont moins robustes. D'ailleurs, le bénéfice cardiovasculaire de la metformine a été rapporté par une étude clinique dont l'échantillon était composé de diabétiques obèses, alors que les autres études cliniques ne rapportent pas de bénéfice avec les antidiabétiques en première intention. Toutefois, les suivis à long terme des études randomisées DCCT et UKPDS, et des études observationnelles associent une utilisation prolongée de la metformine comme première ligne de traitement à des bénéfices cardiovasculaires et une amélioration de la survie. Par ailleurs, des bénéfices cardiovasculaires ont aussi été démontrés avec les incrétines, en deuxième intention de traitement, chez des patients atteints d'une maladie cardiaque ou non.

L'hypertension artérielle et la dyslipidémie sont des facteurs de risque significatifs à prendre en considération dans le traitement des patients diabétiques de type 2. L'effet individuel des contrôles glycémique, du cholestérol et de la tension artérielle chez les diabétiques est bénéfique. Par contre, l'effet combiné de ces interventions nécessite des données additionnelles. D'autre part, la limite la plus importante des études mentionnées réside en ce que les études randomisées incluent majoritairement des populations hautement sélectionnées qui sont généralement très adhérentes à leur thérapie. De plus, les études observationnelles mentionnées ne tiennent pas compte de l'adhésion à la thérapie évaluée. Pour évaluer l'effet des antidiabétiques dans la population générale, il est essentiel de considérer l'adhésion et la persistante aux médicaments dans la population.

## **6. Adhésion et persistance**

L'adhésion et la persistance font référence au degré selon lequel les comportements d'une personne respectent les recommandations du professionnel de la santé<sup>154-158</sup>. Ces recommandations incluent la présence au rendez-vous médical, le suivi d'une diète, la pratique d'un exercice physique, l'adoption d'un style de vie sain et la prise d'un traitement médicamenteux<sup>158</sup>. À cet effet, plusieurs termes sont utilisés dans la littérature pour définir le degré avec lequel le patient respecte les recommandations, tels que l'adhésion, l'observance, la concordance, ou la persistance<sup>154-156,159</sup>. L'adhésion thérapeutique est le terme le plus communément employé pour décrire l'usage dans les banques de données administratives<sup>155,159,160</sup>. Le terme adhésion thérapeutique sous-entend une attitude positive et une motivation des patients à suivre leur traitement<sup>154,157,160,161</sup>. Un deuxième terme commun est la persistance<sup>154-157,159</sup>, une dimension complémentaire de l'adhésion<sup>162</sup>.

L'adhésion comprend l'acquisition d'une ordonnance à la pharmacie suite à la rédaction de l'ordonnance par le médecin, une adhésion qualifiée par certains auteurs d'adhésion primaire<sup>163,164</sup>. L'adhésion comprend également la prise du médicament tel que prescrit, à la dose telle que prescrite, par la voie telle que prescrite, au moment tel que prescrit, et ce, pour la durée prescrite<sup>154,162</sup>. L'adhésion, exprimée en pourcentage, est estimée selon le rapport des doses prises par le patient à celui des doses prescrites sur une période de temps<sup>161,162,165</sup>.

L'adhésion peut être estimée selon différentes méthodes. Celles-ci sont catégorisées selon qu'elles impliquent une observation directe ou indirecte<sup>154,155,160,161,164,166-169</sup>. Les méthodes directes incluent l'observation par un professionnel de la santé de la prise des médicaments, ou l'échantillonnage sanguin du médicament, de ses métabolites ou d'un marqueur pharmacologique (actif ou non) ajouté à la formulation<sup>154,155,160,166,167</sup>. Cependant, l'application de ces méthodes directes nécessite beaucoup de main-d'œuvre, est trop coûteuse, ou trop invasive pour en étendre l'évaluation à une grande population<sup>155,167</sup>. Par ailleurs, les méthodes d'observations indirectes incluent des entrevues, la tenue de journaux personnels, le décompte des comprimés, l'utilisation d'appareils électroniques, et la mesure des résultats thérapeutiques ou préventifs<sup>155,160,161,166-169</sup>. Elles comprennent aussi l'utilisation de questionnaires, tels que l'Échelle de Morisky ou le *Brief Medication Questionnaire*<sup>154,170</sup>, et l'utilisation des banques de données administratives. Chaque méthode présente ses avantages et inconvénients, et ceux-ci sont présentés dans le Tableau VII. Par exemple, l'évaluation au moyen d'entrevues ou de questionnaires est influencée par des composantes subjectives susceptibles d'influencer les résultats, comme le fait de donner une réponse socialement acceptable, alors que le

dénombrement des comprimés ne l'est pas. Toutefois, aucune méthode n'est considérée comme la méthode de référence<sup>166,167</sup> et la sélection de la méthode pour évaluer l'adhésion doit tenir compte des propriétés spécifiques à chaque méthode, des objectifs, de la disponibilité du personnel et des ressources économiques allouées à l'étude<sup>164</sup>. Ainsi, une combinaison de différentes méthodes d'évaluation de l'adhésion, incluant l'utilisation de mesures objectives et subjectives, est à privilégier<sup>164</sup>.



**Tableau VII: Mesures d'observation directes et indirectes de l'adhésion: avantages et inconvénients**<sup>160,161,164,165</sup>

	Avantages	Inconvénients
Mesures directes		
Observation par un professionnel de la santé de la prise des médicaments	-Assure l'ingestion des comprimés -Mesure valide	-Nécessite beaucoup de main-d'œuvre -Peut être couteux
Échantillonnage sanguin ou urinaire du médicament, de ses métabolites ou d'un marqueur pharmacologique	-Mesure objective	-Nécessite beaucoup de main-d'œuvre - Peut être couteux - Peut être invasif
Mesures indirectes		
Entrevues / Questionnaires (adhésion au cours des derniers jours, nombre de doses manquées,...)	-Approche simple, peu couteuse et facile à réaliser -Permet parfois d'identifier certaines barrières de l'adhésion -Pratique pour des médicaments dont la dose varie (par exemple : insuline)	-Ne garantit pas l'ingestion des comprimés -Ne peut pas évaluer le moment de la prise -Nécessite beaucoup de main d'œuvre -Précision et fiabilité incertaines car la désirabilité sociale peut surestimer l'adhésion -Biais de mémoire possible
Tenue de journaux personnels	-Indication de la date et de l'heure de prise -Pratique pour des médicaments dont la dose varie (par exemple : insuline)	-Ne garantit pas l'ingestion des comprimés -Peut sousestimer ou surestimer la prise des médicaments
Décompte des comprimés	-Mesure objective -Facile à réaliser -Méthode peu couteuse	-Ne garantit pas l'ingestion des comprimés -Ne peut pas évaluer le moment de la prise -Peut surestimer la prise des médicaments si le patient jette des comprimés
Utilisation d'appareils électroniques (Enregistre le moment auquel les vials sont ouverts et les médicaments sont supposément ingérés)	-Mesure objective et valide -Indication de la date et de l'heure de prise -Permet d'identifier des profils d'utilisation	-Ne garantit pas l'ingestion des comprimés -Peut surestimer la prise des médicaments -Utilisation de pilulier: encombrant et couteux
Mesure des résultats thérapeutiques ou prévus	-Mesure objective	-Variabilité entre les patients (absorption, métabolisme...) -Peut être invasif et couteux
Banques de données administratives	-Mesure objective -Inclus un grand nombre de données pour une grande population de patients -Permet l'obtention de données précises sur l'acquisition	-Ne garantit pas l'ingestion des comprimés -Ne peut pas évaluer le moment de la prise -Méthode basée sur l'hypothèse que les périodes sans médicaments sont dues à une non-adhésion plutôt que l'arrêt par le médecin -Ne tient pas compte des médicaments acquis via d'autres sources

L'utilisation des banques de données administratives pour l'évaluation de l'adhésion à des traitements chroniques est répandue dans la littérature<sup>155,159,167</sup>. Les banques de données administratives contiennent les informations spécifiques relatives au nom du médicament, à son dosage, à la quantité de médicaments distribuée lors de chaque acquisition et à la date de chacune des acquisitions. La mesure de l'adhésion peut y être établie à partir des renouvellements d'ordonnances pharmaceutiques selon l'hypothèse que les médicaments acquis à la pharmacie sont ingérés par le patient<sup>171</sup>. Certains auteurs qualifient les mesures d'adhésion obtenues à partir des renouvellements d'ordonnance selon trois attributs, la distribution de l'adhésion (continue ou dichotomisée), le nombre d'acquisitions (une ou plusieurs) et selon que la mesure soit celle d'une acquisition continue de médicaments ou celle d'un écart dans l'acquisition des médicaments<sup>172</sup>.

Les deux mesures d'adhésion les plus souvent utilisées sont le RPM<sup>154,155,157,159,173,174</sup> et la proportion de jours couverts (PJC – *proportion of days covered*)<sup>154,155,159</sup>. Elles estiment les niveaux d'adhésion et sont communément calculées comme la proportion du nombre de jours de traitement pour lesquels le médicament est acquis pendant une période donnée par rapport au nombre total de jours dans cette période<sup>155,159,160</sup>. Les deux termes sont souvent employés de manière interchangeable, puisqu'ils résultent en un estimé similaire lors de l'évaluation de l'adhésion spécifique à une thérapie<sup>159</sup>. La différence principale entre les mesures réside dans le fait que la PJC selon certains n'inclut pas le surplus de médicaments lorsque le renouvellement a lieu avant la date de renouvellement prévue, alors que le RPM l'inclut<sup>159</sup>. Par ailleurs, la PJC est généralement calculée pour une période d'observation qui débute à la première acquisition et est ancrée par une dernière acquisition<sup>159,175</sup>. Le RPM peut être calculé selon une période d'observation ancrée par une acquisition ou selon une période d'observation fixe<sup>154,171</sup>. Le calcul du RPM selon une période ancrée par une dernière acquisition peut toutefois surestimer l'adhésion notamment parce qu'il ne tient pas compte des patients qui font l'acquisition d'une seule ordonnance et cessent leur thérapie<sup>172</sup>. Le calcul du RPM selon une période d'observation fixe ne surestime pas l'adhésion et permet d'inclure un plus grand nombre de patients. En effet, les patients ayant acquis une seule ordonnance d'antidiabétique sont exclus du calcul du RPM dont la période d'observation est ancrée par une dernière acquisition<sup>176</sup>. L'estimé obtenu par le RPM est exprimé en pourcentage d'adhésion qui correspond à un niveau d'adhésion variant selon un continuum de 0 à 100 %<sup>157,159</sup>. Le RPM peut aussi être exprimé en une mesure dichotomique selon que les patients sont considérés adhérents ( $RPM \geq \text{seuil}$ ) ou non adhérents ( $RPM < \text{seuil}$ )<sup>154,159</sup>. À cet effet, le seuil de 80 % est commun dans le cadre des essais cliniques<sup>157,160</sup> car il a été rapporté comme une valeur prédictive adéquate pour les hospitalisations chez les

diabétiques<sup>177</sup>. Les études rapportent alors une prévalence de l'adhésion, soit le rapport du nombre de patients considérés adhérents (en fonction du seuil désigné) à l'effectif total des utilisateurs du médicament, à un moment ou pendant une période donnée.

La persistance réfère plutôt à la poursuite du traitement pour la durée de temps prescrite<sup>154,155,158,162</sup>. C'est donc une mesure du nombre de jours pour lesquels un médicament est disponible, à partir de l'initiation du traitement jusqu'à l'apparition d'un écart important entre une acquisition et l'acquisition subséquente, ou l'absence d'une acquisition subséquente<sup>157,163</sup>. À cette fin, l'écart doit être défini a priori, et il correspond généralement à la durée de la dernière ordonnance acquise à laquelle une période « de grâce » est accordée<sup>154,163</sup>. Cette période de grâce varie généralement de 30 à 90 jours ou peut être exprimée selon un multiple de 0,5-3,0 fois la durée de la dernière ordonnance<sup>154</sup>. Selon cette approche la persistance est exprimée selon une valeur continue, indiquant le nombre de jours pendant lesquels le médicament est disponible avant que l'écart prédéterminé ne soit observé<sup>157</sup>. L'une des limites à l'évaluation de la persistance selon cette approche réside dans le fait que la non-persistance soit considérée comme un processus irréversible, c'est-à-dire qu'à partir du moment auquel un patient est considéré non-persistant, il ne peut pas être considéré persistant s'il reprend la thérapie. Une seconde approche consiste plutôt à mesurer la persistance en vérifiant si le sujet a toujours une ordonnance active à la fin d'une période donnée. Les études rapportent alors le rapport du nombre de patients considérés persistants à l'effectif total des utilisateurs du médicament exprimé en pourcentage<sup>154,157</sup>. La persistance peut être mesurée de façon spécifique à un médicament, dans un contexte d'évaluation de la possibilité d'un effet secondaire ou de l'efficacité de l'agent. Elle peut aussi être mesurée pour une classe thérapeutique ou selon le fait de recevoir un traitement pour une maladie, peu importe s'il y a eu une substitution thérapeutique<sup>154</sup>. Ces deux mesures sont respectivement appelées usage exclusif et usage non-exclusif<sup>154</sup>.

Le taux de réinitiation après la cessation du traitement est une mesure complémentaire à la persistance au traitement<sup>155,178</sup>. Le taux de réinitiation est décrit comme la fréquence des patients redébutant une thérapie après qu'ils aient été considérés comme non persistants à celle-ci<sup>155</sup>. Le taux de réinitiation est rarement rapporté dans la littérature, ce qui peut être attribué à la difficulté d'identifier les raisons de cessation de la thérapie<sup>179</sup>. L'évaluation combinée du taux de réinitiation et de la persistance permet malgré tout d'identifier certaines tendances dynamiques de cessation et de réinitiation de la thérapie<sup>179</sup>.

Par ailleurs, le recours aux banques de données d'ordonnances pour étudier l'adhésion et la persistance comporte certains avantages. Ainsi, l'inclusion d'une grande quantité d'information sur le suivi des traitements reçus par une grande population de patients permet une puissance statistique élevée. D'autre part, l'obtention d'informations objectives diminue le potentiel d'erreur de classification<sup>155,160,161,168,169</sup>. Toutefois, l'une des limites à l'utilisation des banques de données d'ordonnances pour le calcul de l'adhésion et la persistance réside dans la difficulté à distinguer si un patient est non-adhérent/non-persistant ou si la thérapie n'est plus prescrite ou est cessée par le médecin. De plus, même lorsque les données sont disponibles et que le médecin documente la cessation de la thérapie, la date précise peut être difficile à déterminer<sup>160</sup>. Les patients ayant été avisés de cesser la thérapie peuvent donc être considérés à tort comme non-adhérents/non-persistants s'ils cessent d'acquiescer le médicament. De plus, les banques de données administratives incluent spécifiquement les médicaments couverts par les régimes d'assurance et n'incluent pas les médicaments pour lesquels le patient a défrayé lui-même les coûts ou ceux qu'il a obtenus par des sources autres que l'obtention d'échantillons médicaux<sup>163</sup>. Malgré ces limites, l'utilisation des banques de données administratives contribue à obtenir une mesure de l'adhésion de la manière la plus efficace<sup>180</sup>. Elle permet également d'évaluer l'adhésion et la persistance à long terme, dans un contexte où la non-adhésion et la non-persistance aux antidiabétiques sont communes<sup>168,181-189</sup>.

### ***6.1 L'adhésion aux antidiabétiques dans les essais cliniques***

Les données d'efficacité des antidiabétiques obtenues par les essais cliniques ne sont pas généralisables à la population entière, car les conditions d'étude sont optimales et les patients inclus dans ces études ont des taux d'adhésion élevés. En outre, les essais cliniques emploient des plans détaillés pour contrôler tous les biais possibles<sup>190</sup>, et les patients sont sélectionnés pour montrer la meilleure efficacité possible. À cette fin, l'inclusion des patients dans l'étude est précédée d'une période de rodage. Cette période permet d'identifier et d'exclure les patients considérés non adhérents. Dans les études cliniques majeures évaluant l'efficacité des antidiabétiques, la majorité des essais cliniques étaient précédées d'une période de rodage<sup>60,64,65,93</sup>. Dans les études UKPDS et ADVANCE, seuls les patients adhérents à une diète pendant des périodes de rodage respectives de 6 et 12 semaines étaient ensuite inclus dans les étapes ultérieures<sup>59,60</sup>. De plus, les patients font fréquemment l'objet d'une attention particulière afin d'optimiser leur fidélité au traitement<sup>60,64,65,93</sup>. Par exemple, les patients de l'étude ACCORD ont reçu un counseling sur le comportement dans les soins du diabète<sup>93</sup>. Ainsi, l'adhésion aux médicaments est estimée à 85-93 % dans les études cliniques<sup>191,192</sup>. D'ailleurs, les patients considérés adhérents aux antidiabétiques représentaient 76 % des patients recevant la gliclazide après 5 ans de suivi dans l'étude

ADVANCE<sup>60</sup>, alors que 6 % des patients ont été exclus de l'étude ACCORD car ils avaient cessé leur thérapie antidiabétique<sup>93</sup>. D'autre part, les participants des études sont généralement plus informés et plus motivés que ceux qui n'y participent pas. Ainsi, l'inclusion de patients plus adhérents dans les essais cliniques ne permet pas la généralisation des résultats à l'ensemble de la population.

## ***6.2 L'adhésion aux antidiabétiques dans les études observationnelles***

Le manque de validité externe des études randomisées limite leur évaluation de l'efficacité réelle d'une thérapie, alors que les études observationnelles conviennent mieux puisqu'elles incluent de grandes populations de patients hétérogènes et prennent aussi en considération l'adhésion aux antidiabétiques. D'ailleurs, l'évaluation de l'adhésion tirée d'études observationnelles révèle des niveaux d'adhésion sous-optimaux et variables. À cet effet, deux revues systématiques des études prospectives évaluant l'adhésion aux antidiabétiques ont respectivement estimé les niveaux moyens d'adhésion aux antidiabétiques entre 61-85 %<sup>157</sup> et entre 53-98 %<sup>185</sup>. La variabilité des estimés résulte d'abord de la multiplicité des mesures d'adhésion utilisées par les études. Ces mesures incluent le décompte des comprimés restant, l'autoévaluation par questionnaire ou échelle standardisée, l'évaluation par le professionnel de la santé, et l'utilisation de dispositifs électroniques détectant l'ouverture des fioles. L'utilisation de mesures différentes pour un même patient a d'ailleurs été associée à l'obtention d'estimés différents<sup>157,185</sup>. Cette variation est attribuable aux caractéristiques spécifiques à chaque mesure, notamment selon la nature subjective ou objective de la mesure. D'autre part, la durée d'évaluation de l'adhésion fluctue d'une étude à l'autre, allant de 1 à 12 mois selon les études. Aussi, la taille échantillonnale des études incluses dans les revues systématiques était limitée, regroupant de 15 à 201 patients, étant donné que les méthodes utilisées sont exigeantes en main d'œuvre. L'obtention de petits échantillons provenant d'une même population peut résulter à des estimés spécifiques à chaque échantillon mais moins représentatifs de la population générale. L'évaluation de l'adhésion aux antidiabétiques à partir des bases de données administratives de grandes populations diminue cette limite.

L'utilisation des banques de données administratives pour évaluer l'adhésion aux antidiabétiques est fréquemment rapportée, mais les estimés obtenus à partir de celles-ci sont variables. De nombreuses études de cohorte tirées de banques de données administratives ont évalué l'adhésion aux antidiabétiques. Trois revues systématiques font la synthèse des études individuelles évaluant l'adhésion spécifiquement à partir des banques de données administratives et elles indiquent des niveaux moyens d'adhésion aux antidiabétiques variant de 36 à 93 %<sup>157,185,193</sup>. Ces revues

systematiques se distinguaient les une des autres par l'inclusion de populations différentes (utilisateurs d'antidiabétiques ou d'insuline<sup>157</sup>, tous les diabétiques peu importe le type<sup>185</sup>, diabétiques de type 2 utilisateurs d'antidiabétiques<sup>193</sup>). De plus, les périodes d'études fluctuaient entre les études (1966-2003, 1990-2007, et 2002-2012), alors que l'objectif principal des revues était différent pour chacune (adhésion aux antidiabétiques ou à l'insuline<sup>157</sup>, adhésion chez tous les diabétiques<sup>185</sup>, et diabétiques de type 2 utilisateurs d'antidiabétiques<sup>193</sup>). Ces différences peuvent expliquer en partie l'obtention de résultats divergents entre les études incluses. Par ailleurs, une méta-analyse récente a rapporté une taille d'effet combinée<sup>194</sup>. Elle a indiqué un RPM moyen de 75 % [IC95 %: 69-82]) et une proportion de 68 % [IC95 %: 60-76] des patients considérés adhérents (RPM  $\geq$ 80 %) sur une période de 6 à 24 mois de thérapie antidiabétique. Cependant, les auteurs ont observé une hétérogénéité des résultats. Ils concluaient tout de même qu'une adhésion sous-optimale des antidiabétiques était constamment démontrée dans toutes les études considérées.

L'hétérogénéité observée dans les revues systématiques est partiellement attribuable à la sélection d'échantillons différents. À cet effet, certaines études sélectionnent les participants sur la base d'un diagnostic de diabète, certaines autres selon l'utilisation d'une thérapie antidiabétique, alors que d'autres considèrent seulement les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques, des différences pouvant influencer les estimés. Par exemple, dans la méta-analyse d'Igley et al., les utilisateurs prévalents d'antidiabétiques avaient une adhésion estimée à 83 % (IC95 %: 61-104 %) alors qu'elle était estimée à 74 % (IC95 %: 64-84 %) chez les utilisateurs incidents<sup>194</sup>. De plus, le choix de l'antidiabétique selon qu'il soit en monothérapie, combiné à d'autres antidiabétiques, considéré pour une classe d'antidiabétique ou associé à l'utilisation de l'insuline influence l'estimé de l'adhésion. Ainsi, une étude de cohorte réalisée auprès de 79 498 Américains nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques en monothérapie a estimé un RPM moyen à 79 % après une année de traitement<sup>195</sup>. Dans une autre étude effectuée chez 94 860 nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques en monothérapie ou combinaison, le RPM moyen était de 73 % à 1 an et les patients adhérents (RPM  $\geq$  80 %) comptaient pour 53 % des utilisateurs<sup>196</sup>. Similairement, l'inclusion de patients ayant un minimum de 2 acquisitions d'antidiabétiques<sup>197</sup> résulte à une adhésion plus élevée par rapport à l'inclusion de patients ayant acquis au moins une ordonnance d'antidiabétique<sup>194</sup>.

L'hétérogénéité observée dans les revues systématiques peut également être attribuable à des choix méthodologiques différents entre les études individuelles, tels que les critères de censure pour le suivi des patients, la définition de l'adhésion<sup>185</sup> et l'horizon de temps évalué<sup>185</sup>. En outre, les patients

qui passent d'un antidiabétique à un autre sont souvent censurés dans les études évaluant l'adhésion à une thérapie antidiabétique<sup>168,182</sup>, ce qui ne représente pas le contexte réel. D'autre part, l'utilisation de plusieurs estimateurs différents de l'adhésion et l'utilisation de plusieurs formules pour un même estimateur contribuent à l'hétérogénéité des résultats d'adhésion. Par exemple, dans le calcul du dénominateur du RPM, la période de suivi est parfois considérée selon une période d'observation fixe, jusqu'à une certaine date du calendrier, ou une période ancrée par une dernière acquisition. Une étude réalisée auprès de 110 554 vétérans nouvellement utilisateurs d'antidiabétiques a d'ailleurs comparé ces deux formules du dénominateur du RPM<sup>198</sup>. Le calcul du RPM basé sur la période ancrée par une dernière acquisition a indiqué un RPM moyen de 99 %, alors que le calcul du RPM basé sur la durée de la période d'observation fixe (intervalle d'observation = 1 an) a plutôt indiqué un RPM moyen de 83 %. Cette étude souligne particulièrement l'obtention d'un estimé inférieur de l'adhésion avec l'utilisation d'une période d'observation fixe notamment parce que cette formule inclut des patients moins adhérents ayant une seule ordonnance acquise. De plus, les données relatives à la dernière acquisition ne sont pas toujours incluses dans le calcul du dénominateur<sup>197</sup>. Par surcroît, le calcul du RPM varie selon la considération de l'adhésion pendant les hospitalisations. Dans certaines études, l'adhésion est considérée comme égale à 100 % pendant l'hospitalisation, alors que dans d'autres études, l'hospitalisation était exclue du calcul de l'adhésion. Par ailleurs, la durée de la période d'évaluation influence également l'estimé de l'adhésion. Dans une étude effectuée chez 108 592 diabétiques prévalents, le RPM moyen a été estimé à 72 % à 1 an et 66 % à 2 ans, alors que les patients adhérents ( $\text{RPM} \geq 80\%$ ) comptaient pour respectivement 59 % et 54 % des utilisateurs de monothérapie<sup>199</sup>. Finalement, le niveau d'adhésion est parfois rapporté selon une valeur continue ou selon un seuil d'adhésion. Ce seuil est majoritairement fixé à 80% mais varie dans certaines études ( $\geq 80\%$ ,  $> 80\%$ ,  $\geq 90\%$ )<sup>197</sup>.

Selon ces observations, l'évaluation de l'adhésion dans les études observationnelles inclut de grandes populations de patients, mais une variabilité substantielle de l'adhésion est observée selon les types de mesures, les échantillons sélectionnés et les différences méthodologiques. Toutefois, la variabilité n'est pas spécifique au diabète, mais s'explique en partie par la façon dont les mesures d'adhésion sont opérationnalisées<sup>200</sup>. Néanmoins, les niveaux d'adhésion aux antidiabétiques et les taux de patients considérés adhérents étant les plus représentatifs de la population générale sont compris entre respectivement 72-83 % et 53-78 % à un an. Par ailleurs, une étude de cohorte rétrospective tirée des banques de données administratives de la Régie d'Assurance Maladie du Québec a évalué le niveau d'adhésion chez 151 173 nouveaux diabétiques utilisateurs d'antidiabétiques en

monothérapie ou en combinaison. La proportion de patients adhérents ( $RPM \geq 80\%$ ) était estimée à 78 % à un an<sup>186</sup>. Ces statistiques relatives aux antidiabétiques sont comparables à des taux mesurés chez d'autres utilisateurs de thérapie chroniques, notamment chez les utilisateurs d'antihypertenseurs<sup>201</sup>, de statines<sup>202</sup> et de biphosphonates<sup>184,203</sup>.

### **6.3 La persistance**

L'évaluation de la persistance est également répandue dans la littérature<sup>154-157,159</sup>. À cet effet, une méta-analyse a identifié sept études randomisées consacrées à l'évaluation de la cessation des antidiabétiques. Elle a indiqué un taux agrégé de cessation de 32% (IC 95 %: 17-47 %) pour des périodes variant de 3 à 19 mois<sup>194</sup>. Les études randomisées incluses dans la méta-analyse regroupaient un nombre restreint et homogène de patients (219 à 1 306 patients), tout en étant spécifiques à l'étude d'un seul antidiabétique. Ce manque de validité externe associé aux études randomisées limite leur capacité à évaluer la persistance dans les conditions réelles de la pratique, tel que décrit précédemment. Les études observationnelles sont davantage représentatives pour évaluer l'utilisation réelle des médicaments puisqu'elles peuvent inclure de grandes populations de patients hétérogènes. D'ailleurs, deux revues systématiques/méta-analyses<sup>157,194</sup> ont étudié la persistance aux antidiabétiques dans les études observationnelles<sup>182,183,187-189,195,196,204-212</sup>. La plus ancienne a rapporté une persistance variant de 16 à 80 %<sup>157</sup>, alors que la plus récente a rapporté un estimé moyen de 56 % (IC95 %: 46-66) et des estimés variant de 41 à 81 % sur des périodes de 6 à 24 mois<sup>194</sup>. Les auteurs n'ont pas obtenu un estimé agrégé en raison de l'hétérogénéité des études, du faible nombre d'études recensées (six) et de la variabilité substantielle entre les études.

L'hétérogénéité entre les taux de persistance peut s'expliquer partiellement par la sélection des patients (sur la base d'un diagnostic ou de l'utilisation d'antidiabétique, selon les utilisateurs incidents ou prévalents) et le type de thérapie évalué (inclusion d'un seul antidiabétique ou d'une thérapie antidiabétique, en monothérapie ou combinaison). Une étude américaine comprenant 85 888 patients nouvellement diagnostiqués et traités avec un antidiabétique (en monothérapie chez 93 %) a indiqué que 66 % des patients étaient persistants au traitement initial à 1 an<sup>195</sup>. Une autre étude américaine de 94 860 patients nouvellement traités avec un antidiabétique a estimé que 48 % des patients étaient persistants au traitement antidiabétique à 1 an<sup>196</sup>. La différence obtenue était partiellement attribuable à une plus grande proportion de patients ayant initié une combinaison d'antidiabétiques (22 %), une population plus susceptible de subir des effets secondaires nuisibles à la poursuite du traitement. D'autre part, l'évaluation de la persistance chez 238 372 patients utilisateurs d'un inhibiteur de la



DPP-4, d'une sulfonyleurée ou d'une TZD<sup>211</sup> (dont 55 % étaient déjà traités avec la metformine) a indiqué que respectivement 55 %, 48 %, et 43 % des patients étaient persistants à 1 an. Par ailleurs, l'horizon de temps évalué<sup>185</sup> peut également influencer les résultats. Ainsi, une étude irlandaise a montré que la persistance à une thérapie antidiabétique diminuait rapidement à 74 % à 6 mois pour atteindre 63 % à 1 an<sup>183</sup>, alors qu'une étude américaine a montré que la persistance au traitement initial atteignait 66 % à 1 an et diminuait graduellement à 46 % à 24 mois<sup>195</sup>.

L'hétérogénéité associée à l'évaluation de la persistance dans les études observationnelles peut être attribuable à deux autres facteurs, soit le manque d'uniformité dans la définition de la persistance et l'inclusion ou non de la substitution thérapeutique<sup>213</sup>. Le premier facteur est défini comme un manque d'uniformité dans la définition de la persistance et réfère à la durée de l'écart nécessaire pour assumer la cessation de la thérapie. Cette dernière correspond, dans certains cas, à un nombre de jours fixes suivant la date du dernier renouvellement<sup>196,204</sup>. Dans d'autres cas, elle réfère à une période de grâce successive à la durée du dernier renouvellement, et est exprimée en nombre de jours<sup>183,205</sup>. D'autre part, la période de grâce peut également être formulée sous la forme d'un pourcentage multiplicateur de la durée de traitement servi lors du dernier renouvellement<sup>187,195,206</sup>. Ainsi, le choix de la durée de la période influence substantiellement l'évaluation de la persistance. Par exemple, une étude comprenant 12 697 utilisateurs de metformine ou de sulfonyleurées a évalué l'estimation de la persistance selon différentes périodes de grâce et l'accumulation de médicaments lorsqu'il y a un renouvellement hâtif<sup>212</sup>. Ainsi, l'utilisation de différentes périodes de grâce (0 jour vs. 90 jours) a donné lieu à l'obtention de proportions différentes de patients persistants (22 % vs. 52 %). Le deuxième facteur correspond à la décision d'inclure ou non la possibilité de substitution pour une autre thérapie antidiabétique<sup>168,182</sup>. Par exemple, dans la méta-analyse d'Igley et al., les utilisateurs d'antidiabétiques avaient une persistance moyenne estimée à 49 % (IC95 %: 40-58 %) lorsque la persistance était spécifiquement évaluée pour l'antidiabétique à l'initiation. La persistance était plutôt estimée à 65 % (IC95 % 48-82 %) lorsqu'elle est évaluée pour l'ensemble des thérapies antidiabétiques pendant des suivis s'échelonnant sur 6 mois à 2 ans<sup>194</sup>, ce qui représente davantage le contexte réel.

Les résultats de persistance rapportés dans les études observationnelles indiquent une variabilité substantielle entre celles-ci. Néanmoins, les taux de persistance les plus représentatifs de la population d'utilisateurs d'antidiabétiques sont compris entre respectivement 50-63 % et 38-42 % à 1 et 2 ans<sup>182-184,188,214</sup>. D'autre part, une étude tirée des bases de données de la RAMQ a été réalisée auprès de 151 173 nouveaux utilisateurs de metformine ou de sulfonyleurée. La persistance était

déterminée sur la base d'un renouvellement d'un antidiabétique dans les 45 jours précédant le premier anniversaire du début de la thérapie antidiabétique ou le fait d'avoir reçu un service d'insuline dans les 90 jours précédents. Les résultats ont montré que la persistance à une thérapie antidiabétique atteignait 79 % à 1 an<sup>186</sup>. La persistance est plus élevée que celles rapportées dans les études précédentes puisque la définition de persistance est moins stricte. Par ailleurs, ces statistiques de persistance relatives aux antidiabétiques sont comparables à des taux mesurés chez d'autres utilisateurs de thérapie chroniques, notamment ceux recevant des antihypertenseurs<sup>215</sup>, des statines<sup>216</sup> et des biphosphonates<sup>184</sup>.

#### ***6.4 Reprise de l'antidiabétique après la cessation***

Un nombre limité d'études a évalué la reprise de la thérapie suite à la cessation initiale dans le contexte des maladies chroniques<sup>178,179,187</sup>. Grégoire et al. ont évalué la reprise de l'antidiabétique chez des nouveaux utilisateurs d'antidiabétique, considérés non-persistants lorsqu'ils ne renouvelaient pas leur antidiabétique dans un délai inférieur ou égal à 3 fois la durée du dernier renouvellement<sup>187</sup>. Les auteurs ont indiqué qu'une proportion de 60 % des patients non persistants avaient repris un antidiabétique dans l'année suivant la cessation initiale. À notre connaissance, aucune autre étude publiée n'a évalué la reprise de la thérapie parmi les utilisateurs d'antidiabétique, ou n'a considéré simultanément ces trois caractéristiques, à savoir la persistance, l'adhésion et la reprise thérapeutique après la cessation. Aussi, aucune étude n'a évalué les déterminants associés à la reprise thérapeutique, un sujet de recherche d'intérêt pour de futures études.

#### ***6.5 Déterminants de l'adhésion et de la persistance***

La grande variabilité dans l'estimation de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques s'explique par la sélection d'échantillons différents, le manque d'uniformité des mesures d'adhésion et par des choix méthodologiques différents. Toutefois, l'influence des barrières potentielles à l'adhésion et à la persistance aux antidiabétiques doit aussi être prise en compte. Ces barrières potentielles ont d'ailleurs fait l'objet de trois revues systématiques<sup>185,193,217</sup>. Ces revues reconnaissent trois grandes catégories de déterminants selon qu'ils sont associés au patient, au traitement en soi, ou au fournisseur de soins ou aux soins de santé<sup>185,193</sup>. L'Organisation mondiale de la Santé reconnaît deux catégories additionnelles, soit les facteurs socio-économiques et les facteurs associés à la condition de santé<sup>218</sup>. La description des déterminants de l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques est présentée à la figure 7 selon le cadre conceptuel établi par Jaam et al<sup>219</sup>. Les déterminants les plus fréquemment étudiés incluent l'âge, la race, les croyances en santé, l'estime de soi, la dépression, la complexité du régime thérapeutique, la fréquence des prises, les effets secondaires ou la crainte de ceux-ci, et l'éducation reçue relativement

au traitement. Krass et al. soulignent que ces facteurs sont significativement associés à l'adhésion aux antidiabétiques, entraînant soit une adhésion augmentée ou diminuée<sup>193</sup>. Cependant, l'association entre les déterminants et l'adhésion aux antidiabétiques varie selon les populations à l'étude ou les designs d'étude différents. De plus, les auteurs n'ont pas toujours analysé l'effet d'un déterminant donné en contrôlant pour les mêmes tiers facteurs. Seuls la dépression et les coûts de santé ont été associés de façon consistante<sup>193</sup>. La section suivante traite spécifiquement des déterminants principaux et leur association avec l'adhésion.

### *6.5.1 Déterminants du patient associés à l'adhésion aux antidiabétiques*

L'association entre l'âge et l'adhésion au traitement antidiabétique n'est pas concluante lorsque l'âge est évalué de façon continue<sup>196,220</sup>. Mais une association entre des catégories d'âge et l'adhésion indique qu'un âge élevé est généralement associé à une adhésion élevée<sup>181-183,188,197,204,221-229</sup>. À cet égard, l'étude de Yang et al. a indiqué que les patients âgés de moins de 65 ans étaient moins adhérents que ceux âgés de 65-74 ans ( $OR_{\text{adhésion}}[\text{IC95 \%}] : 0,75[0,74-0,75]$ ) après 6 mois de thérapie antidiabétique<sup>228</sup>. Similairement, l'étude de O'Shea et al. a montré que les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques âgés de 55 à 64 ans et de 65 à 69 ans étaient plus adhérents (respectivement  $HR_{\text{adhésion}}[\text{IC95 \%}] : 2,18[1,78-2,66]$  et  $2,16[1,74-2,68]$ ) que ceux âgés de 25 à 34 ans après une année de suivi<sup>183</sup>. Par ailleurs, des résultats similaires ont été obtenus dans une étude dont les données ont été tirées de la RAMQ<sup>186</sup>.

En plus de l'âge, le sexe est un déterminant qui a fait l'objet de plusieurs études. Toutefois, son influence sur l'adhésion aux antidiabétiques n'est pas constante selon les études. D'une part, des études ont mis en évidence une plus grande adhésion chez les femmes<sup>186,197</sup>. D'autre part, des études ont indiqué une absence d'association entre le sexe et l'adhésion<sup>220,230,231</sup>, et enfin, d'autres études ont rapporté une meilleure adhésion aux antidiabétiques chez les hommes<sup>226,227,229,232-234</sup>. Cette divergence est illustrée par deux études tirées de la RAMQ, l'une indiquant que les femmes sont plus adhérentes que les hommes ( $OR[\text{IC95 \%}] : 1,10[1,07-1,13]$ )<sup>186</sup>, et l'autre étude, avec des critères d'inclusion similaires, indiquant que les hommes obtiennent des taux plus bas de cessation de la thérapie antidiabétique ( $HR[\text{IC95 \%}] : 0,94[0,92-0,95]$ )<sup>187</sup>. Une étude récente de O'Shea et al. suggère une adhésion supérieure chez les hommes ( $HR_{\text{adhésion}} [\text{IC95 \%}] : 1,18[1,09-1,27]$ ) en comparaison avec les femmes. Cette différence peut être attribuable à la survenue d'effets secondaires causés par le traitement et surtout à la peur des effets secondaires qui serait plus élevée chez les femmes<sup>235</sup>. Toutefois, l'obtention de résultats opposés quant à l'association entre le sexe et l'adhésion souligne le

caractère équivoque de cette association, de façon similaire à celle observée dans d'autres maladies chroniques<sup>236</sup>.

L'association de l'origine ethnique, un autre déterminant démographique, avec l'adhésion aux antidiabétiques a également fait l'objet de nombreuses études. Cependant, son influence est difficile à distinguer de celles d'autres déterminants démographiques associés, même si les études indiquent que les patients afro-américains apparaissent moins adhérents aux antidiabétiques que les caucasiens. L'étude de Trinacty et al. révèle que les afro-américains ont un taux d'acquisition d'une première ordonnance d'antidiabétique similaire à celui des caucasiens<sup>237</sup>. Leur persistance à 6 mois (66 % vs. 75 %) et leur adhésion après 24 mois de suivi étaient plus faibles par rapport aux caucasiens (50 % vs. 60 %). De façon similaire, Shenolikar et al. ont observé une adhésion plus basse chez les afro-américains comparativement aux caucasiens après une année de thérapie antidiabétique (54 vs. 59 %  $p < 0.05$ )<sup>238</sup>. De surcroît, Yang et al. ont indiqué que les afro-américains et les hispaniques étaient moins adhérents (PJC < 80%) que les caucasiens (respectivement OR[IC95 %]: 1,39[1,38-1,41] et OR[IC95 %]: 1,37[1,35-1,39]) après 6 mois de traitement<sup>228</sup>. Néanmoins, plusieurs disparités entre les groupes ethniques peuvent contribuer aux différences observées, telles qu'un âge plus jeune pour les populations afro-américaines<sup>230,237,238</sup>, une plus grande proportion de femmes<sup>230,237,238</sup>, et une couverture réduite de l'assurance médicament<sup>230</sup>. Ces facteurs influencent l'adhésion indépendamment de l'ethnie<sup>239</sup> et sont d'ailleurs souvent associés à des inégalités socio-économiques<sup>240</sup>.

Plusieurs autres déterminants propres à chaque patient ont également été associés à une meilleure adhésion. Ils incluent une faible estime de soi<sup>241,242</sup>, l'abus d'alcool<sup>243,244</sup>, les fausses croyances à propos du diabète<sup>223,245-249</sup>, et le niveau d'éducation<sup>226</sup>.

### 6.5.2 Déterminants liés à l'état de santé associés à l'adhésion aux antidiabétiques

En plus des déterminants démographiques, comme l'âge et l'origine ethnique, la présence de comorbidités chez les diabétiques doit aussi être prise en compte, puisque le nombre et le type de comorbidités influencent l'adhésion aux antidiabétiques. Un patient atteint de plusieurs comorbidités peut être plus assidu à sa thérapie. Une bonne persistance et une bonne adhésion ont été associées à un risque plus élevé du nombre ou de la sévérité des comorbidités dans de multiples études<sup>183,184,186,220,223,226,227,229,231,241</sup>. En particulier, une étude a indiqué que les patients adhérents avaient un fardeau de comorbidité supérieur (mesuré par le *Chronic Disease Score*: 2,99 vs. 2,86  $p = 0,0022$ ) ou un nombre plus élevé de médicaments concomitants (10,3 vs. 9,6  $p = 0,022$ )<sup>231</sup>. Similairement, une

étude a rapporté une adhésion supérieure chez ceux qui recevaient un nombre plus élevé de médicaments (respectivement  $OR_{5-8 \text{ médicaments}} [IC95 \%]: 1,69[1,62-1,76]$  et  $OR_{\geq 9 \text{ médicaments}} [IC95 \%]: 1,3[1,26-1,35]$ )<sup>186</sup>. Cependant, un plus grand nombre de comorbidités peut aussi être associé à une plus grande complexité thérapeutique, ainsi qu'à un plus grand risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses<sup>250</sup> susceptibles à leur tour d'influencer l'adhésion. À titre d'exemple, l'adhésion thérapeutique sur six mois était moindre ( $OR[IC95 \%]: 1,10[1,10-1,10]$ ) chez les patients ayant un score de comorbidité chronique plus élevé parmi une cohorte de 1 888 682 patients tirée des banques de données de Medicare<sup>228</sup>. Par ailleurs, une étude récente a révélé que le type de comorbidité peut influencer l'adhésion<sup>183</sup>. Dans cette dernière, les conditions de santé concordantes avec le diabète (par exemple, hypertension, cardiopathie ischémique) étaient associées à une adhésion et une persistance plus élevées aux antidiabétiques. À l'inverse, les comorbidités discordantes (par exemple, arthrite, ostéoporose) étaient associées à une diminution de l'adhésion. Toutefois, aucune comorbidité n'était investiguée *per se*. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les patients ayant des comorbidités concordantes connaissent mieux leur condition diabétique et les complications potentielles, les encourageant ainsi à demeurer adhérent/persistant à leur thérapie. En outre, deux études sur le sujet révèlent que les patients atteints de dyslipidémie et d'hypertension étaient plus adhérents à la thérapie antidiabétique (les OR variant respectivement de 1,19-1,23 ( $p < 0,05$ ) et de 1,17-1,28 ( $p < 0,05$ ))<sup>188,196</sup>. En somme, l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques sont associées à un niveau élevé de comorbidité et à des comorbidités concordantes au diabète. Toutefois, le doute subsiste quant à l'association entre l'adhésion aux antidiabétiques et la présence de comorbidités spécifiques.

Ce doute est moins présent dans le cas des comorbidités psychiatriques et de leur association à une adhésion aux antidiabétiques. À cet égard, la dépression est l'une des comorbidités ayant été associée de façon régulière à une diminution de l'adhésion<sup>196,245,251-253</sup>, une diminution variant de 3 à 65 %. D'ailleurs, Grégoire et al. ont rapporté que les désordres mentaux (démence, psychose, dépression,...) sont associés à un plus grand taux de cessation de la thérapie antidiabétique ( $HR[IC95 \%]: 1,12[1,09-1,14]$ )<sup>187</sup> sans toutefois stratifier les résultats selon le type de désordre. Ces taux sont comparables à ceux d'une méta-analyse indiquant que les patients diabétiques déprimés sont plus à risque de non-adhésion ( $OR[IC95 \%]: 1,73[1,24-2,87]$ ), tout comme les patients déprimés atteints de maladies chroniques ( $OR[IC95 \%]: 1,76[1,24-2,87]$ )<sup>254</sup>. Cette association peut être attribuable au manque d'énergie ou de motivation, à l'isolement social, aux sentiments d'impuissance, ou à des changements cognitifs relatifs aux bénéfices et effets secondaires des traitements que peuvent ressentir les patients déprimés. D'autre part, la schizophrénie a été associée à une adhésion plus élevée

chez les gens atteints de diabète et de schizophrénie en comparaison avec les diabétiques qui n'avaient pas la schizophrénie<sup>196,255</sup>. Cette observation peut être attribuable au fait que les individus ayant une maladie mentale sérieuse, telle que la schizophrénie, ont une meilleure capacité à autogérer une condition chronique comme le diabète, comparativement aux individus qui n'ont pas de maladie mentale sérieuse.

### *6.5.3 Déterminants liés au traitement associés à l'adhésion aux antidiabétiques*

En plus des déterminants reliés au patient et à sa condition de santé, l'utilisation réelle de l'antidiabétique peut être influencée par les caractéristiques propres à chaque antidiabétique, notamment les effets secondaires ressentis par les patients<sup>182,225,232,247,253,256-259</sup>, et la complexité du régime thérapeutique<sup>168,182,223,232,260-270</sup>. Ce problème est fréquent dans le diabète puisque le nombre de médicaments requis augmente avec la sévérité du diabète et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire.

À cet égard, l'adhésion aux antidiabétiques varie selon les classes thérapeutiques<sup>182,183,186,188,214</sup>, la metformine et les inhibiteurs de la DPP-4 étant des antidiabétiques pour lesquels l'adhésion est la plus élevée, ce qui peut être attribuable à leur profil de tolérance<sup>259</sup>. Une étude a indiqué que l'adhésion était inférieure pour l'acarbose (RPM: 81 %) sur 12 mois en comparaison avec les sulfonylurées (RPM: 91 %) et la metformine (RPM: 89 %) <sup>222</sup>. Cette observation peut être attribuable au taux élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux associé à l'utilisation d'inhibiteurs de l'alpha-glucosidase<sup>271</sup>. D'autres études comparatives entre les sulfonylurées et la metformine mettent en évidence des taux d'adhésion supérieurs chez les utilisateurs de metformine<sup>183,262,272</sup>. Cette différence est principalement attribuable à un risque plus élevé des épisodes d'hypoglycémie associé à l'utilisation de sulfonylurées par rapport à la metformine<sup>271</sup>. Ainsi, les utilisateurs de metformine (68 %) avaient un niveau d'adhésion significativement plus élevé que les utilisateurs de sulfonylurées (60 %) après un an de suivi chez 21 280 nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques<sup>183</sup>. Similairement, une étude de cohorte rétrospective canadienne a estimé une proportion plus élevée de patients adhérents à 12 mois pour la metformine (59 %), suivis des TZDs (54 %), et des sulfonylurées (52 %) chez 167 243 nouveaux diabétiques utilisateurs d'antidiabétiques<sup>272</sup>. D'autres études rapportent plutôt une adhésion aux sulfonylurées comparable à la metformine<sup>182,188,199,222,231,262</sup>. Parmi celles-ci, deux études incluaient des diabétiques ayant reçu au moins 2 renouvellements de l'antidiabétique et considérés utilisateurs prévalents, ce qui les rend moins susceptibles de subir un effet secondaire<sup>199,222</sup>. Dans les autres études, les données étaient tirées des années 1990-1998 (avant l'étude UKPDS)<sup>182,188,231,262</sup>. Celles-ci incluaient

spécifiquement une population de moins de 65 ans<sup>188</sup>, ou estimaient conjointement l'adhésion à l'insuline<sup>182</sup>, ce qui limite la généralisation des résultats à la population diabétique actuelle.

L'évaluation de l'adhésion aux récentes classes antidiabétiques demeure limitée, bien que quelques études ont conclu à une adhésion élevée associée aux TZDs<sup>188,195,222,231,273-276</sup>. D'autre part, une étude de cohorte rétrospective a indiqué une adhésion plus élevée à 12 mois chez les nouveaux utilisateurs d'inhibiteurs de la DPP-4 (47 %), en comparaison avec les sulfonylurées (41 %) et les TZDs (37 %) parmi 238 372 diabétiques<sup>211</sup>. La moitié de ces patients utilisaient la metformine avant le début de l'étude. Une autre étude a conclu à une meilleure adhésion aux inhibiteurs de la DPP-4 par rapport à la metformine parmi des diabétiques âgés de 10-18 ans<sup>276</sup>. En somme, ces études suggèrent que les taux d'adhésion sont plus élevés avec la metformine et les inhibiteurs de la DPP-4. Une revue systématique dont l'objectif est de comparer l'adhésion entre les classes d'antidiabétiques est en cours et pourra amener davantage de précision<sup>277</sup>.

La différence d'adhésion entre les classes d'antidiabétiques ne se limite pas au profil d'innocuité spécifique à chacun des agents, mais elle est aussi attribuable au niveau de complexité thérapeutique associés à ceux-ci. À cet effet, une complexité thérapeutique élevée, définie par un nombre de comprimés élevé ou une fréquence d'administration élevée, est associée à une diminution de l'utilisation réelle des antidiabétiques. Ainsi, la revue systématique de Cramer et al. a indiqué une adhésion plus élevée chez les patients recevant un traitement à prise unquotidienne en comparaison avec ceux recevant une thérapie à prise biquotidienne (61 vs. 52 %)<sup>157</sup>. Similairement, une étude rétrospective longitudinale a évalué l'impact de la complexité thérapeutique, à partir d'un instrument le *Medication Regimen Complexity Index*, sur l'adhésion chez 94 860 nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques<sup>196</sup>. Globalement, les RPM moyens étaient plus élevés chez les patients recevant un régime avec un niveau faible de complexité (75 %) par rapport aux régimes avec des niveaux de moyenne complexité (73 %) et de grande complexité (69 %). Aussi, les proportions de patients adhérents (RPM  $\geq$  80 %) étaient significativement plus élevées pour le niveau faible de complexité (58 %) par rapport aux autres niveaux de complexité (respectivement 51 % et 43 %). Deux autres études ont rapporté des résultats similaires<sup>267,278</sup>. Cependant, la complexité thérapeutique peut aussi être définie selon l'utilisation d'un ou de plusieurs antidiabétiques. Dans l'étude de Dailey et al. menée chez 23 400 patients diabétiques ayant nouvellement initié un traitement antidiabétique, l'adhésion était plus élevée pour la monothérapie comparativement à la combinaison (RPM moyen sur 12 mois de 65 vs. 44%)<sup>182</sup>. En définitive, les études indiquent qu'une complexité thérapeutique plus grande du

traitement antidiabétique est associée à une adhésion diminuée. De ce fait, une complexité thérapeutique peut aussi mener à des visites médicales et visites à la pharmacie plus fréquentes lorsque la thérapie implique plusieurs agents, ce qui contribue aux différences obtenues<sup>279</sup>.

#### *6.5.4 Déterminants socio-économiques associés à l'adhésion aux antidiabétiques*

En plus des déterminants associés au traitement en soi, le cout pour se procurer le médicament demeure un enjeu. Toutefois dans plusieurs cas ce n'est pas le cout propre au traitement, mais bien le copaiement assumé par les patients qui constitue l'enjeu réel, bien que les deux soient liés. D'ailleurs, des changements significatifs dans l'adhésion apparaissent inversement associés au montant du copaiement assumé par les patients<sup>182,223,246,258,280-283</sup>. Colombi et al. ont rapporté des taux d'adhésion pour les antidiabétiques significativement plus bas, avec une réduction de 14% dans l'adhésion globale entre les groupes devant déboursier des copaiements moyens (10-19 \$) et élevés ( $\geq 20$  \$) par rapport au faible copaiement (0-9 \$)<sup>281</sup>. Selon les groupes d'âge, les patients âgés de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans ou plus étaient respectivement 2,0 fois et 2,6 fois plus susceptibles d'être adhérents s'ils payaient un faible copaiement comparativement à ceux qui payaient un copaiement élevé. De façon similaire, Hunt et al. ont trouvé qu'une augmentation du copaiement de 5 \$ a entraîné une diminution de 6 % de la propension à être adhérent<sup>283</sup>, alors que Kirkman et al. ont montré que chaque augmentation du copaiement de 15 \$ résultait en une adhésion plus basse de 11 %<sup>226</sup>. D'autres études parmi les utilisateurs d'antidiabétiques ont révélé des résultats similaires<sup>229</sup>.

Un niveau socioéconomique faible a aussi été associé à une adhésion moindre aux antidiabétiques. À cet égard, le statut économique est défini selon le type de couverture médicale, le profil occupationnel ou le niveau de revenus<sup>196,223,225,226,233,245</sup>. Ainsi, dans l'étude de Kirkman et al., une adhésion plus élevée était observée chez les personnes ayant un revenu supérieur (HR[IC95 %]: 1,27[1,23-1,30])<sup>226</sup>. Similairement, Pollack et al. ont obtenu une adhésion supérieure chez les patients ayant un avoir net plus élevé<sup>196</sup>. À l'inverse, une étude tirée de la RAMQ a indiqué une adhésion plus élevée chez les personnes vivant dans une zone géographique caractérisée par un statut socioéconomique moyen (OR[IC95 %]: 1,08[1,04-1,12]) et bas (OR[IC95 %]: 1,45[1,40-1,51]) par rapport à élevé<sup>186</sup>. Dans ce cas, les patients ayant un revenu bas reçoivent leur traitement sans frais alors que ceux ayant un statut moyen et élevé doivent payer des montants proportionnels à leur statut socioéconomique.



### 6.5.5 Déterminants liés au fournisseur de soins ou aux soins de santé associés à l'adhésion aux antidiabétiques

Certains facteurs inhérents au professionnel de la santé administrant les soins ou à son milieu de pratique peuvent contribuer à une meilleure adhésion. Ceux-ci incluent une bonne communication entre le patient et le professionnel de la santé<sup>144,223,284,285</sup> et des caractéristiques associées à la pharmacie<sup>226,227,229,286,287</sup>, telles que l'acquisition des médicaments dans une pharmacie postale<sup>226,227,286</sup>. Similairement, l'offre de conseils relatifs à l'adhésion par le pharmacien a facilité l'adhésion<sup>287</sup>.

En résumé, l'évaluation du degré selon lequel les comportements d'une personne respectent les recommandations du professionnel de la santé est difficile à réaliser à partir des essais cliniques puisque ceux-ci incluent des populations très homogènes et des patients ayant des taux d'adhésion élevés. Les études observationnelles conviennent mieux pour réaliser cette évaluation puisqu'elles incluent des échantillons de patients hétérogènes davantage représentatifs de la population. À cette fin, les banques de données administratives incluant les services pharmaceutiques sont des outils fiables et couramment utilisés. L'adhésion thérapeutique est la mesure la plus couramment utilisée et elle est souvent rapportée sous la forme du RPM. La persistance constitue une autre mesure d'utilisation souvent rapportée, alors que le taux de la réinitiation après la cessation est un aspect complémentaire peu documenté. Les résultats des études observationnelles indiquent une adhésion et une persistance sous-optimales aux antidiabétiques, malgré une grande variabilité observée dans les mesures rapportées. Cette variabilité peut être attribuable à la sélection d'échantillons différents et à un manque d'uniformité dans la définition des caractéristiques d'utilisation des médicaments. En outre, aucune étude n'évalue concurremment les trois caractéristiques de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques parmi les nouveaux utilisateurs. Finalement, l'influence des comorbidités spécifiques sur l'adhésion et la persistance demeure un aspect incertain et permet d'identifier les patients les plus susceptibles de dévier de leur traitement.

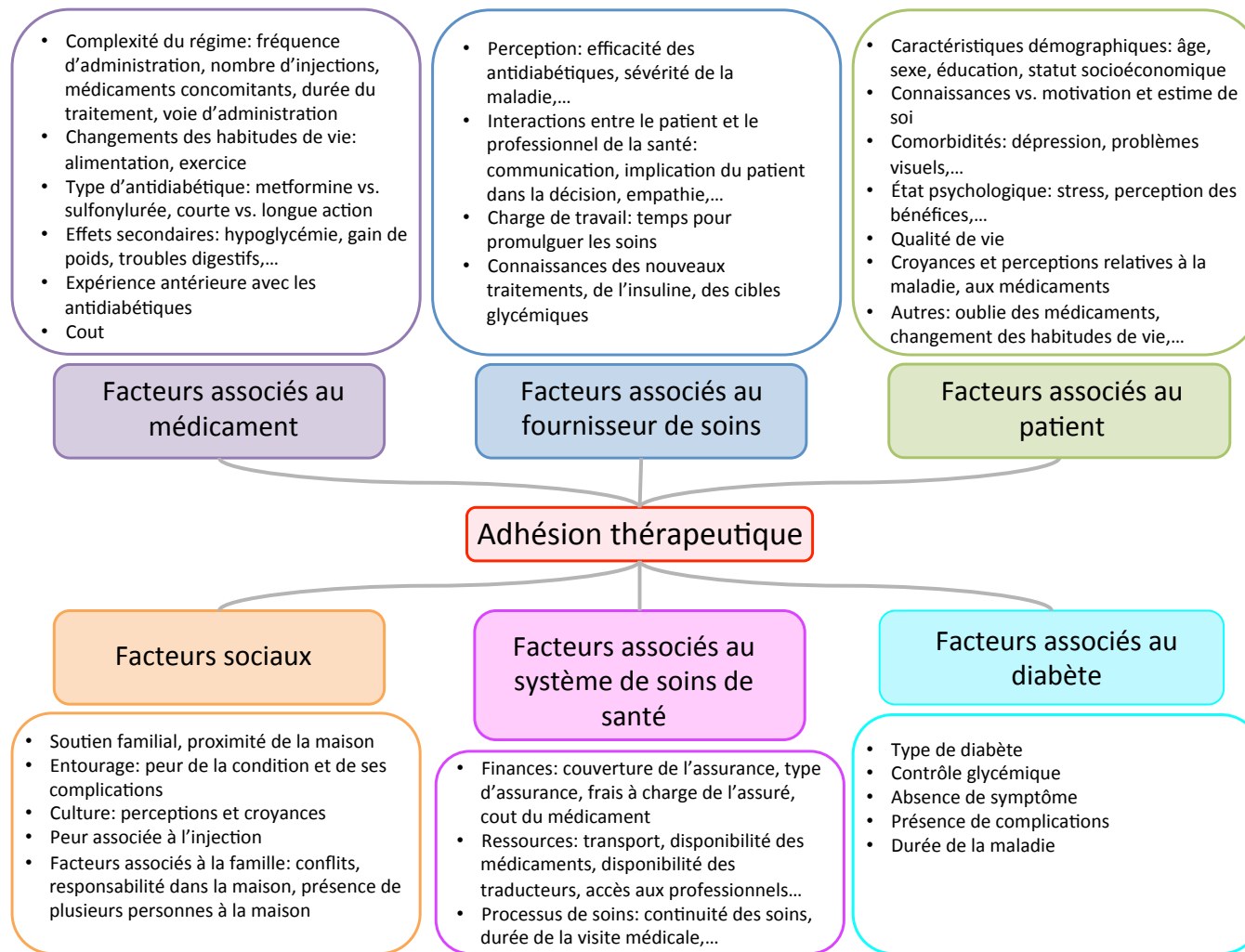


Figure 7. Cadre conceptuel présentant les déterminants de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques. La figure est adaptée de Jaam et al.<sup>219</sup>, de l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>156</sup> et de revues systématiques<sup>185,193,218,226</sup>

## **7 Effet de l'adhésion et de la persistance sur les résultats cliniques**

Le principe fondamental du traitement du diabète consiste à obtenir un contrôle glycémique intensif afin de diminuer les complications associées. À cette fin, les antidiabétiques ont démontré leurs bénéfices sur la diminution de l'HbA<sub>1c</sub>, et sur la réduction des risques de complications microvasculaires, cardiovasculaires et de mortalité. Toutefois, les études réalisées ne tenaient pas compte de l'adhésion et de la persistance. Ainsi, l'effet de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques sur une diminution ou un contrôle de l'HbA<sub>1c</sub> est un sujet d'intérêt.

### ***7.1 Adhésion et contrôle glycémique***

L'adhésion aux antidiabétiques est associée à une diminution de l'HbA<sub>1c</sub>, mais les connaissances sur l'atteinte de la cible glycémique dans un contexte d'utilisation réelle sont limitées. À cet effet, vingt-deux études de cohorte ont rapporté qu'une plus grande adhésion est associée à de meilleurs contrôles glycémiques<sup>217,231,288-307</sup>. Toutefois, les résultats sont variables, certaines études rapportant une diminution de l'HbA<sub>1c</sub> de 0,10-0,24 % pour chaque augmentation de 10 % de l'adhésion<sup>217,231,297-299,307</sup>. Aussi, d'autres études rapportent une différence de 0,18-0,88 % dans la valeur d'HbA<sub>1c</sub> entre les adhérents et les non adhérents<sup>295,296,300,303,308,309</sup>, alors que d'autres indiquent qu'une adhésion élevée est associée (OR: 1,60-2,78) à une probabilité plus élevée de contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 ou 7,5 %)<sup>288,290,301,302</sup>. Cette variabilité dans l'ampleur de l'effet peut être attribuable aux différences dans la sélection des patients à l'étude. Ainsi, certaines études ciblent des populations sous le seuil de la pauvreté<sup>299,305</sup>, de différentes origines ethniques<sup>291-293,298-301,305-307</sup>, ou des vétérans américains<sup>297</sup>. Par ailleurs, la variabilité dans l'ampleur de l'effet peut aussi être attribuable aux différentes méthodologies utilisées dans les études<sup>310</sup>. Celles-ci incluent des devis différents (études transversales<sup>288-293</sup>, études longitudinales<sup>231,295-306</sup>, études randomisées<sup>294,307</sup>), et des horizons de temps de durée variée (4 mois à 9 ans). D'autre part, la définition de l'adhésion varie aussi d'une étude à l'autre. Notamment, sept études utilisaient des mesures d'adhésion subjectives<sup>288-293,298,300</sup>, tel que l'échelle de Morisky, alors que les autres utilisaient des mesures objectives (RPM)<sup>231,296,297,301-305</sup>. De plus, les mesures objectives de l'adhésion et de l'HbA<sub>1c</sub> sont considérées dans certaines études sur une échelle continue<sup>231,295,297,299,300,305-307</sup>, alors que d'autres études classent ces mesures de façon catégorielle<sup>231,290,291,294,296,297,300-304,307</sup> (RPM ≥ 80 % ou atteinte d'une HbA<sub>1c</sub> cible < 9 %). Par exemple, une étude de cohorte prospective incluant 11 896 patients a démontré une HbA<sub>1c</sub> significativement plus basse de 1,4 % parmi les patients adhérents (ceux qui n'oublient jamais leur antidiabétique en comparaison avec ceux qui l'oublient plus d'une fois par semaine). Une autre étude regroupant 228 846 patients a rapporté une association forte entre une faible adhésion (RPM < 50 %) ou une adhésion

modérée ( $50\% \geq \text{RPM} < 80\%$ ) et un faible contrôle du diabète ( $\text{HbA}_{1c} > 9\%$ ), et cette relation demeurerait peu importe la durée du diabète (respectivement  $\text{OR}[\text{IC}95\%]: 2,50[2,43-2,58]$  et  $\text{OR}[\text{IC}95\%]: 1,65[1,61-1,70]$ )<sup>302</sup>. Malgré cette variabilité, les résultats d'une adhésion associée à une diminution de l' $\text{HbA}_{1c}$  demeurent concordants<sup>310</sup>.

## **7.2 Adhésion et complications microvasculaires et cardiovasculaires**

L'interprétation de la relation entre l'adhésion et la diminution de l' $\text{HbA}_{1c}$  est délicate étant donné l'existence de seuils d'efficacité clinique<sup>56</sup> et une relation non linéaire entre la diminution de l' $\text{HbA}_{1c}$  et le risque de complications<sup>32,57</sup>. Les études s'intéressant à l'association entre l'adhésion aux antidiabétiques et l'incidence de complications microvasculaires suscitent l'intérêt<sup>229,311-315</sup>. Une étude a rapporté un risque plus élevé de complications microvasculaires chez les patients non adhérents ( $\text{HR}[\text{IC}95\%]: 1,32[1,09-1,67]$ )<sup>311</sup>. Dans trois autres études, les patients non adhérents avaient plus de risque de développer une complication rénale ( $\text{HR}: 1,10$  à  $2,22$ )<sup>229,312,313</sup>. Par ailleurs, une étude a indiqué une association entre la non-adhésion aux antidiabétiques et des taux augmentés d'amputation ( $\text{OR}[\text{IC}95\%]: 2,33[1,56-3,45]$ ), de neuropathie ( $\text{OR}[\text{IC}95\%]: 1,52[1,19-1,96]$ ), et de rétinopathie ( $\text{OR}[\text{IC}95\%]: 1,32[1,02-1,67]$ )<sup>229</sup>. Les différents résultats obtenus entre les études sont attribuables à une différence dans les choix méthodologiques entre celles-ci. D'abord, les échantillons étaient tirés de patients utilisant différents antidiabétiques et l'effet associé à chaque classe d'antidiabétique n'était pas spécifié dans les études<sup>229,313</sup>. Une autre étude recensée portait sur des patients considérés comme nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques<sup>312</sup>, alors que certaines autres études impliquaient des populations spécifiques, telles que des patients hispaniques<sup>313</sup> ou des Taiwanais<sup>312</sup>. D'autre part, l'exclusion de patients présentant déjà la complication, pour limiter le risque d'un biais de sélection n'a été considérée que dans une étude<sup>312</sup>. En outre, la définition de l'adhésion varie d'une étude à l'autre. Notamment, une de ces études était basée sur une mesure d'adhésion subjective<sup>313</sup>, entraînant des risques de biais de mémoire et de désirabilité sociale. Finalement, une étude avait une durée de moins de 3 ans, ce qui est insuffisant pour estimer une différence dans la survenue des complications microvasculaires<sup>229</sup>.

En plus de l'obtention de bénéfices microvasculaires chez les patients adhérents, l'association entre l'adhésion aux antidiabétiques et l'incidence des complications cardiovasculaires suscite l'intérêt<sup>229,314,315</sup>. À notre connaissance, deux études ont indiqué une tendance à la hausse du résultat combiné de complications microvasculaires ou cardiovasculaires chez les patients non-adhérents ( $\text{OR}/\text{HR}: 1,04$  et  $3,33$ )<sup>314,315</sup>. Similairement, deux études ont rapporté des taux supérieurs de

complications cardiovasculaires (OR: 2,38 et 4,00)<sup>229,315</sup>, et une étude, des taux supérieurs de maladies cérébrovasculaires (OR[IC95 %]: 1,37[1,04-1,82])<sup>229</sup> associés à une non-adhésion. Ces études se distinguent par des choix méthodologiques différents, ce qui explique les résultats variables entre les études. D'abord, les échantillons étaient tirés de patients utilisant différents antidiabétiques et l'effet associé à chaque classe d'antidiabétique n'était pas spécifié dans les études<sup>229,314,315</sup>. Une étude recensée portait sur des nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques<sup>314</sup>. Par ailleurs, l'exclusion de patients présentant déjà la complication, pour limiter le risque de biais de sélection, a été considérée dans deux études<sup>314,315</sup>. De plus, la définition de l'adhésion varie d'une étude à l'autre. Notamment, une étude a seulement considéré l'adhésion simultanée aux antidiabétiques et aux antihypertenseurs<sup>315</sup>. Finalement, deux études avaient une durée de moins de 3 ans, ce qui est insuffisant pour estimer une différence dans la survenue des complications microvasculaires ou cardiovasculaires<sup>229,315</sup>. En somme, la non-adhésion aux antidiabétiques est associée à un risque plus élevé de complications microvasculaires et cardiovasculaires. Toutefois, les données relatives à l'effet d'une ou des classes d'antidiabétiques sur la survenue des complications cliniques à long terme continuent d'être limitées. De plus, l'évolution de l'ampleur de la force de cette association en fonction de la durée du suivi demeure largement méconnue.

Les autres conséquences cliniques associées à la non-adhésion aux antidiabétiques incluent une intensification du traitement à court terme (OR[IC95 %]: 1,45[1,06-2,00]), marquée principalement par une augmentation du dosage de l'antidiabétique<sup>316</sup>. Toutefois, lorsqu'une durée de suivi plus longue est considérée, la non-adhésion est associée à une inertie clinique<sup>317,318</sup>. Cette inertie se traduit par une non-intensification de la thérapie antidiabétique (OR[IC95 %]: 0,67[0,53-0,85])<sup>317</sup>, dont une augmentation moindre de la dose (OR[IC95 %]: 0,92[0,85-0,98])<sup>318</sup> ou l'ajout moindre d'une deuxième thérapie (OR[IC95 %]: 0,90[0,82-0,99])<sup>318</sup>. D'autres études ont évalué l'association de la non-adhésion aux antidiabétiques et le passage à l'insuline, mais les résultats n'étaient pas constants, puisque les études sont de courte durée (1-3 ans), ne spécifient pas la durée d'utilisation des antidiabétiques avant la substitution, et l'une d'elles inclut des utilisateurs prévalents, rendant ainsi la comparaison difficile<sup>319,320</sup>.

**Tableau VIII : Résumé des études observationnelles qui ont évalué l'association de l'adhésion aux antidiabétiques et la survenue de complications cardiovasculaires ou microvasculaires.**

Étude		Méthodologie				Résultats		
Auteur	Design	Population	Durée de suivi	Anti-diabétique évalués	Adhésion			
An <sup>315</sup> 2013	Cohorte The Health Improvement Network database (U.K.)	2 334 patients âge: ≥ 18 ans (moyenne: 61 ans) 49,1 % ♂  Nouveaux utilisateurs d'un antidiabétique ou d'un antihypertenseur alors qu'ils ont déjà l'autre condition  53 % nouveaux utilisateurs d'antidiabétique	2,8 ans	classes non spécifiées	Adhésion selon la PJC pour antidiabétique et antihypertenseur pour une durée de 33 mois  Les patients sont adhérents si PJC ≥ 80%	PJC: 53 % et PJC ≥ 80 % : 28 %		
							Complications microvasculaires ou macrovasculaires	Complications ou macrovasculaires
						Adhésion	Probabilité de complication	
						50 %	0,33	0,28
						60 %	0,30	0,25
						70 %	0,27	0,21
						80 %	0,23	0,18
						90 %	0,21	0,15
						100 %	0,18	0,13
						Covariables: âge, sexe, condition préexistante (diabète ou hypertension), régime d'assurance, <i>Elixhauser Comorbidity Index</i> , insuffisance cardiaque, maladie vasculaire périphérique, maladie rénale terminale, nombre d'antidiabétiques, nombre d'antihypertenseurs, valeurs cliniques de laboratoire. Variable instrumentale: nombre de patients qui ont terminé le suivi avec le médecin initial, % de patients pour un même médecin qui ont reçu une statine, ordonnance d'antidiabétiques et d'antihypertenseurs par le même médecin.		
Chang <sup>312</sup> 2015	Taiwan National Health Insurance Research Database	2 334 patients âge: 20-85 ans (moyenne: 57 ans) 52,1 % ♂  Nouveaux utilisateurs ≥ 3 visites médicales  Patients avec maladie rénale terminale antérieure exclus	1-7 ans (5,7 ans)	classes non spécifiées  Insuline exclue	Adhésion selon le RPM sur la durée du suivi > 2 ans  Les patients sont adhérents si RPM ≥ 80 %	HR [ 95 % IC]		
						maladie rénale terminale (réf. adhérents)		1,11[1,01-1,23]
Covariables: âge, sexe, hypertension, antihypertenseurs, goutte, maladie cardiaque ischémique, maladie cérébrovasculaire, maladie artérielle périphérique, insuffisance cardiaque, anémie, <i>Charlson comorbidity index</i> , anti-inflammatoires non stéroïdiens, statines. Covariables associées au traitement: metformine vs. non-metformine, monothérapie vs polythérapie								
Gibson <sup>229</sup> 2010	Étude transversale Compagnie d'assurance santé en Suisse	tous les utilisateurs 96 734 patients âge: ≥ 18 ans (moyenne: 52 ans) 53,9 % ♂	2 ans	classes non spécifiées  Avec ou sans insuline	PJC sur 1,5 ans avant la période de suivi  Les patients sont adhérents si PJC ≥	PJC ≥ 80 % : 74,5 %		
						amputations	Tous les utilisateurs OR [95 % IC] (réf. non adhérent)	Antidiabétiques seulement OR [95 % IC] (réf. non adhérent)
			0,43[0,22-0,84]	0,43[0,29-0,64]				

	(Groupe Helsana)	Utilisateurs d'antidiabétiques seulement 55 356 patients âge: ≥ 18 ans (moyenne: 53 ans) 56,1 % ♂ ≥ 2 ordonnances			80%	infarctus du myocarde maladie cérébrovasculaire neuropathie maladie vasculaire périphérique complications rénales rétinopathie	0,29[0,12-0,69] 0,82[0,55-1,24] 0,60[0,40-0,90] 0,96[0,88-1,06] 0,53[0,29-0,70] 0,64[0,39-1,00]	0,42[0,25-0,71] 0,73[0,55-0,96] 0,66[0,51-0,84] 0,74[0,54-1,01] 0,45[0,32-0,64] 0,76[0,60-0,98]	
						Covariables: âge, sexe, ville, revenu moyen pour le code postal, plan d'assurance, nouveau diagnostic de diabète, <i>Charlson comorbidity index</i> et comorbidités étudiées à l'initiation. *La première étape évalue l'effet du copaiement sur l'adhésion.			
Kuo <sup>313</sup> 2003	Cohorte de la Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly	908 patient âge: ≥ 65 ans (41 %: ≥ 75 ans) 41,0 % ♂	7,0 ans	classes non spécifiées et/ou insuline  Insuline 49,2%	Adhésion est une mesure autorapportée selon l'adhésion des 2 dernières semaines avant l'entrevue  4 entrevues (1993, 1995, 1998 et 2000)	événements sont autorapportés par le patient 36 % étaient adhérents à la thérapie			
								OR [95 % IC] (réf. adhérent)	
						néphropathie		1,59[1,13-1,82]	
						rétinopathie		0,79[0,59-1,06]	
						problèmes circulatoires		1,19[0,88-1,61]	
						Covariables: âge, sexe, durée de diabète, éducation, revenu, statut marital, langue d'entrevue, assurance, fonction cognitive, dépression, activité de vie quotidienne			
Simpson <sup>314</sup> 2016	Cohorte Data Mart database	54 505 patients âge: ≥ 20 ans (moyenne: 60 ans) 52,0 % ♂  Nouveaux utilisateurs ≥ 2 ordonnances  Patients avec complications antérieures exclus	Jusqu'à 6 ans  Moyenne 2,4 ans	classes non spécifiées	RPM à tous les trois mois (RPM variable dans le temps)  Les patients sont adhérents si RPM ≥ 80%			HR [95 % IC] (réf. adhérent)	
						complications microvasculaires ou macrovasculaires		0,96[0,92-1,00]	
						complications macrovasculaires		0,93[0,89-0,97]	
						complications microvasculaires		1,00[0,93-1,08]	
						Covariables: âge, sexe, laboratoires cliniques, médicaments, hospitalisations antérieures, nombre de comorbidités, score de fragilité médicale, score de risque de mortalité			
Yu <sup>311</sup> 2010	California Medicaid claims database	4 708 patients âge moyen: 61 ans 40,0 % ♂  Nouveaux utilisateurs ≥ 2 ordonnances  Patients avec complications antérieures exclus	Jusqu'à 7,5 ans  Moyenne 2,2 ans	classes non spécifiées  Avec ou sans insuline	RPM sur 1 an et RPM sur la durée du suivi  Les patients sont adhérents si RPM ≥ 80%	RPM moyen: 48,4 %			
								HR [95 % IC] (réf. Adhérent)	
						complications microvasculaires	déterminants variables dans le temps	0,96[0,88-1,04]	
							bootstrap	0,73[0,60-0,92]	
						Covariables: âge, sexe, race, année index, <i>Charlson Comorbidity index</i> , antidiabétique initial. Covariables variables dans le temps: nombre de visites médicales, visite à l'urgence, hospitalisation, nombre de médicaments, prise de glycémie capillaire, hypoglycémie, maladie cardiovasculaire, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.			
Abréviations: HR, <i>Hazard Ratio</i> ; OR, <i>Odds Ratio</i> ; PJC, proportion de jours couverts; RPM, Ratio de Possession de Médicament; Réf, référence pour le test statistique.									

### **7.3 Adhésion et mortalité**

Huit études de cohorte ont rapporté des taux de mortalité augmentés chez les patients ayant une faible adhésion à la thérapie antidiabétique<sup>110,313,321-326</sup>. Les estimés de risque étaient hautement variables, allant d'un HR/OR de 1,11 à 12,65. En particulier, l'une des études les plus récentes tient compte de la chronologie des événements en excluant les patients décédés pendant les deux premières années de suivi<sup>324</sup>. De plus, les patients hospitalisés lors des deux premières années de suivi étaient également exclus, ce qui pourrait avoir surestimé l'effet dans la mesure où les patients hospitalisés sont généralement plus malades et plus à risque de décès. Les patients non-adhérents avaient un risque de décès plus élevé de 40 % en comparaison avec les patients adhérents. La deuxième étude était tirée d'une cohorte de patients diabétiques prévalents, plutôt que de patients incidents. Malgré un suivi de seulement 1,3 année, la mortalité était plus élevée de 39 % chez les patients non-adhérents en comparaison avec les adhérents<sup>321</sup>. Par ailleurs, la troisième étude était également tirée d'une cohorte de patients diabétiques prévalents et a démontré une mortalité augmentée de 28 % chez les patients non-adhérents comparés aux patients adhérents après une année de suivi seulement<sup>325</sup>. De façon similaire, la quatrième étude a indiqué un risque plus élevé de mortalité, d'une grande amplitude, chez les patients ayant le plus bas quintile de RPM comparé au quintile le plus élevé (OR[IC95 %]: 12,21[11,89-12,55])<sup>322</sup>. Dans cette dernière, l'échantillon était composé de vétérans (98 % d'hommes) qui étaient des utilisateurs prévalents d'antidiabétique ou d'insuline. En plus de la différence entre les échantillons, les modèles statistiques de ces quatre études n'ont pas été ajustés pour un ensemble de covariables cliniques. D'autre part, une cinquième étude tirée d'une cohorte de patients diabétiques prévalents a démontré une mortalité plus élevée de 11 % chez les patients non-adhérents en comparaison à ceux adhérents suivis pour seulement 1 an<sup>326</sup>. Cette étude a aussi indiqué une mortalité accrue associée à la combinaison d'antidiabétiques (avec ou sans metformine) en comparaison avec la metformine seule. Toutefois, la sévérité du diabète associée à l'utilisation d'une combinaison thérapeutique n'était pas prise en compte, ce qui peut expliquer la mortalité plus élevée. De surcroît, une sixième étude a évalué le lien entre l'adhésion à la metformine et la mortalité de toutes causes chez les utilisateurs incidents d'antidiabétiques suivis jusqu'à 8 ans. Les auteurs ont conclu à des effets similaires entre les patients adhérents et non-adhérents<sup>110</sup>. Cependant, l'étude a été réalisée avant les résultats d'UKPDS et le degré d'intensité du contrôle glycémique (intensif ou conventionnel) n'est pas précisé. Aussi, il n'y a pas de précision sur les caractéristiques des utilisateurs de metformine, puisque cet agent était réservé au traitement des patients obèses pendant la période à laquelle l'étude se déroulait. Finalement, le suivi pour six des huit études variait de 2 semaines à 3 ans, ce qui peut être insuffisant pour estimer adéquatement des événements comme la mortalité.



Cette disparité dans l'ampleur de l'effet est vraisemblablement attribuable aux différences dans la sélection des patients à l'étude, ainsi que dans les covariables incluses dans les modèles statistiques. Une étude était basée sur de nouveaux utilisateurs et certaines autres études impliquaient des populations spécifiques, tels que des vétérans, des utilisateurs d'insuline, et des groupes ethniques particuliers. De plus, les échantillons étaient tirés de patients utilisant différents antidiabétiques dont les proportions d'utilisateurs d'une ou plusieurs classes d'antidiabétiques n'étaient pas spécifiées, à l'exception de deux études. La définition de l'adhésion variait aussi d'une étude à l'autre. Notamment, deux études utilisaient des mesures d'adhésion subjective<sup>313,323</sup>, et une comparait les quintiles les plus bas aux plus élevés<sup>322</sup>. En outre, l'utilisation d'une mesure d'adhésion objective n'était pas uniforme d'une étude à l'autre<sup>110,321,322,324-326</sup>. À cet effet, cinq études ont exprimé l'adhésion selon le RPM classique<sup>110,321,324-326</sup>, alors qu'une a utilisé un RPM moyen<sup>322</sup>. Par ailleurs, trois études n'ont pas spécifié comment l'approvisionnement du médicament pendant les périodes d'hospitalisation et le surplus d'approvisionnement en médicament ont été traités<sup>110,321,325</sup>, alors que deux autres études ont seulement spécifié l'un de ces deux paramètres<sup>322,326</sup>.

En résumé, les analyses s'intéressant à l'effet de l'adhésion aux antidiabétiques sur l'incidence d'événements cliniques ont indiqué que la faible adhésion aux antidiabétiques est associée à un risque plus élevé de complications microvasculaires et cardiovasculaires. Toutefois, les données spécifiques aux classes d'antidiabétique sur la survenue des complications cliniques et les données chez les nouveaux utilisateurs sont insuffisantes. D'autre part, huit études de cohorte ont indiqué des taux de mortalité plus élevés, mais hautement variables, chez les patients ayant une faible adhésion à la thérapie antidiabétique. De plus, une étude recensée a indiqué l'absence d'effet de l'adhésion à la metformine, dans un objectif secondaire. Cette disparité dans l'ampleur de l'effet peut être attribuable aux différences dans la sélection des patients à l'étude. Une étude était basée sur de nouveaux utilisateurs et certaines n'impliquaient que des populations spécifiques. De plus, les échantillons étaient tirés de patients utilisant différents antidiabétiques dont les proportions d'utilisateurs d'une ou plusieurs classes d'antidiabétiques n'étaient pas spécifiées, à l'exception de deux études. La définition de l'adhésion variait aussi d'une étude à l'autre. À notre connaissance, il n'y a pas d'étude qui a évalué l'association entre l'adhésion et la mortalité de toutes causes chez les utilisateurs incidents de metformine sur un horizon de temps prolongé. De plus, l'évolution de cette association dans le temps demeure relativement méconnue.

**Tableau IX : Résumé des études observationnelles qui ont évalué l'association de l'adhésion aux antidiabétiques et la mortalité**

Étude		Population				Anti-diabétiques évalués	Mesures		Résultats	
Auteur	Design	Nombre de patients	Âge en ans (moyen)	Sexe (% ♂)	Durée de suivi		Adhésion	Issue		
Currie <sup>323</sup> 2012	Cohorte The Health Improvement Network database (U.K.)	15 984	≥ 35 (63,6)	53,7	Médiane: 3,2 ans (EIQ: 1,5-5,4)	classes non spécifiées et insuline  Nouveaux utilisateurs d'insuline depuis 30 mois	codes de diagnostics déterminés par le médecin ou l'infirmière pour non-adhésion à la thérapie	mortalité de toutes causes	39,0 % ont manqué ≥ 1 rendez-vous médical 4,4% sont non-adhérents à la thérapie antidiabétique	
									HR [ 95 % IC]	
									non-adhésion 1-2 rendez-vous manqués	1,58[1,17-2,14] 1,16[1,04-1,30]
									> 2 rendez-vous manqués	1,61[1,36-1,90]
Covariables: âge, sexe, indice de masse corporelle, HbA <sub>1c</sub> , cholestérol, tension artérielle, tabagisme, morbidités associées au diabète, désordres visuels, Indice de Charlson										
Egede <sup>322</sup> 2013	Cohorte de la Veterans Health Administration	629 563	(65,0)	97,8	4,5 ans	classes non spécifiées et/ou insuline  22 %: insuline seule 21 %: insuline en combinaison avec anti-diabétique	adhésion selon le RPM  plus bas quintile (RPM<49 %) comparé au quintile le plus élevé (RPM≥94 %)	mortalité de toutes causes	HR [ 95 % IC]	
									Caucasiens	12,21[11,89-12,55]
									Afro-américains	10,01 [9,18-10,91]
									Hispaniques	12,65[11,10-14,43]
Autres races 10,41[9,06-11,96] Covariables: âge, sexe, statut marital, comorbidités, utilisation d'insuline et d'antidiabétique Les HRs sont stratifiés selon l'ethnie puisqu'il y avait une interaction significative entre l'ethnie et le RPM										
Ho <sup>321</sup> 2006	Cohorte du Registre des diabétiques de Kaiser Permanente of Colorado	11 532	≥ 18 (65,1)	52,2	1,3 ans	classes non spécifiées	adhésion selon la PJC  moyenne pondérée pour antidiabétiques, antihypertenseurs et statines  calculée sur 240-365 jours	mortalité de toutes causes  hospitalisation de toutes causes  évaluée en 2004 et jusqu'en avril 2005	OR [95 % IC] (réf. adhérents)	
									mortalité de toutes causes	
									non-adhérents	1,81[1,46-2,23]
									adhérents (diète seule)	2,23[1,35-3,69]
									adhérents (antidiabétiques seuls)	1,39[1,07-1,82]
									adhérents (insuline seule)	1,95[1,25-3,04]
hospitalisation de toutes causes										
non-adhérents 1,58[1,38-1,81] adhérents (diète seule) 1,62[1,24-2,12]										

							les patients sont adhérents si RPM $\geq$ 80 %		adhérents (antidiabétiques seuls) 1,38[1,21-1,58] adhérents (insuline seule) 1,37[1,02-1,84] Covariables: âge, sexe, comorbidités et proportion de patients qui atteintes les recommandations pour HbA <sub>1c</sub> , cholestérol, tension artérielle
Hong <sup>324</sup> 2011	Cohorte Korea National Health Insurance	40 082	$\geq$ 20 (55,3)	61,3	3,0 ans	classes non spécifiées Nouveaux diabétiques de type 2 Utilisateurs d'insuline exclus	RPM selon la durée d'observation les patients sont adhérents si RPM $\geq$ 80 % mesurée pendant les 2 premières années (2004-2006)	hospitalisation de toutes causes et associée au diabète mortalité de toutes causes couts de santé (tout les couts couverts sauf le cout des médicaments) événements évalués la	RPM < 80 %: 71 % OR [95 % IC] (réf. adhérent) hospitalisation de toutes causes de 1,21 [1,13-1,31] hospitalisation associée au diabète 1,26 [1,08-1,47] mortalité 1,40[1,04-1,95] couts de santé $\beta$ = -0,0127 (p < 0,001) Covariables: âge, sexe, type d'assurance, hôpital principal, nombre de visites ambulatoires, antidiabétique (monothérapie vs. combinaison), et comorbidités (hypertension, maladie cardiaque ischémique, AVC et maladie rénale). Des analyses stratifiées selon différents niveaux de RPM et selon l'adhésion la première et deuxième année ont été réalisées
Huber <sup>326</sup> 2016	Cohorte Compagnie d'assurance santé en Suisse (Groupe Helsana)	26 713	$\geq$ 18 (69,0)	54,0	4,0 ans	classes non spécifiées Les patients ont reçu au moins 1 antidiabétique dans l'année précédente	PJC sur 1 an les patients sont adhérents si PJC $\geq$ 80 %	hospitalisation de toutes causes pendant les 3 années subséquentes mortalité de toutes causes pendant les 3 années subséquentes	42 % : PJC $\geq$ 80 % HR [95 % IC] (réf. non-adhérent) Hospitalisation de toutes causes de 0,93[0,89-0,97] Mortalité de toutes causes 0,90[0,82-0,99] Covariables: âge, sexe, type d'assurance, hospitalisation, nombre de comorbidités, nombre d'antidiabétiques. Comparaison de metformine seule vs. metformine en multithérapie vs. autres multithérapies
Kuo <sup>313</sup> 2003	Cohorte de la Hispanic Established Population for the	908	$\geq$ 65 41%: $\geq$ 75	41,0	7,0 ans	classes non spécifiées et/ou insuline Insuline 49,2%	adhésion est une mesure autorapportée selon l'adhésion des 2 dernières	mortalité selon les certificats de décès ou rapportée par la famille	36% étaient adhérents à la thérapie HR [95 % IC] (réf. adhérent) mortalité toute cause 1,43[1,13-1,82] mortalité associée au 1,66 [1,20-2,30]

	Epidemiologic Study of the Elderly						semaines avant l'entrevue 4 entrevues, soit en 1993, 1995, 1998 et 2000.		diabète Covariables: âge, genre, durée de diabète, éducation, revenu, statut marital, langue d'entrevue, assurance, fonction cognitive, dépression, activité de vie quotidienne
Simpson <sup>110</sup> 2006	Cohorte Saskatchewan Healthcare	5 795	≥ 30 (66,3)	57,0	4,6 ans	mono-thérapie de metformine, sulfonyleurée de 1 <sup>ère</sup> génération (chlorpropamide ou tolbutamide) ou glyburide  Nouveaux utilisateurs  Utilisateurs de multithérapie ou d'insuline exclus	2 mesures d'exposition : 1. dose faible vs dose élevée (au-dessus ou en-dessous de la dose médiane) 2. adhésion vs non-adhésion sur la durée de suivi (les patients sont adhérents si adhésion ≥ 80 %)	mortalité de toutes causes	risque de mortalité (dose élevée vs. dose faible (réf.)) HR [95 % IC] sulfonyleurées 1 <sup>ère</sup> génération 2,1[1,0-4,7] glyburide 1,3[1,2-1,4] metformine 0,8[0,7-1,1] risque de mortalité (adhésion vs. non-adhésion (réf.)) HR [95 % IC] sulfonyleurées 1 <sup>ère</sup> génération 2,5[1,2-5,5] glyburide 1,3[1,2-1,6] metformine 1,0[0,8-1,3] Covariables: âge, genre, nitrates, <i>Chronic Disease Score</i> , nombre de visites médicales, antécédents d'hospitalisation
Zhu <sup>325</sup> 2015	Cohorte Indiana Network for patient Care	24 067	≥ 18 (60,0)	50,0	1,0 an	classes non spécifiées  30% utilisateurs de multithérapie  Utilisateurs d'insuline exclus	PJC sur la durée du suivi  les patients sont adhérents si PJC ≥ 80 %  mesurée pendant la première année (2008-2009)	hospitalisation associée au diabète  mortalité de toutes causes évalués la deuxième année (2009-2010)	non-adhérent (PJC <80 %) : 90,6 %  OR [95 % IC] réf. adhérent hospitalisation associée au diabète 1,21[1,12-1,31] mortalité de toutes causes 1,28[1,02-1,61] Covariables: âge, sexe, ethnie, revenu, hypertension, maladie ischémique cardiaque, AVC, maladie rénale, nombre d'antidiabétiques
Abréviations: AVC: accident vasculaire cérébral, EIQ: écart interquartile, CV: Cardiovasculaire, HR: <i>Hazard Ratio</i> , HbA <sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée, OR: <i>Odds Ratio</i> , PJC : proportion de jours couverts, Réf: référence pour le test statistique.									

## **8. Adhésion et utilisation des soins de santé et couts**

### ***8.1 Adhésion et utilisation des soins de santé***

L'utilisation des services de santé est définie par l'interaction entre un professionnel de santé et un patient<sup>327</sup>. Elle est généralement mesurée sur la base d'un volume de services<sup>327</sup>, tels que le nombre de consultations médicales, de visites à l'urgence et d'hospitalisations. Les consultations médicales et les hospitalisations sont les plus dispendieuses, représentant respectivement 15,3% et 29,5% des dépenses de santé totales en 2014<sup>39</sup>. De ce fait, les consultations médicales et les hospitalisations ont des conséquences directes sur les couts de santé. D'ailleurs les données d'utilisation des soins de santé et les couts de santé font communément l'objet de plusieurs études conjointes. Ils sont toutefois traités séparément dans les prochaines sections.

L'utilisation des soins de santé est supérieure chez les utilisateurs d'antidiabétiques considérés non-adhérents à la thérapie antidiabétique, malgré une hétérogénéité des choix méthodologiques entre les études<sup>229,273,321,324-326,328-337</sup>. Des études de cohorte ont rapporté des estimés de risque variables, allant de 1,07 à 3,13 pour les hospitalisations<sup>229,273,321,324-326,328-334,336,337</sup> et de 1,14 à 1,86 pour les visites à l'urgence<sup>229,273,332,334,335,337</sup>. La variabilité entre les résultats peut être attribuable aux différences dans la sélection des patients à l'étude. D'ailleurs, certaines études impliquaient des populations spécifiques, telles que des vétérans<sup>336</sup>, des groupes d'âge spécifiques<sup>273,331,332,334,337</sup>, des groupes ethniques particuliers<sup>324,329</sup>, ou des patients à faible revenu<sup>273,330,337</sup>. Aussi, quatre études étaient basées sur des nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques<sup>324,328,329,337</sup>, alors que sept études incluaient les utilisateurs d'insuline<sup>229,321,328,332,334-336</sup>. En plus de la sélection d'échantillons différents, la variabilité entre les estimés peut aussi être attribuable aux différents types d'hospitalisations considérés. Par exemple, trois études considéraient uniquement les hospitalisations associées au diabète<sup>325,329,333</sup>, selon des codes de diagnostics de diabète, de complications microvasculaires et de complications cardiaques. Par contre, deux études incluaient les hospitalisations associées au diabète et celles originaires de toutes causes<sup>324,330</sup>, alors que les autres études considéraient toutes les hospitalisations, peu importe la cause.

La variabilité de l'ampleur de l'effet sur l'utilisation des soins de santé peut également être attribuable aux différences dans la définition des mesures d'adhésion et la durée du suivi. À cet effet, une étude recensée a évalué la persistance<sup>273</sup>, alors que les autres études évaluaient l'adhésion selon des mesures objectives. Cependant, ces mesures objectives n'étaient pas uniformes d'une étude à l'autre. Par exemple, la principale mesure d'adhésion calculée à partir des renouvellements d'ordonnances était le RPM<sup>273,321,324-326,328,329,331-337</sup>. Or, le RPM était calculé selon des horizons de temps différents. Des études l'ont évalué selon une période ancrée par une dernière acquisition<sup>273,330,333,335</sup>, alors que d'autres études

l'évaluaient plutôt selon un horizon de temps fixe, soit la durée de l'étude<sup>229,321,324-326,328-332,334,336,337</sup>. En plus, l'inclusion ou non du surplus d'approvisionnement en médicament lorsqu'un médicament est acquis plus tôt (la quantité en surplus est additionnée à la période subséquente ou exclue) n'est pas toujours précisé<sup>321,325,328,331,332,334,336,337</sup>. D'autre part, l'association entre la non-adhésion aux antidiabétiques et l'utilisation des soins de santé varie selon la durée du suivi, même si la plupart des études avait un suivi d'une année<sup>321,325,326,331-337</sup>. Toutefois, quatre études avaient des durées de 1,5 à 3 ans<sup>229,273,324,328</sup> et une autre avait une durée de suivi allant jusqu'à 7 ans<sup>329</sup>. D'ailleurs, dans cette dernière étude, l'association de l'adhésion à des taux d'hospitalisation et des visites à l'urgence augmentait avec une durée de suivi plus longue.

La non-adhésion aux antidiabétiques apparaît ainsi associée à une utilisation accrue des soins de santé, mais l'évaluation de l'association parmi des nouveaux utilisateurs d'antidiabétique est limitée. À cet effet, deux études ont rapporté des estimés de l'association entre l'adhésion et l'utilisation des soins de santé parmi des nouveaux utilisateurs d'antidiabétique. Dans une cohorte de nouveaux patients diabétiques suivis pour deux années<sup>324</sup>, les taux d'hospitalisation de toutes causes et les taux d'hospitalisation associées au diabète étaient supérieurs de respectivement 21% et 26% chez les utilisateurs non-adhérents à leur antidiabétique. Similairement, les taux d'hospitalisation associées au diabète et les visites à l'urgence étaient supérieurs de respectivement 27% et 22% chez les utilisateurs non-adhérents à leur antidiabétique provenant d'une cohorte de nouveaux diabétiques de type 2 suivis pour sept années<sup>329</sup>. Toutefois, ces deux études étaient réalisées à partir des banques de données coréennes ou taiwanaises, et l'extrapolation des résultats au contexte nord-américain est limitée par les différences entre les systèmes de santé. Aussi, dans la deuxième cohorte, seuls les patients ayant obtenu au moins deux acquisitions d'antidiabétiques étaient inclus. L'inclusion de ces patients plus adhérents limite toutefois la validité externe des résultats.

Similairement, l'évaluation de l'association entre l'adhésion et l'utilisation des soins de santé en fonction d'une ou de classes d'antidiabétiques spécifiques est limitée. Un risque plus élevé des hospitalisations et des visites à l'urgence a été observé chez les utilisateurs d'antidiabétiques recevant ou non l'insuline et considérés non-adhérents en comparaison avec les patients considérés adhérents, alors qu'il n'y avait pas d'association chez les utilisateurs d'antidiabétiques ne recevant pas l'insuline<sup>229</sup>. La différence de l'effet entre la cohorte entière et la sous-cohorte était attribuée à la présence plus faible de comorbidités et à un nombre plus élevé des consultations médicales dans la cohorte d'utilisateurs d'antidiabétiques ne recevant pas l'insuline. D'autre part, une étude a révélé qu'une monothérapie de metformine était associée à un taux d'hospitalisation plus bas (OR[IC95 %]: 0,81[0,71-0,94]) par rapport aux combinaisons d'antidiabétiques<sup>326</sup>. Toutefois, cette étude n'a pas pris en compte que l'utilisation

d'une combinaison d'antidiabétiques peut être associée à un niveau différent de sévérité du diabète. Et enfin, une étude a montré que l'adhésion aux antidiabétiques, l'utilisation de metformine ou de TZD sont des prédicteurs du nombre d'hospitalisations chez les utilisateurs d'antidiabétique<sup>273</sup>. À notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué l'association de l'adhésion à une ou des classes d'antidiabétiques spécifiques à l'utilisation des soins de santé, particulièrement chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques.

## 8.2 Adhésion et coûts

L'association de la non-adhésion aux antidiabétiques à une utilisation plus élevée des services de santé, entraîne également des coûts de santé plus élevés. Plusieurs études ont évalué l'association entre l'adhésion aux antidiabétiques et les coûts de santé. Elles ont toutefois rapporté des estimés de coûts variables. Cette variabilité est attribuable à la sélection d'échantillons différents et à des mesures hétérogènes de l'adhésion. Les études sont présentées en détail dans le Tableau X.

Les études indiquent des coûts hospitaliers plus élevés variant de 18 à 42 % (865-4 510 \$)<sup>324,331,332,334,336,338</sup>, et des coûts totaux de santé plus élevés variant de 2 à 33 % (110-12 294 \$)<sup>199,220,273,329,331,332,334,335,337-342</sup> après 1 à 7 années de non-adhésion aux antidiabétiques. Deux études n'ont pas indiqué de différence dans les coûts totaux des soins de santé<sup>332,337</sup>. Cette absence d'effet peut être attribuable à des échantillons étant moins à risque d'hospitalisation, l'une incluant des patients âgés de moins de 65 ans et l'autre incluant 17 % de patients qui n'avaient pas acquis d'ordonnance pour un antidiabétique, ce qui limite la validité externe des résultats à l'ensemble des diabétiques. D'autre part, la variation de l'ampleur des effets entre les études est en partie attribuable aux différences dans la sélection des patients à l'étude. Ainsi, trois études impliquaient des populations spécifiques, telles que des vétérans<sup>338</sup>, des bénéficiaires de *Medicare*<sup>339,340</sup>, ou des afro-américains<sup>340</sup>. En outre, cinq études évaluaient les coûts chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques<sup>273,324,329,337,340</sup>, alors que les autres études incluaient des patients déjà utilisateurs d'antidiabétiques. L'inclusion de ces patients considérés comme déjà utilisateurs peut résulter en un suréchantillonnage des utilisateurs qui tolèrent déjà le médicament et qui profite de ses bénéfices (ils sont donc moins à risque de complications et de visites à l'hôpital). Ainsi l'inclusion des patients déjà utilisateurs des antidiabétiques peut surestimer les bénéfices économiques de l'adhésion aux antidiabétiques<sup>343</sup>.

La variation de l'ampleur des effets entre les études peut aussi être en partie attribuable à la définition de l'adhésion qui était basée sur des mesures objectives de l'adhésion, dont le RPM. Cependant, ces mesures objectives n'étaient pas uniformes, et le calcul d'un même estimateur différait selon les

études. Par exemple, le calcul du dénominateur du RPM variait selon les études. À cet effet, deux études ont évalué le dénominateur du RPM selon la durée du suivi ancré par une dernière acquisition<sup>220,340</sup>, alors que trois autres évaluaient plutôt le dénominateur selon une durée de temps fixe correspondant à l'année calendrier<sup>199,338,339</sup>. Par ailleurs, la majorité des études ont évalué l'effet de la non-adhésion aux antidiabétiques sur les coûts des soins de santé sur un horizon d'une année<sup>321,325,326,331-337</sup>, à l'exception de deux études qui avaient un suivi de 2 ans<sup>199,339</sup>, et deux autres qui avaient un suivi de 5 ans<sup>220,338</sup>. Toutefois, une période de suivi de deux ans ou moins, peut ne pas être suffisante, puisque les bénéfices cliniques de la metformine surviennent plus tard<sup>55</sup>.

En plus d'une hétérogénéité dans la sélection et la méthodologie des études, la différence entre les résultats obtenus peut aussi être attribuable à la perspective financière adoptée et aux coûts de santé considérés pour une même perspective. Ainsi, une étude a adopté une perspective du tiers payeur axée sur les montants assumés par l'assureur pour les soins médicaux et hospitaliers<sup>324</sup>. De plus, huit études ont adopté une perspective du tiers payeur axée sur les montants payés par les assureurs pour les soins médicaux et hospitaliers et les médicaments acquis dans les pharmacies<sup>220,273,332,334,335,337,338,340</sup>. Et enfin, cinq études ont adopté une perspective sociétale axée sur les coûts assumés par l'assureur et les coûts déboursés par les patients pour les médicaments et services médicaux<sup>199,329,331,336,339</sup>. Par ailleurs, les coûts de soins de santé considérés variaient selon les études, selon qu'elles considèrent les coûts directement associés au diabète<sup>199,332,340</sup> ou les coûts associés à toutes les causes. De surcroît, six études précisent qu'elles incluent les coûts des procédures médicales<sup>324,329,331,332,335,338</sup>, alors qu'une autre inclut les coûts d'hébergement de longue durée et les visites chez le dentiste<sup>340</sup>, et une autre inclut les coûts des « autres professionnels de la santé »<sup>335</sup>.

En dépit de l'hétérogénéité dans la sélection des échantillons et dans les choix méthodologiques, la non-adhésion aux antidiabétiques est associée à des coûts de santé plus élevés. Toutefois, l'évaluation de l'association parmi des nouveaux utilisateurs d'antidiabétique est limitée. Ainsi, cinq études ont évalué l'association des coûts de santé à l'adhésion parmi les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques. Parmi celles-ci, deux études n'ont pas observé de différence des coûts de santé entre les patients adhérents et non-adhérents<sup>273,337</sup>. Cheng et al. ont plutôt indiqué des coûts plus faibles d'acquisition des antidiabétiques et des coûts d'hospitalisation et de visites à l'urgence plus élevés chez les patients non-adhérents<sup>329</sup>. Similairement, Hong et al. ont rapporté des coûts totaux de santé plus élevés<sup>324</sup>. Toutefois, ces deux études n'ont pas quantifié en termes monétaires la différence observée. Une étude recensée, celle de Shenolikar et al. a indiqué des coûts totaux et des coûts associés au diabète plus élevés, respectivement de 2 % et de 4 % pour chaque diminution de 10 % du RPM<sup>340</sup>. Ainsi, le petit nombre d'études portant sur l'adhésion aux



antidiabétiques et les coûts de santé parmi les nouveaux utilisateurs limite l'interprétation de l'association dans cette population.

L'évaluation de l'adhésion aux antidiabétiques et des coûts de santé selon les classes spécifiques d'antidiabétique est également limitée, puisqu'une étude portant sur ce sujet a été recensée. À cet effet, Hansen et al. ont rapporté des coûts de santé totaux plus élevés chez les patients non-adhérents à la metformine de 336 \$ (+3 %), à la pioglitazone de 1 140 \$ (+7 %) et aux sulfonyles de 1 509 \$ (+12 %) après 2 années de suivi chez les patients non-adhérents<sup>199</sup>. Cependant, l'étude était tirée d'une cohorte d'utilisateurs prévalents d'un antidiabétique en monothérapie et les modèles statistiques étaient ajustés pour un nombre limité de covariables. Ainsi, aucune étude n'a évalué l'association chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétique, considérant les classes spécifiques d'antidiabétique.

En résumé, la non-adhésion aux antidiabétiques est associée à un risque plus élevé d'utilisation des soins de santé, qui se traduit par des coûts de santé plus élevés. Cependant, les estimés obtenus sont variables, une variabilité qui peut être attribuable à la sélection des populations, à l'horizon de temps considéré, à la mesure de l'adhésion et aux résultats considérés dans l'étude (type de soins de santé ou de coûts). Par ailleurs, les études rapportent peu de données relatives à l'utilisation des soins de santé et des coûts associés chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques ou spécifiquement à une classe d'antidiabétique. Finalement, aucune étude n'évalue cette association dans un contexte de soins de santé canadien.

**Tableau X : Résumé des études observationnelles qui ont évalué l'association de l'adhésion aux antidiabétiques et les coûts de santé**

Étude	Méthodologie					Résultats			
	Auteur	Design	Population	Durée de suivi	Anti-diabétiques évalués	Adhésion			
Balkrishnan <sup>220</sup> 2003	Cohorte Medicare HMO in North Carolina (U.S.A.)	775 patients âge: ≥ 65 ans (moyenne: 75 ans) 40,0 % ♂	5 ans (médiane environ 3 ans)	classes non spécifiées avec ou sans insuline	adhésion selon le RPM dont le suivi est ancré par une dernière acquisition	RPM: 0,71-0,78 % les coûts annuels (de toutes causes) pour tous les utilisateurs varient entre 5043 et 8305 \$ US par année RPM est le plus grand prédicteur d'une diminution des coûts annuels en santé (8,6-28,9 % pour chaque augmentation du RPM de 10 %) Covariables: age, sexe, variables cliniques			
Balkrishnan <sup>273</sup> 2006	Cohorte North Caroline Medicaid (U.S.A.)	1) 2 660 patients (TZD) + 2550 patients (autre antidiabétique) 2) 3 191 patients âge: < 65 ans (moyenne: 46 ans) 25 % ♂  nouveaux utilisateurs	1) 1 an 2) 2,5 ans supplémentaires	TZD, metformine, sulfonylurée	adhésion selon le RPM dont le suivi est ancré par une dernière acquisition	L'adhésion aux antidiabétiques n'est pas un déterminant significatif des coûts totaux de santé			
							TZD	Autres antidiabétiques	différence
						coûts de santé (1 <sup>ère</sup> année)	8 318 \$US	8 396 \$US	NS
						coûts de santé (2 <sup>ème</sup> année)	9 322 \$US	11 618 \$US	p < 0,05
						RPM (2 <sup>ème</sup> année)	59%	52%	p < 0,01
						Coûts totaux (de toutes causes): hospitalisations et visites à l'urgence Les visites médicales externes comptent pour plus de 50 % des coûts Covariables : age, ethnique, sexe, propensité à utiliser les services de santé			
Cheng <sup>329</sup> 2013	Cohorte National Health Research Institutes of Taiwan (Taiwan)	11 580 patients âge: ≥18 ans (moyenne: 56 ans) 53,0 % ♂  Nouveaux patients diagnostiqués diabétiques  ≥ 2 acquisitions d'antidiabétiques Insuline exclue	7 ans	classes non spécifiées	adhésion selon le RPM pour la durée de traitement  les patients sont adhérents si RPM ≥ 80 %	RPM: 75, 75, 81, 84, 87, 88, 89 % (pour les années 1-7) RPM ≥80 %: 55, 55, 63, 69, 73, 76, 78 % (pour les années 1-7) coûts de toutes causes: coûts totaux de santé plus élevés pour RPM ≥80 % (β =0,09 p < 0,001) coût sont diminués pour RPM ≥80 % et durée de diabète ≥ 5 ans (β = -0,16 p < 0,001) coûts reliés au diabète: coût des médicaments est plus élevé pour RPM ≥80 % (β=0,52 p < 0,001) coût d'hospitalisation et de visites à l'urgence plus bas pour RPM ≥ 80 % (β = -0,56 p < 0,001) Coûts ajustés pour l'année 2009 Les coûts inclus: hospitalisations, consultations externes, visites à l'urgence, médicaments, laboratoires Covariables: âge, sexe, nombre de visites médicales, hospitalisation dans l'année précédente, complications du diabète, indice de comorbidité, intensité du régime diabétique, nombre de médicaments, durée du diabète (± 5 ans)			
Egede <sup>338</sup> 2012	Cohorte Veterans Health Affairs	740 195 patients (moyenne: 66 ans) 97,8 % ♂	5 ans	classes non spécifiées ou	adhésion selon le RPM pour la durée de traitement	RPM sur 5 ans: 78 % et RPM ≥ 80 %: 58 %			
							RPM ≥80 %	RPM <80 %	
						coût des médicaments	1 762 \$US	1 132 \$US	+37 %

	National Patient Care (U.S.A.)			Insuline	(moyenne annuelle) les patients sont adhérents si RPM $\geq$ 80 %	<table border="1"> <tr> <td>coûts d'hospitalisation</td> <td>10 139 \$US</td> <td>15 338 \$US</td> <td>-41 %</td> </tr> </table>				coûts d'hospitalisation	10 139 \$US	15 338 \$US	-41 %																				
coûts d'hospitalisation	10 139 \$US	15 338 \$US	-41 %																														
						la diminution de cout incrémentale maximale a lieu pour passer d'un RPM = 70 % à $\geq$ 80 % (204 530 778 \$US).																											
						*Coûts ajustés pour l'année 2006 Covariables: âge, sexe, statut marital, ethnique, résidence, comorbidités, nombre de comorbidités.																											
Encinosa <sup>334</sup> 2010	Cohorte MarketScan Database (U.S.A.)	56 744 patients âge: 18-65 ans (moyenne: 54 ans) 53,4 % ♂  $\geq$ 2 acquisitions d'antidiabétiques	1 an	classes non spécifiées	non-adhésion: 1-RPM pour la durée de traitement	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>Augmentation du RPM de 50 % à 100 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>cout des médicaments en diabète par année</td> <td></td> <td>+766 \$</td> <td></td> </tr> <tr> <td>cout des hospitalisations et visites à l'urgence par année</td> <td></td> <td>-886 \$</td> <td>(p=0,02)</td> </tr> <tr> <td>économie annuelle</td> <td></td> <td>-110 \$</td> <td></td> </tr> </table>						Augmentation du RPM de 50 % à 100 %		cout des médicaments en diabète par année		+766 \$		cout des hospitalisations et visites à l'urgence par année		-886 \$	(p=0,02)	économie annuelle		-110 \$									
		Augmentation du RPM de 50 % à 100 %																															
cout des médicaments en diabète par année		+766 \$																															
cout des hospitalisations et visites à l'urgence par année		-886 \$	(p=0,02)																														
économie annuelle		-110 \$																															
						*Ajusté pour l'année 2002 Covariables: age, sexe, comorbidités, revenu Variables instrumentales: log des dépenses locales en publicité par 100 000 habitants pour les antidiabétiques, le taux de coassurance moyen, acquisitions de 90 jours, pharmacie postale																											
Gentil <sup>344</sup> 2015	Sondage de l'Étude sur la santé des aînés tirée de la Régie de l'assurance maladie du Québec (Canada)	301 patients âge: $\geq$ 65 ans (42,9 % âgés de 65-74 ans) 35,2 % ♂	1 an	classes non spécifiées	adhésion selon le RPM pour 1 an  les patients sont adhérents si RPM $\geq$ 80 %	<table border="1"> <tr> <td>RPM <math>\geq</math> 80 %: 74%</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Anxieux/déprimés</td> <td>Non anxieux ou déprimés</td> <td></td> </tr> <tr> <td>différence des couts totaux entre adhérents et non-adhérents (réf.)</td> <td>-11 124 \$US</td> <td>-4 477 \$US</td> <td>p&lt;0,001</td> </tr> </table>				RPM $\geq$ 80 %: 74%					Anxieux/déprimés	Non anxieux ou déprimés		différence des couts totaux entre adhérents et non-adhérents (réf.)	-11 124 \$US	-4 477 \$US	p<0,001												
RPM $\geq$ 80 %: 74%																																	
	Anxieux/déprimés	Non anxieux ou déprimés																															
différence des couts totaux entre adhérents et non-adhérents (réf.)	-11 124 \$US	-4 477 \$US	p<0,001																														
						Ajusté pour l'année 2009-2010 Coûts totaux : couts d'hospitalisation, consultations externes, visites à l'urgence, services médicaux et médicaments. Covariables: age, sexe, éducation, statut marital, <i>Charlson comorbidity index</i>																											
Hagen <sup>345</sup> 2014	Cohorte University of Michigan Health Management Research Center (U.S.A.)	4 978 patients (moyenne: 53 ans) 85,2 % ♂  Nouveaux utilisateurs et utilisateurs prévalents  Insuline exclue	1 an	classes non spécifiées	adhésion selon le PJC pour 1 an  les patients sont adhérents si PJC $\geq$ 80 %	<table border="1"> <tr> <td>RPM: 73 % et MPR <math>\geq</math> 80 %: 57 %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>RPM <math>\geq</math>80 %</td> <td>RPM &lt;80 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>coûts médicaux</td> <td>4 627 \$US</td> <td>5 974 \$US</td> <td>p = 0,0008</td> </tr> <tr> <td>coûts des médicaments</td> <td>3 155 \$US</td> <td>1 668 \$US</td> <td>p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>coûts totaux de santé</td> <td>7 782 \$US</td> <td>7 642 \$US</td> <td>P = 0,7370</td> </tr> <tr> <td>cout d'invalidité à court terme</td> <td>1 840 \$US</td> <td>1 161 \$US</td> <td>p &lt; 0,0001</td> </tr> </table>				RPM: 73 % et MPR $\geq$ 80 %: 57 %					RPM $\geq$ 80 %	RPM <80 %		coûts médicaux	4 627 \$US	5 974 \$US	p = 0,0008	coûts des médicaments	3 155 \$US	1 668 \$US	p < 0,0001	coûts totaux de santé	7 782 \$US	7 642 \$US	P = 0,7370	cout d'invalidité à court terme	1 840 \$US	1 161 \$US	p < 0,0001
RPM: 73 % et MPR $\geq$ 80 %: 57 %																																	
	RPM $\geq$ 80 %	RPM <80 %																															
coûts médicaux	4 627 \$US	5 974 \$US	p = 0,0008																														
coûts des médicaments	3 155 \$US	1 668 \$US	p < 0,0001																														
coûts totaux de santé	7 782 \$US	7 642 \$US	P = 0,7370																														
cout d'invalidité à court terme	1 840 \$US	1 161 \$US	p < 0,0001																														
						Coûts totaux pour 1 an inclus : Hospitalisation, consultations externes, visites à l'urgence, pharmacie Covariables: âge, sexe, type de travail, <i>Charlson comorbidity score</i>																											
Hansen <sup>199</sup> 2010	Cohorte MEDSTAT MarketScan Research databases (U.S.A.)	108 592 patients âge: 18-90 ans (moyenne: 63 ans) 50,2 % ♂  utilisateurs prévalents	2 ans	monothérapie (metformine, pioglitazone ou sulfonylurée)	adhésion selon le RPM pour la durée de traitement  les patients sont adhérents si RPM $\geq$	<table border="1"> <tr> <td>RPM: 61-74 % (sur 2 ans)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>RPM <math>\geq</math>80 %</td> <td>RPM &lt;80 %</td> <td>Différence</td> </tr> <tr> <td>les couts de santé totaux pour toutes les causes</td> <td>12 412 \$US</td> <td>13 258 \$US</td> <td>-846 \$US (-6 %)</td> </tr> <tr> <td>les couts de santé associés au diabète</td> <td>2 230 \$US</td> <td>2 284 \$US</td> <td>-55 \$US (2 %)</td> </tr> </table>				RPM: 61-74 % (sur 2 ans)					RPM $\geq$ 80 %	RPM <80 %	Différence	les couts de santé totaux pour toutes les causes	12 412 \$US	13 258 \$US	-846 \$US (-6 %)	les couts de santé associés au diabète	2 230 \$US	2 284 \$US	-55 \$US (2 %)								
RPM: 61-74 % (sur 2 ans)																																	
	RPM $\geq$ 80 %	RPM <80 %	Différence																														
les couts de santé totaux pour toutes les causes	12 412 \$US	13 258 \$US	-846 \$US (-6 %)																														
les couts de santé associés au diabète	2 230 \$US	2 284 \$US	-55 \$US (2 %)																														

		≥ 2 acquisitions d'antidiabétiques			80 %			metformine	pioglitazone	sulfonylurées
							différence (réf. RPM <80 %) des couts de santé totaux pour toutes les causes	-336 \$US (-3 %)	-1 140 \$US (-6 %)	-1 509 \$US (-11 %)
							Ajusté pour l'année 2005 La diminution de couts est principalement due aux couts d'hospitalisation et aux consultations en externe qui surpassent les couts plus élevés associés aux médicaments Covariables: age, sexe, région, type d'assurance, comorbidités et copaiements			
Hepke <sup>332</sup> 2004	Cohorte Blue Cross Blue Shield of Michigan (U.S.A.)	57 867 patients âge: < 65 ans (moyenne: 53 ans) 55,0 % ♂	1 an	classes non spécifiées ou insuline	adhésion selon la PJC pour 1 année le RPM est subdivisé selon 0 %, 1-19 %, 20-39 %,...		les couts de santé totaux (soins médicaux et médicaments) augmentent avec une augmentation de la PJC. après le seuil de la PJC incluse entre 20 et 39 %, les couts des soins médicaux diminuent, même si les couts totaux ne sont pas différents. Pour les couts associés au diabète, le seuil de PJC est 40-59 %.			
							Couts pour visites à l'urgence, hospitalisation, visites en externe, laboratoires, médicaments Covariables : age, sexe, sévérité de la maladie			
Hong <sup>324</sup> 2011	Cohorte Korean National Health Insurance Program database (Korea)	40 082 patients âge: ≥ 20 ans (moyenne: 55 ans) 61,4 % ♂  Nouveaux utilisateurs	3 ans	classes non spécifiées	adhésion selon le RPM pour les 2 premières années  les patients sont adhérents si RPM ≥ 80 %		RPM ≥ 80 %: 29 % couts de santé dans la 3ème année de suivi chez les patients adhérents pour les 2 premières années (procédures et les thérapies pour toutes les maladies): $\beta = -0,127$ ( $p < 0,001$ ).			
Shenolikar <sup>340</sup> 2006	Cohorte North Carolina Medicaid database (U.S.A.)	1 073 patients âge: 18-64 ans (moyenne: 50 ans) 26,1 % ♂  Nouveaux utilisateurs 50% afro-américains	2 ans	Pioglitazone	adhésion selon le RPM dont le suivi est ancré par une dernière acquisition		couts totaux des couts plus faibles de 2 % pour chaque 10 % d'augmentation du RPM ( $p \leq 0,01$ ).			
							couts associés au diabète des couts plus faibles de 4 % pour chaque 10% d'augmentation du RPM ( $p \leq 0,01$ ).			
							Couts inclus: hospitalisations, dentistes, soins à domiciles, soins de longue durée, consultations externes, visites à l'urgence, pharmacie. Covariables: age, sexe, propensité pour une utilisation élevée des ordonnances pendant l'année 1.			
Shenolikar <sup>337</sup> 2008	Cohorte North Carolina Medicaid database (U.S.A.)	3 137 patients âge: 18-64 ans (moyenne: 49 ans)  Nouveaux utilisateurs Insuline exclue	1 an	Metformine Sulfonylurée TZD  en monothérapie	adhésion selon le RPM		RPM: 56 % les couts totaux moyens annuels : 10 000 \$US pas d'association significative avec l'adhésion Covariables: age, sexe, ethnie, sévérité et nombre de comorbidités, nombre de médicaments			
Sokol <sup>331</sup> 2005	Cohorte Employés d'une grosse entreprise manufacturière	3 260 patients âge: < 65 ans (moyenne: 54 ans) 54,5 % ♂	1 an	classes non spécifiées	adhésion selon le PJC pour la durée de traitement			Différence de couts entre RPM ≥80 % et RPM <80 % (réf.)		
								services médicaux	médicaments	totaux
							associés au diabète	-2 734 \$US	+479 \$US	-2 257 \$US
							de toutes causes	-4 510 \$US	+577 \$US	-3 938 \$US
							Couts totaux: couts médicaux (hospitalisation, cliniques externes et visites à			

	(U.S.A.)					l'urgence) et cout des médicaments Covariables: âge, sexe, type de comorbidités, <i>Charlson score</i> , <i>Chronic Disease Index</i>				
Stuart <sup>339</sup> 2015	Cohorte Medicare Current Beneficiary Survey (U.S.A.)	894 patients (âge moyen: non disponible) 19 %: < 65 ans 41,8 % ♂  76 %: IECA 69 %: Statines	2 ans	classes non spécifiées	adhésion selon le PJC pour la durée de traitement  les patients sont adhérents si PJC ≥ 80 %	PJC: 74 % et PJC ≥ 80 %: 58 %				
						différence des couts (RPM ≥ 80 % vs. RPM < 80 % (réf.))	Modèle 1	Modèle 2*		
						couts médicaux toute cause	-3464 \$US	-3033 \$US	p ≤ 0,10	
						couts de tous les médicaments	1861 \$US	1374 \$US	p < 0,05	
						couts totaux	-1667 \$US	-1914 \$US	NS	
Covariables: type de plan, age, sexe, ethnie, comorbidités, complications du diabète *ajustement pour le biais de l'utilisateur sain (vaccination influenza annuelle, vaccination pour pneumocoque, tabagisme)										
Wong <sup>336</sup> 2014	Cohorte Veterans Affairs Health system (U.S.A.)	26 051 patients (moyenne: 68 ans) 98,0 % ♂  ≥ 2 acquisitions d'antiabétiques utilisateurs prévalents	1 an	classes non spécifiées	adhésion selon le RPM pour la durée de traitement (1 an)  les patients sont adhérents si RPM ≥ 80 %	RPM ≥ 80 %: 54 %				
							RPM ≥ 80 %	RPM < 80 %	Différence ajustée	
						couts totaux annuels	4 051 \$US	5 133 \$US	-170 \$US	
						couts d'hospitalisation	14 474 \$US	19 496 \$US		
						couts des consultations externes	3 384 \$US	3 731 \$US		
Ajusté pour l'année 2007 Couts totaux inclus: hospitalisations et consultations externes Covariables: âge, sexe, complications démographiques, HbA <sub>1c</sub> , nombre de médicaments, hospitalisations antérieures, tabagisme, limitations physiques, hypertension, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, maladie respiratoire										
White <sup>335</sup> 2004	Cohorte Large California-based managed care organization (U.S.A.)	67 029 patients âge: ≥ 30 ans (moyenne: 66 ans) 51,7 % ♂  utilisateurs prévalents et incidents d'antidiabétiques	1 an	classes non spécifiées avec ou sans insuline	adhésion selon le RPM dont le suivi est ancré par une dernière acquisition	RPM ≤ 75%	>75% et ≤95%	≥95 %		
						couts des médicaments Patients sans maladie coronarienne	762 \$US	1 157 \$US	1 429 \$US	p < 0,001
						couts de santé non reliés aux médicaments Patients sans maladie coronarienne	4 944 \$US	4 157 \$US	4 835 \$US	p < 0,001
						couts de santé totaux Patients sans maladie coronarienne	5 706 \$US	5 314 \$US	4 835 \$US	p < 0,001
						couts de santé totaux Patients avec maladie coronarienne	37 648 \$US	31 547 \$US	25 354 \$US	p < 0,001
Couts non reliés aux médicaments: hospitalisations, visites à l'urgence, procédures médicales, visites en cliniques externe Covariables: age, sexe, <i>Charlson comorbidity index</i>										
Abréviations: NS, non-significatif; PJC, proportion de jours couverts; RPM, Ratio de Possession de Médicament; Réf, référence pour le test statistique; TZD, thiazolidinedione.										

## **9. L'effet de l'utilisateur en bonne santé et l'effet du patient adhérent**

L'effet de l'utilisateur en bonne santé (*healthy user bias*) est décrit comme la prédisposition des patients recevant une thérapie préventive à aussi rechercher d'autres services préventifs, tels que des tests de dépistage et des vaccins<sup>346</sup>, ou à adopter d'autres comportements sains<sup>347</sup>. L'effet du patient adhérent (*healthy adherer effect*) est plutôt décrit comme la prédisposition des patients adhérents à une thérapie préventive d'avoir un comportement plus sain par rapport à ceux qui sont non-adhérents<sup>347</sup>. Ces patients en bonne santé ou adhérents sont généralement plus en santé et plus enclins à suivre les instructions des professionnels de la santé<sup>347</sup>, et ils vont obtenir des meilleurs résultats de santé que la population générale<sup>347</sup>. L'effet de l'utilisateur en bonne santé et l'effet du patient adhérent sont des biais de confusion pouvant mener à la conclusion que l'utilisation de médicaments préventifs ou l'adhésion à des médicaments préventifs soit davantage associée à l'événement qu'elle l'est en réalité. Les bénéfices associés au traitement peuvent alors être surestimés<sup>346-348</sup>.

Le choix de certaines approches méthodologiques et statistiques peut être envisagé pour diminuer ou contrôler ces deux types de biais<sup>347,348</sup>. Au niveau méthodologique, l'inclusion des nouveaux utilisateurs et la comparaison à des traitements actifs permettent d'obtenir des échantillons qui sont davantage homogènes. Une autre approche analyse la taille d'effet selon la dose afin de quantifier la force de l'association. D'autres approches comme l'utilisation d'un médicament qui n'est pas associé avec l'événement peuvent aussi être utilisées. Au niveau statistique, l'ajustement des modèles pour des services préventifs auxquels les patients ont fait appel, comme la vaccination spécifique à l'âge, le dépistage par mammographie, ostéodensitométrie ou colonoscopie peut contribuer au contrôle du biais de l'utilisateur sain. Similairement, l'ajustement pour l'adhésion passée à des médicaments aide à contrôler l'effet de l'utilisateur adhérent. L'ajustement pour des marqueurs de démences doit aussi être considéré. Finalement, d'autres méthodes statistiques plus complexes comme l'utilisation d'une variable instrumentale, des designs quasi-expérimentaux, ou l'approche avec le *High Dimensional Propensity Score* peuvent aussi être envisagées pour générer des estimés moins sensibles à l'effet de l'utilisateur en bonne santé<sup>346-348</sup>.

## Chapitre 2 : Objectifs du programme de recherche

La recension des écrits indique une grande variabilité dans les mesures d'adhésion et de persistance des antidiabétiques, une variabilité pouvant être attribuable à la sélection d'échantillons différents et à un manque d'uniformité dans la définition des mesures d'adhésion et de persistance. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué concurremment les trois caractéristiques de l'usage des médicaments (persistance, taux de réinitiation et adhésion) parmi les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques. De plus, l'influence des comorbidités spécifiques sur l'adhésion et la persistance demeure incertaine. D'autre part, les données sur l'association entre l'adhésion et la mortalité de toutes causes chez les utilisateurs incidents de metformine sur un horizon de temps prolongé sont limitées. Et, l'évolution de cette association dans le temps demeure relativement méconnue. Par ailleurs, peu de données sont disponibles relativement à l'utilisation des soins de santé et des coûts associés chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques, considérant l'adhésion à ces médicaments dans un contexte de soins de santé canadien. Plus spécifiquement, la présente thèse vise à:

### **Article “Persistence and adherence to oral antidiabetics: A population-based cohort study”**

1. Décrire l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques en situation réelle dans la population (premier axe de recherche).
  - 1.1 Estimer la persistance et la réinitiation après la cessation pendant les 2 années suivant l'initiation de la thérapie chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques;
  - 1.2 Estimer l'adhésion pendant les 2 années suivant l'initiation de la thérapie chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques;
  - 1.3 Évaluer les prédicteurs potentiels, notamment des caractéristiques démographiques et un large éventail de comorbidités, de la non-persistance et la non-adhésion aux antidiabétiques;

### **Article “Long-term adherence to metformin is associated with better survival: A nested case-control study in a cohort of new metformin users”**

2. Évaluer l'effet de la non adhésion à la metformine sur la mortalité de toute cause en situation réelle, parmi de nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques suivis jusqu'à 9 ans (deuxième axe de recherche);
  - 2.1 Évaluer l'effet de la non-adhésion à la metformine sur la mortalité de toutes causes dans une cohorte de nouveaux utilisateurs de metformine suivis jusqu'à 9 ans;
  - 2.2 Évaluer l'association de la non-adhésion à la metformine sur la mortalité de toutes causes selon différentes périodes de suivi afin d'explorer comment la taille de l'effet change dans le temps;

2.3 Identifier les sous-groupes d'utilisateurs de metformine pouvant bénéficier le plus d'une adhésion augmentée à une thérapie antidiabétique;

**Article “Healthcare utilization and costs following initiation of metformin therapy: a descriptive cohort study”**

3. Décrire l'utilisation des soins de santé et les couts associés en situation réelle dans une cohorte de nouveaux utilisateurs de metformine suivis jusqu'à 3 ans (troisième axe de recherche);

3.1 Décrire l'utilisation des soins de santé et les couts associés en situation réelle dans une cohorte de nouveaux utilisateurs de metformine suivis jusqu'à 3 ans;

3.2 Conduire une analyse exploratoire des soins de santé de toutes causes et des couts associés chez les nouveaux utilisateurs de metformine considérés adhérents et non-adhérents.



## Chapitre 3: Méthodologie

La méthodologie est décrite brièvement et réfère principalement aux sections spécifiques détaillées dans chacun des articles. De plus, il existe plusieurs similarités dans les cohortes propres à chacun des objectifs. La présente section présente la méthodologie relative à la cohorte initiale (objectif 1) et souligne les distinctions avec les cohortes subséquentes (objectifs 2 et 3).

### Source de données

Pour atteindre les trois objectifs de recherche principaux, les banques de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) ont été utilisées. La RAMQ est l'organisme qui administre les régimes publics d'assurance maladie et médicaments de la province de Québec. Les données de la RAMQ incluent trois types d'information, les données démographiques des participants, les services médicaux et pharmaceutiques. Les données démographiques incluent l'âge, le sexe, le code postal et le mois-année de décès. Les données des services médicaux comprennent les réclamations médicales pour les patients hospitalisés et ambulatoires, payés à l'acte pour les procédures effectuées et les diagnostics faits (un seul diagnostic par acte payé). Les diagnostics sont codés selon les codes de la Classification internationale des maladies, 9ème et 10ème éditions (CIM-9 et CIM-10)<sup>349,350</sup>. Les procédures sont codées selon la Classification canadienne des interventions en santé<sup>349</sup>. Les données démographiques et les services médicaux sont disponibles pour tous les résidents du Québec. Les services pharmaceutiques incluent les données relatives aux réclamations de médicaments assurés par le régime public sur les ordonnances acquises par les patients ambulatoires: nom du médicament, dosage, quantité servie, date d'acquisition et durée de traitement couverte par l'ordonnance. Cet ensemble de données inclut tous les résidents du Québec inscrits au régime public d'assurance médicaments, ce qui représente environ 43% de la population du Québec incluant: 97% de tous les adultes âgés de 65 ans et plus, tous les prestataires de l'aide financière de dernier recours, et tous les individus âgés entre 18 et 64 ans qui n'ont pas accès à un régime d'assurance médicament privé et leurs enfants (27% de la population âgée entre 18 et 64 ans).

L'atteinte des trois objectifs de recherche nécessitaient également l'obtention d'informations contenues dans la banque de données MED-ÉCHO (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière). Celle-ci contient l'information relative aux soins et aux services cliniques pour toutes les admissions dans les hôpitaux de soins de courte durée et toutes les inscriptions dans les unités de chirurgie d'un jour au Québec. Les données de MED-ÉCHO incluent le type d'établissement hospitalier, la date d'admission et de départ, la provenance et destination de la personne, la date d'arrivée à l'urgence, le diagnostic principal associé à un séjour hospitalier (obligatoire), les diagnostics secondaires

(facultatifs) et le type de décès. Les données de MED-ÉCHO ne contiennent pas l'information relative aux médicaments servis à l'hôpital. Les banques de données de la RAMQ ont été validées pour l'utilisation dans les études pharmacoépidémiologiques<sup>351,352</sup>.

## **Objectif 1 : Décrire l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques en situation réelle dans la population**

### ***Population à l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion***

Les patients inclus étaient âgés de 45 à 85 ans, étaient de nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques, et avaient eu au moins une acquisition d'antidiabétique entre le 1er janvier 2000 et le 31 octobre 2009. L'âge minimal était de 45 ans puisque la survenue du diabète de type 2 augmente à partir de cet âge. Aussi, cet âge permet de minimiser l'inclusion de patients plus jeunes nouvellement diagnostiqués avec le diabète de type 1 ayant été initiés à antidiabétique. Les antidiabétiques incluait les sulfonyles, les biguanides, les meglitinides, les TZDs, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, et les DPP-4. La date de la première ordonnance d'antidiabétiques était définie comme la date d'entrée dans la cohorte. Les nouveaux utilisateurs devaient être couverts par le régime public d'assurance médicaments pendant les 2 années précédant l'entrée dans la cohorte et ne devaient pas avoir reçu d'antidiabétique ou d'insuline pendant ces 2 années. Les patients étaient exclus s'ils étaient diagnostiqués avec le prédiabète ou le syndrome des ovaires polykystiques (identifiés avec les codes de diagnostic CIM-9 et CIM-10) pendant les 4 années précédant l'entrée dans la cohorte, puisque ce sont d'autres indications reconnues des antidiabétiques. De plus, les patients étaient exclus s'ils étaient diagnostiqués avec le diabète, pour éviter d'inclure les personnes atteintes d'un diabète que l'on aurait tenter de soigner avec des mesures non pharmacologiques, les patients qui n'ont pas fait remplir immédiatement leur ordonnance ou les utilisateurs prévalents qui auraient reçu des échantillons médicaux. Les patientes enceintes (identifiés avec les codes de diagnostic CIM-9 et CIM-10) pendant les 12 mois précédant l'entrée dans la cohorte ont aussi été exclues. Les patients étaient suivis jusqu'à leur décès, la fin de la couverture par le régime public d'assurance médicaments ou la fin de l'étude (31 mars 2010).

### ***Persistance, réinitiation et adhésion***

L'étude évaluait la persistance sur 2 années, la réinitiation d'un antidiabétique dans les 12 mois suivant la cessation de la thérapie, et l'adhésion sur 2 ans. Les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques étaient considérés comme persistants aussi longtemps qu'ils renouvelaient leur ordonnance d'antidiabétique. Un écart était permis entre les acquisitions, et était équivalent à 1,5 fois la durée de l'acquisition précédente. Cette approche permettait de tenir compte de la variabilité de durée des ordonnances<sup>353</sup>. Les patients qui ont changé de thérapie antidiabétique à l'intérieur de l'écart permis étaient considérés comme persistants.

Les patients ayant utilisé le même antidiabétique pendant toute la durée de l'étude étaient considérés comme des utilisateurs exclusifs. La persistance était évaluée pour les 2 années suivant l'entrée dans la cohorte<sup>155</sup>, ou jusqu'à la censure (décès, fin de la couverture par le régime public d'assurance médicaments, hospitalisation  $\geq 15$  jours, ou fin de l'étude (31 mars 2010)). La réinitiation après la cessation a été évaluée parmi les utilisateurs d'antidiabétique considérés non-persistants<sup>354</sup>. La réinitiation a été définie comme le fait d'acquérir un antidiabétique dans les 12 mois suivant le moment auquel un patient cesse d'être persistant (cessation de l'antidiabétique). Le nombre de jours entre la cessation et la réinitiation a été déterminé. L'adhésion était évaluée à l'aide du RPM, un estimé de l'adhésion facile à interpréter puisqu'une valeur de RPM élevée correspond à une adhésion élevée<sup>355</sup>, et parce que le RPM est un bon prédicteur des hospitalisations subséquentes chez les diabétiques<sup>355</sup>. Le RPM correspond au nombre de jours de médicament desservis sur une période de suivi, exprimé en pourcentage. Le RPM a été calculé selon une période d'observation fixe et incluait ainsi les patients non-persistants. Le calcul du RPM selon une période d'observation fixe limite le risque de surestimation de l'adhésion lorsqu'elle est estimée selon une période d'observation ancrée par une acquisition<sup>154,171,176</sup>. De plus, le calcul du RPM selon une période d'observation fixe permet d'inclure un plus grand nombre de patients puisque tous ceux ayant acquis une seule ordonnance d'antidiabétique sont exclus du calcul du RPM dont la période d'observation est ancrée par une acquisition<sup>176</sup>. L'adhésion était déterminée sur des périodes de 6-, 12- et 24 mois suivant l'entrée dans la cohorte ou jusqu'à la censure (décès, fin de la couverture par le régime public d'assurance médicament, hospitalisation  $\geq 15$  jours, ou fin de l'étude (31 mars 2010)). Le ratio de possession de médicament a été dichotomisé selon le niveau d'adhésion (RPM < 80 % et RPM  $\geq 80$  %). Les patients avec un RPM  $\geq 80$  % étaient considérés adhérents<sup>158,161</sup>. Lorsque le patient recevait plusieurs antidiabétiques, le RPM était calculé selon l'adhésion individuelle de chaque antidiabétique reçu par le patient. L'estimation de l'adhésion la plus élevée à un des agents antidiabétiques était alors attribuée au patient. Cette méthode a été privilégiée car elle évite le surdénombrement lors du calcul du RPM pour une combinaison d'antidiabétiques et elle limite la complexité du calcul du RPM lors des substitutions thérapeutiques<sup>356</sup>. Le RPM était tronqué à 100 % s'il y avait des renouvellements excédentaires<sup>159</sup>.

### ***Prédicteurs***

Les prédicteurs de l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques ont été sélectionnés selon le cadre conceptuel des barrières potentielles de l'adhésion et la persistance établi par Jaam et al<sup>219</sup> et les déterminants relevés par L'Organisation Mondiale de la Santé<sup>218</sup>. Les prédicteurs potentiels de l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques étaient déterminés à l'entrée dans la cohorte, à moins d'indication contraire, et incluaient: l'âge, le sexe, le statut résidentiel (rural vs. urbain), le plafond de co-paiement annuel (ce montant est fourni par la RAMQ, est basé sur le revenu individuel; il est exprimé en dollars

canadiens, CAD), la spécialité du prescripteur d'antidiabétique initial (médecin de famille, endocrinologue, ou autres), le nombre de médicaments, l'admission à l'hôpital et le nombre de visites médicales pendant les 12 mois précédents l'entrée dans la cohorte, des comorbidités pertinentes et des médicaments concomitants spécifiques. Un patient était considéré atteint d'une comorbidité ou utilisateur d'un médicament si l'une ou l'autre des conditions entre les codes diagnostiques, les procédures et les médicaments était satisfaite. Les comorbidités et médicaments concomitants sont décrits dans le tableau XI:

<b>Tableau XI: Description des codes de diagnostics, procédures et médicaments pour définir les prédictors d'adhésion et de persistance</b>				
	<b>Codes diagnostiques</b>		<b>Procédures</b>	<b>Médicaments</b>
	Dans les 4 années précédant l'entrée dans la cohorte		Dans les 4 années précédant l'entrée dans la cohorte	Dans les 2 années précédant l'entrée dans la cohorte
	<b>CIM-9</b>	<b>CIM-10</b>		
<b>Comorbidités</b>				
Cardiopathie ischémique	410–414	I20–I25	cathétérisme cardiaque, angioplastie ± endoprothèse, pontage cardiaque	isosorbide dinitrate, isosorbide-5 mononitrate, glyceryl trinitrate, dipyridamole
Maladie cérébrovasculaire	430–438	I60–I69	angiographie cérébrale, angioplastie cérébrale, endartérectomie	nimodipine, ASA/dipyridamole
Maladie vasculaire périphérique	440–444 446	I170–I74 M30, M31	angioplastie noncoronarienne procédures générales des veines et artères	pentoxifylline
Insuffisance cardiaque	428	I150	-	furosémide + un des suivants: digoxine, éplérenone, carvedilol, isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate, glycéryl trinitrate, hydralazine
Dyslipidémie	272	E78	-	cholestyramine, fibrates, statines, niacine, acide nicotinique, ezetimibe
Hypertension	401	I-10	-	diurétiques, bloqueurs adrénergiques, β-bloqueurs, bloqueurs des canaux calciques, IECAs, BRAs, inhibiteurs de la rénine, agonistes alpha2 centraux, vasodilatateurs périphériques
Insuffisance rénale terminale	-	-	dialyse ≥ 3 mois transplantation rénale	-
Rétinopathie	250.5, 361-362, 369	E11.3, E14.3, H33, H35-H36, H54	photocoagulation ou vitrectomie	ranibizumab pegaptanib

Neuropathie	250.6, 250.7, 353.5, 337.1, 355, 357.2, 785.4, 713.5, 730, 731.8	E11.4-E11.6, E14.4-E14.6, G73.0, G99.0, G59.0, G63.2, R02, I79.2, M14.6, M86	électromyographie	prégabaline gabapentine
Insuffisance rénale chronique	249.4, 250.4 580-590.0 403, 404 583.9	E11.2, E14.2, E74.8, I12, I13, N00.3, N00.8, N00.9, N01.3, N02.2, N03-N05, N08, N11, N15.9, N17-N19, N25, N26.9, N27	création d'une fistule artérioveineuse, insertion d'un cathéter pour dialyse péritonéale	aluminium hydroxyde, calcium carbonate $\geq$ 1500mg/jour, calcitriol, sevelamer, doxercalciférol, alfacalcidol, cinacalcet, lanthanum
Interventions urologiques			procédures au rein, uretère ou vessie, telles que lithotripsie et néphrostomie	
Infections virales chroniques	573.1 070	B15-B19, B25.1, B27.1, K77	-	antirétroviraux, interféron alfa-2B et alfa-1
Goutte	214, 712	M10, M11	-	allopurinol, colchicine
Cataracte	366	H25, H26, H28	extraction de cataracte	-
Amputations			amputation	
Dépression	296, 298.0, 300.4, 311	F31-F34, F38	-	-
Anxiété	300.0, 300.2, 300.3, 308.3, 309.2	F40- F42, F43.2	-	-
Schizophrénie	295, 298.9	F20, F25, F29	-	-
<b>Médicaments concomitants</b>				
Anticoagulants				acénocoumarol, dabigatran, héparines, nicoumalone, rivaroxaban, warfarine, ximelagatran
Corticostéroïdes oraux	-	-	-	utilisation $\geq$ 5mg de prednisone (ou équivalent oral) $\geq$ 3 mois
Agents néphrotoxiques	-	-	-	anti-inflammatoires non stéroïdiens $\geq$ 6 mois, anticalcineurines, lithium, sels d'or, pénicillamine, acyclovir, aminosides, amphotéricine B, ifosfamide, methotrexate, streptozotocin, sulfonamides

### *Analyses statistiques*

Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'antidiabétique ont été présentées selon les classes d'antidiabétiques lors de l'initiation de la thérapie antidiabétique. Les taux de persistance étaient estimés

en utilisant des analyses de Kaplan–Meier. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant différentes définitions pour l'écart permis: 2,0 fois la durée de l'ordonnance et 60 jours ajoutés à la durée de l'ordonnance. Les modèles de régression de Cox ont été utilisés pour estimer les *Hazard Ratios* (HRs) pour la non-persistance sur 1 et 2 ans après l'initiation de l'antidiabétique. Les analyses non-ajustées et ajustées ont évalué les prédicteurs potentiels pertinents. La même approche de modélisation a été utilisée pour évaluer les prédicteurs de non-persistance chez les utilisateurs exclusifs à une classe d'antidiabétique. La réinitiation après la cessation de la thérapie a été calculée selon la durée de la persistance initiale.

Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour estimer les rapports de cote (*Odds Ratios* (ORs)) pour la non-adhésion (RPM < 80%) sur 1 année après l'initiation de l'antidiabétique. Les associations non-ajustées et ajustées ont été évaluées pour les prédicteurs potentiels pertinents. Les résidus des modèles de régression ont évalué la conformité des hypothèses de multicollinéarité. Toutes les analyses ont été réalisées avec le *Statistical Analysis System* (SAS Institute, Cary, NC). La valeur de  $p < 0.05$  était considérée significative.

### **Objectif 2: Évaluer l'effet de la metformine sur la mortalité en situation réelle.**

L'évaluation de ce deuxième objectif a également été réalisée à partir des banques de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). Cependant, il existait un biais d'indication significatif pour l'utilisation des classes d'antidiabétiques autres que la metformine, puisque les patients recevant ces classes de médicaments sont plus malades. De plus, cet objectif évaluait l'effet de la non-adhésion aux antidiabétiques sur la mortalité de toutes causes, et comme la metformine est le seul antidiabétique qui a démontré un effet bénéfique sur la mortalité, seul cet agent a été retenu dans l'étude. À cette fin, une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte a été utilisée. La pertinence de ce devis de recherche est entre autre liée à la possibilité d'appariement des cas et des contrôles sur la base de multiples covariables, et de sa capacité à tenir compte de plusieurs variables dépendantes du temps<sup>357</sup>, tel que réalisé dans cette étude.

### ***Population à l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion***

Une nouvelle cohorte de nouveaux utilisateurs de metformine a été constituée. Celle-ci incluait les patients âgés de 45 à 85 ans, nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques entre le 1er janvier 2000 et le 31 octobre 2009. Les patients qui ont eu au moins une ordonnance de metformine pendant cette période ont été inclus dans la cohorte. La date de la première ordonnance de metformine était définie comme la date d'entrée dans la cohorte. Les nouveaux utilisateurs de metformine devaient être couverts par le régime public d'assurance médicaments pendant les 2 années avant l'entrée dans la cohorte. Ils ne devaient pas avoir reçu de metformine, un autre antidiabétique ou l'insuline pendant ces 2 années et ne pas être dialysés,

puisque la dialyse est une contre-indication à la metformine. Les patients étaient également exclus s'ils avaient un diagnostic de néoplasme malin pendant les 4 années avant l'entrée dans la cohorte, étant donné le risque augmenté de mortalité, ou avec un syndrome des ovaires polykystiques, ce qui est une autre indication thérapeutique de la metformine dont les utilisatrices peuvent avoir des profils d'utilisation différents de celles traitées pour le diabète. Similairement, les patientes diagnostiquées avec un diabète gestationnel ou enceinte pendant les 12 mois précédant l'entrée dans la cohorte étaient aussi exclues. Finalement, les patients diagnostiqués avec le diabète plus d'un an avant l'entrée dans la cohorte étaient exclus puisqu'ils n'étaient pas des cas incidents de diabète. Les patients étaient suivis jusqu'à leur décès, la fin de la couverture par le régime public d'assurance médicaments ou la fin de l'étude (31 mars 2010). Les patients étaient également censurés lorsque la metformine était substituée pour une autre thérapie antidiabétique, ou s'il y avait ajout d'un autre antidiabétique ou de l'insuline.

### ***Événement***

L'événement principal était la mortalité de toutes causes, tel qu'identifié dans la banque de données démographiques de la RAMQ. La date de mortalité était définie comme la date index. Chaque cas incident était apparié à un sous-groupe de contrôles à risque (risk set). Les cas et contrôles étaient appariés pour le sexe, l'âge à l'entrée dans la cohorte ( $\pm 1$  an) et la date d'entrée dans la cohorte ( $\pm 1$  an). Ce type d'échantillonnage permet de sélectionner les contrôles parmi les membres de la cohorte toujours vivants au moment où le décès survient. En utilisant cette stratégie, les cas qui surviennent plus tard pendant le suivi peuvent être des contrôles pour des cas antérieurs. Jusqu'à 10 contrôles par cas ont été sélectionnés aléatoirement. La date index pour les contrôles était définie de manière à ce que les contrôles aient un temps de suivi égal à celui des cas.

### ***Exposition***

L'adhésion était évaluée selon la même méthode que celle de l'objectif 1, soit à l'aide du RPM. Le RPM était calculé exclusivement sur les réclamations pour la metformine. Le RPM était calculé à partir de la date d'entrée dans la cohorte jusqu'à la date de décès pour les cas. Pour les contrôles, le RPM était calculé de la date d'entrée à la date index. Le RPM a été calculé selon une période d'observation fixe et incluait ainsi les patients non-persistants. Les patients avec un RPM  $\geq 80$  % étaient considérés adhérents, ce qui est un seuil fréquemment utilisé<sup>158,161</sup>. Lorsque des hospitalisations survenaient pendant le suivi, l'adhésion à la metformine était considérée égale à 100 % pour la durée de l'hospitalisation. L'approche utilisée lorsqu'il y a une hospitalisation est différente de celle utilisée dans l'objectif 1. En effet, le premier objectif incluait une censure pour les durées d'hospitalisation  $\geq 15$  jours, alors que ce n'était pas possible de maintenir cette censure dans l'objectif 2, puisque les hospitalisations étaient associées à la mortalité.

Les antidiabétiques étaient donc considérés comme ingérés par les patients lors des hospitalisations<sup>155</sup>, une décision cliniquement intuitive et motivée par un nombre limité d'hospitalisations de longue durée. Le RPM était tronqué à 100 % s'il y avait des acquisitions excédentaires<sup>159</sup>. Lors des analyses de sensibilité considérant l'adhésion à n'importe quel antidiabétique (voir description à la section ultérieure), le RPM était calculé selon l'adhésion individuelle de chaque antidiabétique reçu par le patient. L'estimation de l'adhésion la plus élevée à un des agents antidiabétiques était alors attribuée au patient.

Les facteurs de confusion étaient semblables aux prédicteurs potentiels de l'usage de médicament de l'objectif 1. Ils ont été sélectionnés selon le cadre conceptuel des barrières potentiels de l'adhésion et la persistance établi par Jaam et al<sup>219</sup> et par l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>218</sup>. Ensuite, chaque prédicteur cliniquement et intuitivement pertinent était ajouté au modèle statistique comme facteur de confusion potentiel selon les stratégies de modélisation développées par Hosmer et Lemeshow<sup>358</sup>. Les prédicteurs étaient déterminés à l'entrée dans la cohorte, à moins d'indication contraire, et incluaient: le statut social (prestataires de l'aide financière de dernier recours ou non), le nombre de visites à l'urgence (0, 1, et  $\geq 2$  visites) et le nombre de jours d'hospitalisation (0, 1-6, 7-29, et  $\geq 30$  jours) pendant les 12 mois précédents l'entrée dans la cohorte. Ils comprenaient également la dose de metformine à l'initiation ( $\leq 500$ mg,  $> 500$ mg à  $\leq 1000$ mg, et  $> 1000$ mg), les comorbidités pertinentes et les médicaments concomitants spécifiques. Les comorbidités et médicaments concomitants étaient similaires à ceux de l'objectif 1. Spécifiquement dans l'objectif 2, les définitions de la dyslipidémie et l'hypertension n'incluent pas de médicaments puisque les antihypertenseurs/médicaments cardiovasculaires et les statines sont traités comme des déterminants distincts afin de tenir compte de l'adhésion des patients à ces classes de médicaments. De plus, les diagnostics d'insuffisance rénale chronique, de dépression et d'anxiété, et l'utilisation des corticostéroïdes ont été redéfinis suite à une recherche de la littérature plus exhaustive et une consultation approfondie avec les médecins spécialistes afin de mieux représenter la réalité clinique. Les facteurs de confusion sont résumés dans le tableau XII.



<b>Tableau XII: Description des codes de diagnostics, procédures et médicaments pour définir les covariables d'adhésion et de mortalité toute cause</b>				
	<b>Codes diagnostiques</b>		<b>Procédures</b>	<b>Médicaments</b>
	Dans les 4 années précédant l'entrée dans la cohorte		Dans les 4 années précédant l'entrée dans la cohorte	Dans les 2 années précédant l'entrée dans la cohorte
	<b>CIM-9</b>	<b>CIM-10</b>		<b>CIM-9</b>
<b>Comorbidités</b>				
Cardiopathie ischémique	410–414	I20–I25	cathétérisme cardiaque, angioplastie ± endoprothèse, pontage cardiaque	isosorbide dinitrate, isosorbide-5 mononitrate, glyceryl trinitrate, dipyridamole
Maladie cérébrovasculaire	430–438	I60–I69	angiographie cérébrale, angioplastie cérébrale, endartérectomie	nimodipine, ASA/dipyridamole
Maladie vasculaire périphérique	440–444 446	I70–I74 M30, M31	angioplastie noncoronarienne procédures générales des veines et artères	pentoxifylline
Insuffisance cardiaque	428	I150	-	furosémide + un des suivants: digoxine, éplénone, carvedilol, isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate, glycéryl trinitrate, hydralazine
Dyslipidémie*	272	E78	-	-
Hypertension*	401	I10	-	-
Rétinopathie	250.5, 361-362, 369	E11.3, E14.3, H33, H35-H36, H54	photocoagulation ou vitrectomie	ranibizumab pegaptanib
Neuropathie	250.6, 250.7, 353.5, 337.1, 355, 357.2, 785.4, 713.5, 730, 731.8	E11.4-E11.6, E14.4-E14.6, G73.0, G99.0, G59.0, G63.2, R02, I79.2, M14.6, M86	électromyographie	prégabaline gabapentine
Insuffisance rénale chronique*	249.4, 250.4 581-583, 585-589, 590.0 403, 404	E11.2, E14.2, E74.8, I12, I13, N02.2, N03-N05, N08, N11, N15.9, N17.1, N17.2, N18, N19, N25, N26.9, N27	-	-
Dépression/Anxiété*	296, 298.0, 300.4, 311 300.0, 300.2, 300.3, 308.3, 309.2	F31-F34, F38 F40- F42, F43.2	-	-
Démence / maladie d'Alzheimer's <sup>‡</sup>	290, 294.1, 331	F00-F03, G30, G31.1	-	donepezil, galantamine, memantine, rivastigmine

Maladie pulmonaire obstructive chronique / asthme <sup>‡</sup>	490, 491.0, 491.1, 491.2, 491.8, 491.9, 492.0, 492.8, 493.0, 493.1, 493.2, 493.9, 494, 496	J40, J41, J42, J43, J44, J45	-	≥ 2 ordonnances pendant l'année précédant l'entrée dans la cohorte: agonistes β2 à courte et longue action, corticostéroïdes en inhalation, anticholinergiques en inhalation à courte et longue action, théophylline et dérivés, zafirlukast, montélukast, nédocromil, cromoglycate, kétotifene
Schizophrénie	295, 298.9	F20, F25, F29	-	-
<b>Médicaments concomitants</b>				
Antiplaquettaires <sup>‡</sup>	-	-	-	AAS ≥ 80mg/jour, clopidogrel, dipyridamole, prasugrel, ticagrélor, ticlopidine
Anticoagulants	-	-	-	acénocoumarol, dabigatran, héparines, nicoumalone, rivaroxaban, warfarine, ximelagatran
Corticostéroïdes oraux <sup>*</sup>	-	-	-	<i>Utilisation ≥7,5mg de prednisone (ou équivalent oral) ≥ 3 mois</i>
Antirétroviraux <sup>‡</sup>	-	-	-	inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs de la protéase, inhibiteur de fusion, inhibiteur du CCR5, Inhibiteur de l'intégrase
Statines <sup>‡</sup>	-	-	-	inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
Antihypertenseurs et médicaments cardiovasculaires <sup>‡</sup>	-	-	-	diurétiques thiazidiques, bloqueurs adrénergiques, β-bloqueurs, bloqueurs des canaux calciques, IECAs, BRAs, inhibiteurs de la rénine, agoniste alpha2 central, vasodilatateurs périphériques
* covariables modifiées par rapport à celles de l'objectif 1. ‡ covariables ajoutées par rapport à celles de l'objectif 1. Comorbidités et médicaments concomitants supprimés (vs. objectif 1): insuffisance rénale terminale, interventions urologiques, infections virales chroniques, goutte, cataracte, agents néphrotoxiques				

Aussi, pour tenir compte de l'effet du patient adhérent<sup>347</sup>, nous avons évalué l'adhésion aux autres médicaments chroniques, spécifiquement les statines et les antihypertenseurs/médicaments cardiovasculaires, à l'aide du RPM (RPM ≥ 80% vs. < 80 %) pour la durée de suivi. Similairement, nous avons identifié les patients qui avaient au moins une visite médicale annuelle pendant les 4 années précédant l'entrée dans la cohorte.

### *Analyses statistiques*

Les caractéristiques des cas et contrôles ont été résumées. Des modèles de régression logistique conditionnelle ont été utilisés pour estimer les taux d'incidence de mortalité de toutes causes selon les niveaux d'adhésion mesurés sur la durée de l'étude (RPM  $\geq 80\%$  vs  $< 80\%$ ). Les ORs obtenus de la régression logistique conditionnelle sont des estimateurs non biaisés des *Rate Ratios* (RRs) qui auraient été estimés en analysant toute la cohorte lorsque les contrôles sont sélectionnés à partir d'un sous-groupe n'ayant peu eu l'événement, et dont le suivi est le même que celui de leur cas correspondant<sup>359</sup>. Les analyses étaient aussi réalisées selon différents horizons de suivi ( $< 2$  ans,  $\geq 2$  à  $< 4$  ans,  $\geq 4$  à  $< 6$  ans, et  $\geq 6$  ans) afin d'explorer comment l'association change dans le temps. Des analyses ont aussi été effectués parmi des sous-groupes définis à l'entrée de la cohorte, selon l'âge, notamment les patients d'âge moyen (45-64 ans) et les patients âgés (65-85 ans), et selon l'utilisation d'antihypertenseurs/médicaments cardiovasculaires ou statines, les deux ou aucun d'eux. La durée de suivi était divisée selon deux horizons de temps, soit  $< 4$  ans et  $\geq 4$  ans, afin d'assurer un nombre suffisant de cas dans les sous-groupes. Ces modèles statistiques ont été ajustés pour toutes les covariables lorsque le nombre de cas le permettait. Si tel n'était pas le cas, les covariables étaient séquentiellement ajoutées au modèle (*stepwise*)<sup>358</sup> et limitées à un ratio d'une covariable par 10 cas.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en considérant l'adhésion à n'importe quel antidiabétique (metformine, sulfonyles, méglitinides, thiazolidinediones, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, et inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4), sans censurer pour les substitutions ou l'ajout d'un autre antidiabétique ou l'insuline. Nous avons également réévalué les estimés de risque pour le modèle principal considérant les cas inéligibles à être des contrôles pour des cas antérieurs, puisqu'un temps de latence est suspecté. Nous avons aussi réalisé des analyses utilisant des seuils de RPM à 60, 70 et 90 %. Les RRs non-ajustés et ajustés sont présentés. Toutes les analyses ont été réalisées avec le Statistical Analysis System Software version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). La valeur de  $p < 0.05$  était considérée significative.

### **Objectif 3. Décrire l'effet de la metformine sur l'utilisation des soins de santé et les couts en santé**

Le troisième objectif visait à estimer l'utilisation des soins de santé et les couts associés chez des utilisateurs incidents d'antidiabétiques suivis jusqu'à 3 ans, considérant de façon spécifique la metformine. Cet objectif visait à décrire les taux d'utilisation de soins de santé (hospitalisation, urgence et services médicaux) et les couts moyens ajustés des hospitalisations, visites à l'urgence, services médicaux

et des médicaments chez les nouveaux utilisateurs de metformine. Aussi, une étude exploratoire considérait l'utilisation et les coûts de santé selon les deux niveaux d'adhésion.

### ***Population à l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion***

La population incluse pour cet objectif est identique à celle de l'étude poursuivant l'objectif 2, soit une nouvelle cohorte de nouveaux utilisateurs de metformine, âgés de 45 à 85 ans entre le 1er janvier 2000 et le 31 octobre 2009. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que ceux de la deuxième étude. Toutefois, les critères de censure variaient légèrement. En plus des autres critères de la deuxième étude, soit le décès, la fin de la couverture par le régime public d'assurance médicaments, la fin de l'étude (31 mars 2010), une intensification ou substitution dans la thérapie antidiabétique, les patients étaient censurés lorsqu'ils étaient admis dans une résidence de soins de longue durée.

### ***Résultats***

Les deux résultats principaux étaient les taux d'utilisation des soins de santé et les coûts médicaux directs pendant une durée de suivi fixe de 3 ans, rapportées selon une valeur annuelle par patient et une valeur cumulative sur 3 ans. L'utilisation des soins de santé incluait le nombre d'hospitalisations de toutes causes, les visites à l'urgence et les consultations médicales en clinique externe avec des médecins de famille et des spécialistes, tel qu'identifié dans les banques de la RAMQ et MED-ÉCHO. Les coûts directs des services de santé par patient (coûts moyens et médians) étaient estimés selon la perspective du tiers payeur, soit le ministère de la santé du Québec. Les coûts directs étaient présentés pour les hospitalisations, les visites à l'urgence, les services médicaux, et les médicaments sous ordonnances. Pour estimer les coûts d'hospitalisation, les frais généraux et frais d'exploitation (soins infirmiers, matériel médical, tests de laboratoires, lessive et entretien) reliés aux hospitalisations ont été obtenus de l'Institut canadien d'information sur la santé pour le Québec en 2015 (785 \$ par jour d'hospitalisation). Ces coûts étaient additionnés aux frais médicaux (médecins de famille et spécialistes) facturés pendant les hospitalisations. L'estimation des frais généraux et frais d'exploitation reliés aux visites à l'urgence étaient estimés selon un coût unitaire de 2011 (271 \$ par visite) utilisé dans une étude publiée antérieurement<sup>360</sup>. Ces coûts étaient additionnés aux frais médicaux (médecins de famille et spécialistes) facturés pendant les visites à l'urgence. Les coûts des médicaments d'ordonnance incluaient le remboursement du coût pour tous les médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments (incluant la metformine) et les honoraires des pharmaciens. Tous les coûts en dollars canadiens étaient ajustés pour la valeur de 2016, selon l'Indice des prix à la consommation, santé et soins personnels de Statistique Canada.

### ***Adhésion, caractéristiques socio-démographiques et cliniques***

L'évaluation de l'adhésion a été réalisée pour explorer l'utilisation des soins de santé et les coûts selon les sous-groupes de patients adhérents et non-adhérents à la metformine. L'adhésion était évaluée selon la même méthode que celle des objectifs précédents, soit à l'aide du RPM. Le RPM était calculé exclusivement sur les réclamations pour la metformine à partir de la date d'entrée dans la cohorte jusqu'à 3 ans ou à la date de censure. Les patients ayant un  $\text{RPM} \geq 80\%$  étaient considérés adhérents, ce qui est un seuil fréquemment utilisé<sup>158,161</sup>. Lorsque des hospitalisations survenaient pendant le suivi, l'adhésion à la metformine était considérée égale à 100 % pour la durée de l'hospitalisation. Le RPM était tronqué à 100 % s'il y avait des renouvellements excédentaires<sup>159</sup>.

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques incluaient l'âge, le sexe, le statut socio-économique, les comorbidités, les médicaments concomitants et les données d'utilisation des soins de santé pendant les 12 mois précédents l'entrée dans la cohorte. Les caractéristiques de base des patients étaient définies selon les mêmes critères que ceux de la deuxième étude.

### ***Analyses statistiques***

Les caractéristiques de tous les patients de la cohorte ont été résumées et comparées avec le test de Student pour les variables continues et le test du chi carré de Pearson pour les variables catégorielles. Les patients n'ayant pas un suivi complet sur 3 ans ont été inclus dans l'analyse. L'imputation multiple a été utilisée pour estimer les données manquantes, dans un effort de réduire les biais potentiels et la diminution de la taille d'échantillon associée avec celles-ci<sup>361,362</sup>. Un total de 100 imputations ont été réalisées<sup>362</sup>. Par ailleurs, des analyses exploratoires ont été effectuées afin d'estimer les différences de taux d'utilisation des ressources en santé et les coûts associés entre les patients adhérents et non-adhérents pendant un suivi de 3 ans. À cette fin, des analyses par méthodes *bootstrap* ont été utilisées étant donné que les distributions des résultats ne suivent pas une loi normale. Toutes les analyses ont été réalisées avec le Statistical Analysis System Software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). Une valeur  $p < 0.05$  était considérée significative.

## Chapitre 4: Résultats

En vue de l'obtention du doctorat, trois articles ont été rédigés, soit un article spécifique à chaque objectif.

### Objectif 1:

Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Rakel A, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol* 2015;52(3):547-56.

Article publié

### Objectif 2:

Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Räkäl A, et al. Long-term adherence to metformin is associated with better survival: A nested case-control study in a cohort of new metformin users.

*Ann Pharmacother*. 2017 Nov 1:1060028017743517. doi: 10.1177/1060028017743517. [Epub ahead of print]

Article accepté pour publication

### Objectif 3:

Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Räkäl A, et al. Healthcare utilization and costs following initiation of metformin therapy: a descriptive cohort study.

Manuscript en révision au *Canadian Journal of Diabetes* en janvier 2018.

## **Persistence and adherence to oral antidiabetics: A population-based cohort study**

Patrice Simard, BPharm, MSc, MBA<sup>1</sup>, Nancy Presse, RD, PhD<sup>1</sup>, Louise Roy, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>2</sup>, Marc Dorais, MSc<sup>3</sup>, Brian White-Guay, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>1</sup>, Agnès Râkel, MD, MSc, FRCP<sub>C</sub><sup>2</sup>, Sylvie Perreault, BPharm, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>3</sup>StatSciences Inc, Notre-Dame de l'Ile-Perrot, Quebec, Canada.

### **Corresponding author:**

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Keywords: persistence, adherence, medication usage, oral antidiabetics

Word count: 3,182 (excluding statements of conflict of interest and of human and animal rights)

Number of tables and figures: 6

## ABSTRACT

**Objective:** A population-based cohort study design was used to estimate persistence rate, re-initiation rate after discontinuation, and adherence level among incident users of oral antidiabetics (OADs), and to investigate predictors of non-persistence and non-adherence.

**Materials and Methods:** Incident OAD users were identified using healthcare databases of residents covered by the public drug insurance plan of the Province of Quebec, Canada. Patients initiated OAD therapy between January 2000 and October 2009 and were aged 45-85 years at cohort entry. Persistence rate, re-initiation after discontinuation, and adherence level were assessed over 2 years. Predictors of non-persistence and non-adherence were analysed using Cox and logistic regression models, respectively.

**Results:** The cohort included 160,231 incident OAD users at entry. One year after OAD initiation, persistence rate was 51% and adherence level 67%. Among those deemed non-persistent, 80.6% re-initiated OAD therapy within 12 months of discontinuation; a proportion increasing with primary persistence duration. The 1-year persistence rate varied according to OAD classes; being the highest for thiazolidinediones (62%) and the lowest for alpha-glucosidase inhibitors (30%). The likelihood for non-persistence was 39-54% higher when drug copayments were required. Conversely, OAD discontinuation was least likely for patients with schizophrenia (hazard ratio 0.70 [95%CI 0.67-0.73]), dyslipidemia (0.85 [0.84-0.87]), anticoagulation (0.86 [0.83-0.88]), hypertension (0.87 [0.85-0.88]), and  $\geq 7$  medications (0.90 [0.88-0.91]). Predictors of non-adherence were similar.

**Conclusions:** Non-persistence and non-adherence to OAD therapy were common, although re-initiation rate was high. OAD classes, drug copayments, comorbidities and co-medications may help identifying those who were more likely to benefit from counseling.



## INTRODUCTION

The first-line drugs for type 2 diabetes are oral antidiabetics (OADs). Despite their effectiveness to sustain glycaemic control [1], inadequate OAD usage is common, either in terms of persistence [2-9] or adherence [2-4,10,11]. Persistence refers to continuing treatment for the prescribed length of time while adherence is the extent to which the recommendations (timing, dosage, frequency) are respected [12]. Re-initiation rate after treatment discontinuation can also be determined as a complementary aspect of persistence [13].

Adherence to OADs varies widely across studies, ranging from 31% to 93% [2-4,10,11]. Persistence fluctuates greatly as well, from 36% to 79% within 12 months of OAD initiation [2-9]. This variability results partly from the lack of uniformity in definitions of persistence and adherence. Furthermore, patients who switched from one OAD to another are often not considered in studies assessing adherence or persistence to OAD therapy [2,5], which misrepresents the real-life context. OAD re-initiation has been examined in only one study, reporting 60% of re-initiation within one year of discontinuation [6]. To our knowledge, no published study has examined concurrently these three characteristics of medication usage, namely persistence, adherence and re-initiation after discontinuation, among incident OAD users.

Factors associated with improper OAD usage are increasingly investigated [14]. Younger age [7,11,15], low income [15], low self-esteem [16], complex drug regimen[2], and experiencing side-effects [17,18] can be determinant. Persistence and adherence have also been shown to increase with increasing number and severity of comorbidities [3,4,14]. However, a recent report has revealed that the type of comorbid conditions should be considered [4]. In the latter, health conditions were classified as either diabetes concordant (*eg*, hypertension ischemic heart disease) or discordant (*eg*, arthritis, osteoporosis). Interestingly, concordant conditions were associated to increased OAD adherence and persistence, whereas discordant comorbidities were detrimental. Whether these associations were driven by specific comorbidities remains unexplored.

Better knowledge of factors predicting OAD adherence and persistence, considering OAD switches, would help appraising the extent of improper OAD usage and identifying patients who are more likely to deviate from their treatment. In the present study, we used a population-based cohort design with two objectives: 1) to estimate OAD persistence, re-initiation after discontinuation, and adherence over 2 years among incident OAD users; and 2) to investigate baseline characteristics, including a comprehensive set of comorbidities, associated with non-persistence and non-adherence.

## MATERIALS AND METHODS

### *Data sources and study population*

The present study is based on databases from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), which manages public health services in the Province of Quebec, Canada. The RAMQ data relate to demographics, medical and pharmaceutical services. Demographics include age, gender, postal code and month-year of death. Medical services data comprise claims for hospitalised and ambulatory patients, including all procedures performed and diagnoses made. Diagnoses are coded using the International Classification of Disease, 9th and 10th Edition (ICD-9 and ICD-10) [19,20]. Procedures are coded using the Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic, and Surgical Procedures [19]. Demographics and medical services data are available for all Quebec residents. Pharmaceutical services include data on drug prescriptions filled by ambulatory patients: drug name, dosage, quantity, date and duration. This dataset encompasses Quebec residents covered by the public drug insurance plan, which is about 43% of the Quebec population including: 97% of all adults aged 65 and over, all welfare recipients, and all individuals not covered by private drug insurance plans. The RAMQ databases have been validated for use in pharmacoepidemiologic studies [21,22].

Patients included in the present study were aged 45-85 years, were incident users of OADs, and had at least one OAD claim between January 1<sup>st</sup>, 2000 and October 31<sup>st</sup>, 2009. OADs were: sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. The date of the first OAD prescription was defined as the cohort entry date. Incident OAD users must have been covered by the public drug insurance plan during the 2 years prior their cohort entry and should not have an OAD or insulin prescription filled within these 2 years. Patients were excluded if they were diagnosed with pre-diabetes or polycystic ovarian syndrome during the 4 years prior cohort entry, or if they were diagnosed with gestational diabetes or were pregnant during the 12 months prior cohort entry. Patients were followed until death, disenrollment of the public drug insurance plan, or end of the study (March 31<sup>st</sup>, 2010).

### *Assessment of OAD usage*

Outcomes include persistence over 2 years, re-initiation within 12 months after discontinuation, and adherence over 2 years. Incident OAD users were defined as 'persistent' as long as they refilled their OAD prescription. A permissible gap between refills was allowed, which was 1.5 times the duration of the previous prescription. This approach accounted for the variability among prescription durations<sup>353</sup>. Patients who switched from one OAD agent to another, within the permissible gap, were considered as 'persistent'. Patients who remained on the same OAD over the study period were identified as 'exclusive

users'. Sensitivity analyses were conducted using different definitions of permissible gap: 2.0 times the prescription duration [23]; and 60 days added to the prescription duration. Persistence was determined over the 2 years following cohort entry [24], or until censoring (death, disenrollment of the public drug insurance plan), hospitalization for >15 days, or end of the study (March 31<sup>st</sup>, 2010). Re-initiation after discontinuation was evaluated among OAD users deemed 'non-persistent' [13]. Re-initiation was defined as having at least one prescription claim for any OAD over the 12-month period following discontinuation. The number of days from discontinuation to re-initiation was determined.

Adherence was assessed using the 'medication possession ratio' (MPR), which is the number of days of medication supply over a given follow-up period, expressed as percentage. The MPR was determined over the 6-, 12- and 24-month periods following cohort entry or until censoring (death, disenrollment of the public drug insurance plan). Patients with MPR  $\geq$ 80% were deemed 'adherent' [12,25].

#### *Predictors of OAD persistence and adherence*

Potential predictors of OAD usage were determined at cohort entry, unless otherwise specified, and included: age, gender, residential status (rural vs. urban), annual drug copayment ceilings (provided by the RAMQ and based on the individual's income; expressed in Canadian dollars, CAD), OAD initial prescribers (general practitioner, endocrinologist, or others), number of pharmacologic agents, hospital admissions and physician visits over the 12 months prior cohort entry, relevant comorbidities and specific co-medication. Comorbidities and co-medication were determined using diagnoses and medical procedures made over the 4 years and medication used over the 2 years prior cohort entry (detailed in Supplementary Material). Comorbidities include: ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, chronic heart failure, dyslipidemia, hypertension, end-stage renal disease, retinopathy, neuropathy, chronic kidney disease, urologic interventions, chronic viral infections (*eg*, HIV/AIDS, hepatitis), gout, cataracts, amputations, depression, schizophrenia, and anxiety. Co-medication includes the use of oral corticosteroids, antiplatelet agents, anticoagulants, and nephrotoxic agents.

#### *Statistical analyses*

Characteristics of incident OAD users were summarized according to OAD classes at initiation of OAD therapy. Persistence rate was estimated using Kaplan–Meier analyses. Cox regression models were used to estimate Hazard Ratios (HRs) for non-persistence over 1- and 2 years after OAD initiation. Crude and adjusted associations were assessed for relevant potential predictors. The same modeling approach was

used to investigate predictors of non-persistence among exclusive users of one OAD class. Re-initiation of OAD therapy after discontinuation was calculated according to the duration of initial persistence.

Logistic regression models were used to estimate Odds Ratios (ORs) for non-adherence (MPR<80%) over 1 year after OAD initiation. Crude and adjusted associations were assessed for relevant potential predictors. Residuals from regression models were assessed for violations of the assumptions of multicollinearity or deviance. All analyses were performed with Statistical Analysis System Software 12 (SAS Institute, Cary, NC). P-value <0.05 was considered significant.

## RESULTS

A total of 160,231 incident OAD users were included in the cohort (Fig. 1). Mean age ( $\pm$ SD) was 67 $\pm$ 10 years and 49% were male. At cohort entry, many were diagnosed with hypertension (78%), dyslipidemia (59%), and cardiovascular diseases (52%). Over the year prior cohort entry, 51% received  $\geq$ 7 pharmacologic agents, 50% had  $\geq$ 6 physician visits, and 24% were hospitalized at least once. Most patients (78%) initiated their OAD treatment with biguanides (Table 1). The patients' profiles were similar across drug classes except for those who initiated OAD therapy with meglitinides in whom, greater rates of comorbidities, hospital admissions and physician visits, have been found. Only 3 patients had dipeptidyl peptidase-4 inhibitors at initiation (not shown in Table 1).

### *Persistence, re-initiation after discontinuation, and adherence*

Kaplan-Meier analysis showed a rapid decline of persistence after initiating OAD therapy (Fig. 2), dropping to 62% after only 6 months. Persistence continued to decline up to 2 years, though at a slower rate, with 51% and 41% of persistence at 1- and 2 years, respectively. Analyses showed similar results among exclusive users of one OAD class, with 49% and 39% of persistence after 1- and 2 years, respectively (data not shown). Sensitivity analyses also revealed similar patterns. For instance, using a permissible gap 2.0 times the prescription duration, persistence was of 71% after 6 months and 62% after 1 year. Interestingly, the 1-year persistence rate among exclusive users varied according to OAD classes: thiazolidinediones 62%, biguanides 52%, meglitinides 45%, sulfonylureas 44%, and alpha-glucosidase inhibitors 30% (Fig. 2). Persistence to thiazolidinediones was significantly higher than to biguanides, while persistence to sulfonylureas and alpha-glucosidase inhibitors was significantly lower ( $P<0.001$ ). Among non-persistent patients, 80.6% re-initiated their treatment during the year following discontinuation. This proportion increased with the initial persistence duration (Table 2). Median time to refill after discontinuation was 30 [IQR: 21-57] days.

Mean MPR ( $\pm$ SD) was of  $82\pm 26\%$  after 6 months and remained relatively similar after 2 years ( $77\pm 29\%$ ). About two-thirds of incident OAD users were ‘adherent’, with 71%, 67% and 65% of patients having  $\text{MPR}\geq 80\%$  after 6 months, 1- and 2 years, respectively (see Supplementary Material).

#### *Predictors of persistence and adherence*

Cox regression analysis revealed that the likelihood for non-persistence was higher when patients were required to co-pay for their drugs (Table 3). It was also significantly higher, though to a lesser extent, among those having chronic viral infections, using oral corticosteroid, or having had  $\geq 6$  physician visits. Conversely, discontinuation of OAD therapy was least likely for patients with specific conditions including schizophrenia, dyslipidemia, anticoagulation and hypertension. Those who used  $\geq 7$  pharmacologic agents were also more persistent. Similar associations were observed among exclusive users of one OAD class, even after adjustment for OAD classes (see Supplementary Material). In addition, similar HRs were observed in analyses conducted over the 2-year follow-up (see Supplementary Material), suggesting that persistence predictors remained constant over time. Interestingly, having cardiovascular or microvascular complications at cohort entry were not associated with persistence.

Further analyses have been conducted to account for the initiation of insulin treatment as potential cause of OAD discontinuation. Less than 0.9% of all discontinuers over the 2-y follow-up period have initiated insulin during the peripheral period of OAD discontinuation (30 days before and 30 days after the discontinuation date). This proportion being small, analyses censoring for these patients did not change the resulting estimates.

Predictors of non-adherence were similar to those of non-persistence, except for patients diagnosed with anxiety who were little more likely to be non-adherent (Table 4).

## DISCUSSION

In this large population-based cohort study, three characteristics of drug usage were investigated concurrently among incident users of OADs. Results emphasize that improper OAD usage is common, with a rapid decline of persistence rate after OAD initiation and about one-third of patients being non-adherent. The likelihood for non-persistence and non-adherence varied according to OAD classes, socio-economic status, comorbidities, and co-medications. We also showed that most non-persistent patients re-initiated OAD therapy within 12 months after discontinuation.

High rates of improper OAD usage have been previously reported. For instance, two systematic reviews reported that MPR after 12 months of OAD therapy ranged from 43-87% [10,26]. Similarly, our results are consistent with those from two large cohort studies reporting that only 58-65% of patients achieved MPR  $\geq$ 80% during the first year of OAD therapy [11,27]. Studies based on definition of persistence similar to ours also reported consistent results, with persistence rate of 50-63% and 38-42% at 1- and 2 years, respectively [2-4,6,7]. Our data are also consistent with the 1-year persistence rate for antihypertensives (68%) and statins (56%) previously reported by our group [28,29]. One recent study has been published in regard of OAD persistence among patients covered by the public drug insurance plan in Quebec [8]. The authors reported a 1-year persistence rate of 79%, which is much higher than ours and results from the use of a less restrictive definition of persistence.

Re-initiation rate following OAD discontinuation was examined only once. In this study, 60% of OAD discontinuers had re-initiated therapy within one year [6], which is less than that reported in the present study. Many factors can explain the discrepancy including differences between studies' populations, and definitions of the permissible gap. Further research should investigate which factors, including clinical data such as an increase of glycated hemoglobin, are associated with re-initiation.

Given the effectiveness of OADs to sustain glycaemic control in type 2 diabetes [1], high rates of non-adherence and non-persistence are undoubtedly a concern since it may translate into health complications, higher costs of care, and decreasing quality of life [30,31]. There is thus a need to enable healthcare providers to early identify those who are most likely to discontinue or not adhere to their treatment. In the present study, OAD usage was shown to vary significantly between OAD classes, a result consistent with previous studies [2,4,6-8] and likely related to OAD tolerance profiles [18]. For instance, persistence and adherence were the lowest among users of alpha-glucosidase inhibitors, which are recognized for their gastro-intestinal side-effects [32]. Similarly, users of sulfonylureas are known to experience more episodes of hypoglycemia than biguanide users. These results strengthen the current recommendations to use biguanides as the initial agents in most patients [33].

Non-persistence and non-adherence to OADs were the most likely among patients required to co-pay for their drugs. This is consistent with previous studies showing that higher acquisition costs of only 5-10 US\$ per month decreased medication adherence [34,35]. In the public drug insurance plan of Quebec, only welfare recipients were exempted of copayment. Therefore, our results raised questions on whether these copayments overcome the consequences of non-persistence and non-adherence. Conversely, adherence and persistence were the highest among patients with schizophrenia. Although better OAD

usage among schizophrenic patients may seem counter-intuitive, this result can be due to our study population, which included patients older than 45 years who cope better with their disease and toward their medication [36]. However, only a small proportion of OAD users had schizophrenia, while other mental health conditions such as depression and anxiety, were not key factors of OAD usage in our study.

Dyslipidemia, anticoagulation and hypertension were also found to be associated with better OAD usage. Few studies examined comorbidities as predictors of OAD persistence and adherence. Our results are nonetheless consistent with one retrospective cohort study showing higher persistence rate among patients with hypertension and dyslipidemia [7]. Our findings also correlate with a recent report showing that patients with diabetes-concordant conditions, either heart diseases, arrhythmia, hypertension, dyslipidemia or antiplatelet use, had higher persistence rate [4], although each condition was not investigated *per se*. The authors hypothesized that patients with diabetes-concordant comorbidities may know better of their diabetic condition and potential complications, encouraging them to remain adherent/persistent to their medication. However, these relationships may also reflect a better follow-up by physicians when patients had cardiovascular risk factors. Another explanation may also arise from the fact that patients with these conditions took multiple drugs, which was also a factor associated with better OAD usage in the present study. Further research should aim to gain insight into these associations.

Interestingly, our analyses did not reveal a significant association between potential diabetes complications, either cardiovascular or microvascular, and OAD usage. Published data are limited in this regard. In one study based on a younger sample than ours, higher rate of non-persistence was observed in patients with ischemic heart diseases [7]. In another study, no association was found between microvascular complications and OAD usage [9]. The reasons why diabetes complications did not promote better OAD usage in the present study remain unclear.

Other characteristics associated with non-persistence included chronic viral infections and use of oral corticosteroid. No published study investigated these factors previously. Nonetheless, one report showed that the use of supraphysiological doses of oral corticosteroid was associated with an increased risk of diabetes complications [37]. It is thus possible that the effect of chronic oral corticosteroids on glycemic control, or the medical conditions associated with such treatment, influence persistence and adherence to OADs. The same rationale may also stand for patients with chronic viral infection, in whom glucose metabolism can be altered.

Strengths of the present study include the use of comprehensive administrative health databases, which allow estimating medication usage of large populations in a real-life context. Furthermore, measuring drug exposure using drug claims allows avoiding selection and recall biases while providing detailed timing of drug use. Also, in the present study, patients who had switched from one OAD to another have been considered persistent, which provides a better representation of medical practices. This approach is all the more justified that the patients' profile is similar across OAD classes, except for meglitinides where patients showed much higher rates of comorbidities and accordingly, of hospitalizations and physician visits. That can be explained by the fact that the RAMQ covered meglitinides only under two conditions: poor tolerance to sulfonylureas, or diagnosis of kidney diseases. Despite these conditions, patients on meglitinides had negligible influence on our results since it involves less than 0.5% of our study sample. The use of administrative databases has some limitations as well, notably the lack of clinical data such as glycated hemoglobin values, changes in lifestyle (*eg*, better diet quality, weight loss), and medical reasons for OAD discontinuation. Also, other factors that can affect drug usage (*eg*, pillbox use, formal or informal assistance) are not documented in administrative databases. Finally, using drug claims to estimate adherence does not ensure that the medication was taken as prescribed. Nonetheless, measure of adherence based on such databases has been validated for use in pharmacoepidemiologic studies [38].

In conclusion, using a large population-based cohort design, the present study underlined that non-persistence and non-adherence to OADs prevailed in the very first months following treatment initiation, although re-initiation rate after discontinuation was high. Our findings highlight patients' characteristics that may help identifying those who would benefit from counseling for better OAD usage. Since long-term persistence and adherence to OADs is a cornerstone of glycemic control in type 2 diabetes, research is needed to improve OAD usage, especially among incident users.



## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the RAMQ, the Ministère de la Santé et des Services Sociaux, and the Commission d'accès à l'information for their collaboration. Funding was provided by the Réseau québécois de recherche sur les médicaments from the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQ-S). S.P. has a National Research Award from the FRQ-S. N.P. has a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes for Health Research.

**Conflict of interest:** N.P., L.R., M.D., and S.P. have no conflict of interest. P.S. received honoraria and speaker fees from Bayer. A.R. received honoraria and speaker fees from Boeringher Ingelheim, Lilly, Merck and Sanofi. B.W.G. has direct ownership of stock from Merck&Co.

**Human and animal rights:** All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

**Informed consent:** Access to the RAMQ databases has been approved by the Commission d'accès à l'information of the Government of Quebec. The study protocol has been reviewed and approved by the Research and Ethics Committee of the Université de Montréal, and the need for individual informed consent was waived by the committee.

## REFERENCES

1. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358 (24):2560-2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987
2. Dailey G, Kim MS, Lian JF (2002) Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy: evaluation of a population of type 2 diabetic patients. *The Journal of international medical research* 30 (1):71-79
3. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB (2009) Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 15 (9):728-740
4. O'Shea MP, Teeling M, Bennett K (2013) An observational study examining the effect of comorbidity on the rates of persistence and adherence to newly initiated oral anti-hyperglycaemic agents. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 22 (12):1336-1344. doi:10.1002/pds.3535
5. Dezii CM, Kawabata H, Tran M (2002) Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *Southern medical journal* 95 (1):68-71
6. Gregoire JP, Sirois C, Blanc G, Poirier P, Moisan J (2010) Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients--a population-based study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 13 (6):820-828. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00761.x
7. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB (2005) Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clinical therapeutics* 27 (7):1064-1073. doi:10.1016/j.clinthera.2005.07.009
8. Guenette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Gregoire JP (2013) Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes & metabolism* 39 (3):250-257. doi:10.1016/j.diabet.2012.12.005
9. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G (2013) Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 15 (1):55-61. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x
10. Odegard PS, Capoccia K (2007) Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *The Diabetes educator* 33 (6):1014-1029; discussion 1030-1011. doi:10.1177/0145721707308407

11. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA (2008) Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 28 (4):437-443. doi:10.1592/phco.28.4.437
12. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 11 (1):44-47. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
13. Balasubramanian A, Brookhart MA, Goli V, Critchlow CW (2013) Discontinuation and reinitiation patterns of osteoporosis treatment among commercially insured postmenopausal women. *International journal of general medicine* 6:839-848. doi:10.2147/IJGM.S36944
14. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT (2003) Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clinical therapeutics* 25 (11):2958-2971
15. Walker EA, Molitch M, Kramer MK, Kahn S, Ma Y, Edelstein S, Smith K, Johnson MK, Kitabchi A, Crandall J (2006) Adherence to preventive medications: predictors and outcomes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes care* 29 (9):1997-2002. doi:10.2337/dc06-0454
16. Aljaseem LI, Peyrot M, Wissow L, Rubin RR (2001) The impact of barriers and self-efficacy on self-care behaviors in type 2 diabetes. *The Diabetes educator* 27 (3):393-404
17. Chao J, Nau DP, Aikens JE (2007) Patient-reported perceptions of side effects of antihyperglycemic medication and adherence to medication regimens in persons with diabetes mellitus. *Clinical therapeutics* 29 (1):177-180. doi:10.1016/j.clinthera.2007.01.014
18. Alvarez Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D (2008) Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes, obesity & metabolism* 10 Suppl 1:25-32. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00882.x
19. Implementation of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) (1997). *Epidemiological bulletin* 18 (1):1-4
20. Hughes C (2010) ICD-9 update 2011: approaching the change to ICD-10. *Family practice management* 17 (5):15-16
21. Moride Y, Abenheim L (1994) Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *Journal of clinical epidemiology* 47 (7):731-737

22. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J (1995) The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of clinical epidemiology* 48 (8):999-1009
23. Dorais M, Chirovsky D, Ambegaonkar B, Sazonov V, Davies G, Grant S, Leloir J (2010) Utilization patterns of extended-release niacin in Canada: analysis of an administrative claims database. *The Canadian journal of cardiology* 26 (7):e229-235
24. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA (2006) Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 15 (8):565-574; discussion 575-567. doi:10.1002/pds.1230
25. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *The New England journal of medicine* 353 (5):487-497. doi:10.1056/NEJMra050100
26. Cramer JA (2004) A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes care* 27 (5):1218-1224
27. Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, Lynch CP, Axon RN, Zhao Y, Mauldin PD (2012) Medication nonadherence in diabetes: longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes care* 35 (12):2533-2539. doi:10.2337/dc12-0572
28. Perreault S, Lamarre D, Blais L, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L, Laurier C, St-Maurice F, Collin J (2005) Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *The Annals of pharmacotherapy* 39 (9):1401-1408. doi:10.1345/aph.1E548
29. Perreault S, Blais L, Dragomir A, Bouchard MH, Lalonde L, Laurier C, Collin J (2005) Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *European journal of clinical pharmacology* 61 (9):667-674. doi:10.1007/s00228-005-0980-z
30. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, Wang SS, Waddell JL, Bouchard JR, Forma F (2010) Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *The American journal of managed care* 16 (8):589-600
31. White J (2004) The cost of non-adherence to oral antihyperglycemic medication in individuals with diabetes mellitus and concomitant diabetes mellitus and cardiovascular disease in a managed care environment. *Disease Management and Health Outcomes* 12 (3):181-188
32. Scheen A, Lefèbvre P (1998) Oral Antidiabetic Agents. *Drugs* 55 (2):225-236. doi:10.2165/00003495-199855020-00004
33. Association AD (2014) Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes care* 37 (Supplement 1):S14-S80. doi:10.2337/dc14-S014
34. Colombi AM, Yu-Isenberg K, Priest J (2008) The effects of health plan copayments on adherence to oral diabetes medication and health resource utilization. *Journal of occupational and environmental*

medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine 50 (5):535-541.  
doi:10.1097/JOM.0b013e31816ed011

35. Hunt J, Rozenfeld Y, Shenolikar R (2009) Effect of patient medication cost share on adherence and glycemic control. *Managed care* 18 (7):47-53
36. Kreyenbuhl J, Dixon LB, McCarthy JF, Soliman S, Ignacio RV, Valenstein M (2010) Does Adherence to Medications for Type 2 Diabetes Differ Between Individuals With Vs Without Schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin* 36 (2):428-435. doi:10.1093/schbul/sbn106
37. Caughey GE, Preiss AK, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE (2013) Comorbid Diabetes and COPD: Impact of corticosteroid use on diabetes complications. *Diabetes care* 36 (10):3009-3014. doi:10.2337/dc12-2197
38. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD (2009) Comparison of Methods to Assess Medication Adherence and Classify Nonadherence. *Annals of Pharmacotherapy* 43 (3):413-422. doi:10.1345/aph.1L496

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of incident users of oral antidiabetics at cohort entry**

<b>Characteristics</b>	<b>Biguanides</b>	<b>SU</b>	<b>MEG</b>	<b>Alpha-GLUC</b>	<b>TZD</b>	<b>OAD combination</b>
Number of patients	125,547	19,244	705	550	478	13,701
Age (mean ± SD)	67.3±9.7	69.3±9.9	73.6±9.5	66.7±10.2	71.5±8.5	64.7±10.3
Men (%)	48.0	51.7	55.6	43.3	52.7	53.0
Living in rural area (%)	21.7	18.2	15.9	22.7	27.0	19.7
<b>Annual drug copayment ceilings<sup>a</sup> (%)</b>						
0\$	7.7	6.5	6.5	10.7	4.6	11.0
< 195\$	10.7	10.3	7.5	10.7	5.0	15.3
>195 to ≤ 612\$	26.9	31.1	39.7	27.5	34.9	22.5
> 612 to ≤ 992\$	54.8	52.1	46.2	51.1	55.4	51.2
<b>Cardiovascular diseases and risk factors (%)</b>						
Ischemic heart disease	32.3	39.0	63.7	37.3	43.3	30.9
Cerebrovascular disease	8.7	12.8	24.8	11.6	16.7	10.2
Peripheral arterial disease	9.3	14.6	31.2	13.3	17.4	10.1
Heart failure	9.5	18.1	41.7	14.2	19.0	12.4
≥1 cardiovascular diseases	14.8	24.4	51.2	20.5	28.7	17.2
Dyslipidemia	61.9	49.6	70.9	57.8	72.0	47.9
Hypertension	79.0	76.6	93.2	78.7	87.9	70.4
Antiplatelet drugs	47.9	34.5	47.4	35.1	57.3	38.9
Anticoagulant drugs	7.4	11.2	25.8	6.7	8.4	8.5
<b>Microvascular complications and risk factors (%)</b>						
End-stage renal disease	0.1	0.8	9.2	0.4	2.3	0.3
Retinopathy	2.2	2.6	5.3	2.4	3.8	2.6
Neuropathy	14.5	15.1	25.3	17.8	19.0	15.6
≥1 microvascular complications	0.6	0.9	3.8	0.6	1.9	0.7
Chronic kidney disease	6.5	15.9	62.6	12.0	30.5	9.6
Use of nephrotoxic drugs	11.3	14.3	19.0	16.4	15.3	12.6
Urologic procedures	0.8	1.1	2.3	1.5	1.5	0.9
Chronic viral infections	0.6	1.3	1.6	2.0	0.4	1.1
Gout	6.2	9.3	20.0	6.2	15.7	5.7
<b>Other health conditions (%)</b>						
Cataract	8.6	9.6	15.6	9.5	14.0	7.2
Amputations	0.1	0.2	0.6	0.0	0.0	0.4
Corticosteroid use	1.7	3.6	11.3	1.1	2.5	3.0
Depression	11.6	11.7	12.5	15.1	8.4	13.4
Anxiety	19.7	20.6	20.1	24.7	18.6	19.2
Schizophrenia (%)	3.5	4.0	5.1	3.6	3.3	5.4
<b>Hospital admissions<sup>b</sup></b>						
Number (mean ± SD)	0.3±0.8	0.6±1.1	1.3±1.4	0.4±0.9	0.4±0.9	0.6±0.9
≥1 admissions (%)	21.1	32.0	64.5	22.2	28.2	37.8
<b>Physician visits<sup>b</sup></b>						
Number (mean ± SD)	7.1±6.7	9.6±11.9	18.3±30.2	9.4±9.5	11.4±19.1	7.3±8.8
≥ 6 visits (%)	49.2	59.3	73.6	62.0	65.7	45.6
<b>Use of different pharmacologic agents<sup>b</sup></b>						
Mean number (mean ± SD)	7.6±5.4	8.1±6.3	13.7±7.2	8.5±5.9	9.8±5.6	6.8±6.2
≥ 7 pharmacologic agents (%)	51.3	52.6	87.8	57.8	68.8	43.7
<b>Initial OAD prescribers (%)</b>						
Endocrinologist	3.3	4.3	11.5	9.6	4.4	6.8
General practitioner	89.4	82.9	66.2	84.0	83.3	79.5
Others	7.4	12.8	22.3	6.4	12.3	13.7

Alpha-GLUC, alpha-glucosidase inhibitors; MEG, meglitinides; OAD, oral antidiabetic; SU, sulfonylureas; TZD, thiazolidinediones.

<sup>a</sup> expressed in Canadian dollars, CAD<sup>b</sup> during the year prior initiation of OAD therapy.

**Table 2. Re-initiation rate of oral antidiabetic (OAD) therapy within 12 months after treatment discontinuation (n=101,465)**

	<b>Duration of persistence before discontinuation (months)</b>				
	<b>1</b>	<b>1 - 3</b>	<b>3 - 6</b>	<b>6 - 9</b>	<b>9 - 12</b>
<b>Re-initiation rate (%)</b>	73.3	80.7	87.5	89.7	91.3
<b>Median time to reinitiation (days)</b>	34	30	29	28	27

**Table 3. Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral antidiabetic therapy over the 12 months following treatment initiation (n=159,049)**

Predictors	CRUDE		ADJUSTED	
	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
<b>Age groups</b>				
45-64 years	1.00	(reference)	1.00	(reference)
65-74 years	0.99	(0.97-1.01)	<b>0.95</b>	<b>(0.93-0.96)</b>
75-85 years	1.01	(0.99-1.03)	0.98	(0.96-1.00)
Male	<b>1.04</b>	<b>(1.03-1.06)</b>	1.02	(1.00-1.03)
Living in rural area	<b>0.91</b>	<b>(0.89-0.92)</b>	<b>0.91</b>	<b>(0.89-0.93)</b>
<b>Annual drug copayment ceilings<sup>a</sup></b>				
0\$	1.00	(reference)	1.00	(reference)
<195\$	<b>1.43</b>	<b>(1.39-1.49)</b>	<b>1.39</b>	<b>(1.34-1.44)</b>
>195 to ≤ 612\$	<b>1.45</b>	<b>(1.40-1.50)</b>	<b>1.48</b>	<b>(1.42-1.54)</b>
> 612 to ≤ 992\$	<b>1.59</b>	<b>(1.54-1.64)</b>	<b>1.54</b>	<b>(1.49-1.59)</b>
<b>Cardiovascular diseases and risk factors</b>				
Ischemic heart disease	<b>0.96</b>	<b>(0.94-0.98)</b>	1.03	(1.00-1.06)
Cerebrovascular disease	<b>0.90</b>	<b>(0.86-0.95)</b>	<b>0.94</b>	<b>(0.89-0.98)</b>
Peripheral arterial disease	1.02	(0.96-1.07)	1.02	(0.96-1.08)
Heart failure	0.99	(0.90-1.08)	1.01	(0.92-1.10)
≥1 cardiovascular diseases	<b>0.91</b>	<b>(0.89-0.92)</b>	1.00	(0.98-1.02)
Hypertension	<b>0.83</b>	<b>(0.82-0.84)</b>	<b>0.87</b>	<b>(0.85-0.88)</b>
Dyslipidemia	<b>0.82</b>	<b>(0.81-0.83)</b>	<b>0.85</b>	<b>(0.84-0.87)</b>
Anticoagulant use	<b>0.84</b>	<b>(0.82-0.87)</b>	<b>0.86</b>	<b>(0.83-0.88)</b>
<b>Microvascular complications and risk factors</b>				
No microvascular complication	1.00	(reference)	1.00	(reference)
End stage renal disease	0.83	(0.66-1.05)	0.87	(0.69-1.10)
Retinopathy	0.98	(0.93-1.03)	0.97	(0.92-1.03)
Neuropathy	0.99	(0.97-1.01)	1.02	(1.00-1.05)
≥1 microvascular complications	0.97	(0.88-1.06)	0.98	(0.89-1.08)
Chronic kidney disease	0.99	(0.96-1.01)	1.03	(1.00-1.06)
Use of nephrotoxic drugs	<b>0.93</b>	<b>(0.91-0.95)</b>	0.98	(0.95-1.00)
Urologic procedure	<b>1.11</b>	<b>(1.03-1.20)</b>	<b>1.09</b>	<b>(1.01-1.17)</b>
Chronic viral infections	<b>1.15</b>	<b>(1.07-1.25)</b>	<b>1.18</b>	<b>(1.09-1.28)</b>
Gout	1.02	(0.99-1.05)	<b>1.06</b>	<b>(1.03-1.09)</b>
<b>Other health conditions</b>				
Cataract	0.99	(0.96-1.01)	0.98	(0.96-1.01)
Amputations	0.93	(0.77-1.12)	0.92	(0.77-1.11)
Corticosteroid use	<b>1.12</b>	<b>(1.06-1.17)</b>	<b>1.14</b>	<b>(1.08-1.20)</b>
Depression	<b>0.91</b>	<b>(0.89-0.93)</b>	0.99	(0.96-1.01)
Anxiety	1.01	(1.00-1.03)	<b>1.07</b>	<b>(1.05-1.09)</b>
Schizophrenia	<b>0.64</b>	<b>(0.61-0.67)</b>	<b>0.70</b>	<b>(0.67-0.73)</b>
≥1 hospital admissions <sup>b</sup>	0.98	(0.96-1.00)	<b>1.02</b>	<b>(1.01-1.04)</b>
≥6 physician visits <sup>b</sup>	<b>1.03</b>	<b>(1.02-1.05)</b>	<b>1.10</b>	<b>(1.08-1.12)</b>
≥7 pharmacologic agents <sup>b</sup>	<b>0.85</b>	<b>(0.83-0.86)</b>	<b>0.90</b>	<b>(0.88-0.91)</b>

Significant results are in bold,  $P < 0.05$

<sup>a</sup> expressed in Canadian dollars, CAD

<sup>b</sup> during the year prior initiation to oral antidiabetic therapy.



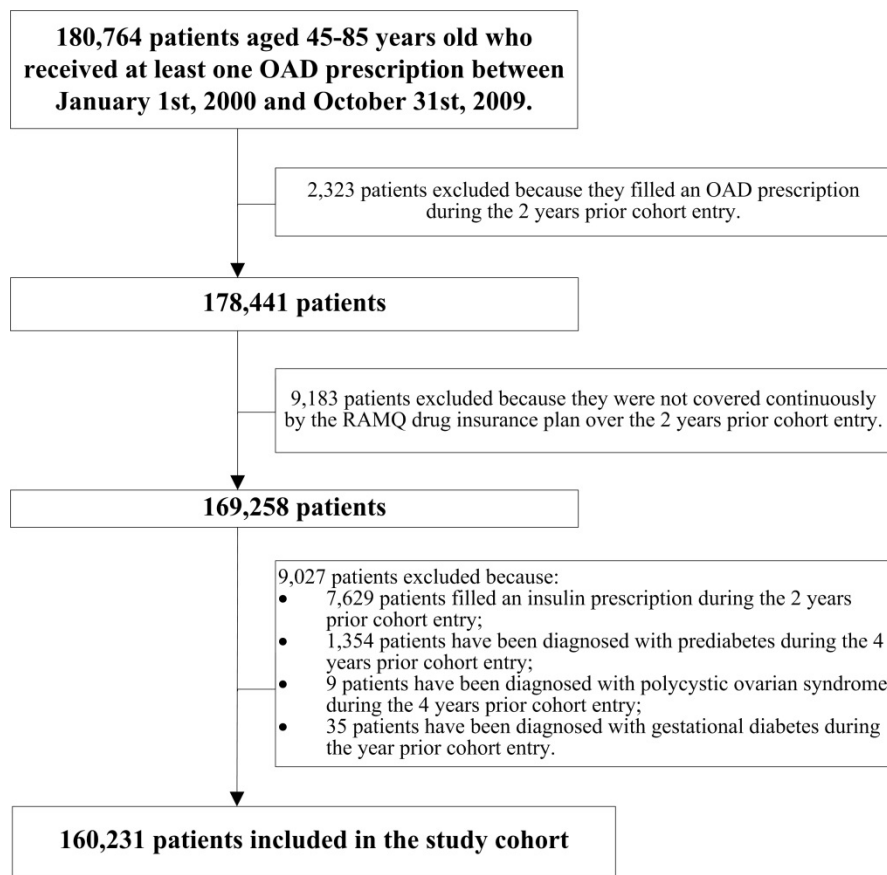
**Table 4. Odds Ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-adherence to oral antidiabetics (OADs) after 12 months following treatment initiation (n=146,524)**

Predictors	CRUDE		ADJUSTED	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
<b>OAD class at initiation</b>				
Biguanides	1.00	(reference)	1.00	(reference)
Sulfonylureas	<b>1.37</b>	<b>(1.33-1.42)</b>	<b>1.29</b>	<b>(1.25-1.34)</b>
Thiazolidinediones	<b>0.62</b>	<b>(0.49-0.78)</b>	<b>0.65</b>	<b>(0.51-0.82)</b>
Meglitinides	1.16	(0.97-1.40)	<b>1.25</b>	<b>(1.04-1.51)</b>
Alpha-glucosidase inhibitors	<b>2.83</b>	<b>(2.37-3.38)</b>	<b>2.90</b>	<b>(2.42-3.47)</b>
<b>Age groups</b>				
45-64 years	1.00	(reference)	1.00	(reference)
65-74 years	<b>0.92</b>	<b>(0.90-0.94)</b>	<b>0.88</b>	<b>(0.85-0.90)</b>
75-85 years	<b>0.93</b>	<b>(0.91-0.96)</b>	<b>0.90</b>	<b>(0.87-0.94)</b>
Male	<b>1.08</b>	<b>(1.05-1.10)</b>	1.02	(0.99-1.04)
Living in rural area	<b>0.87</b>	<b>(0.85-0.90)</b>	<b>0.89</b>	<b>(0.86-0.91)</b>
<b>Annual drug copayment ceilings<sup>a</sup></b>				
0\$	1.00	(reference)	1.00	(reference)
<195\$	<b>1.61</b>	<b>(1.51-1.71)</b>	<b>1.58</b>	<b>(1.48-1.68)</b>
>195 to ≤ 612\$	<b>1.61</b>	<b>(1.53-1.70)</b>	<b>1.80</b>	<b>(1.70-1.92)</b>
> 612 to ≤ 992\$	<b>1.87</b>	<b>(1.78-1.96)</b>	<b>1.87</b>	<b>(1.77-1.97)</b>
<b>Cardiovascular diseases and risk factors</b>				
Ischemic heart disease	<b>0.90</b>	<b>(0.87-0.94)</b>	1.03	(0.99-1.07)
Cerebrovascular disease	<b>0.88</b>	<b>(0.81-0.95)</b>	0.93	(0.86-1.01)
Peripheral arterial disease	1.01	(0.92-1.10)	1.02	(0.93-1.12)
Heart failure	0.92	(0.80-1.07)	0.95	(0.82-1.11)
≥1 cardiovascular diseases	<b>0.82</b>	<b>(0.80-0.84)</b>	0.98	(0.95-1.01)
Hypertension	<b>0.69</b>	<b>(0.67-0.71)</b>	<b>0.77</b>	<b>(0.75-0.79)</b>
Dyslipidemia	<b>0.70</b>	<b>(0.68-0.71)</b>	<b>0.76</b>	<b>(0.74-0.78)</b>
Anticoagulant use	<b>0.76</b>	<b>(0.73-0.80)</b>	<b>0.81</b>	<b>(0.77-0.85)</b>
<b>Microvascular complications and risk factors</b>				
No microvascular complication	1.00	(reference)	1.00	(reference)
End stage renal disease	0.82	(0.56-1.20)	0.76	(0.51-1.12)
Retinopathy	0.93	(0.85-1.02)	0.95	(0.86-1.04)
Neuropathy	0.98	(0.95-1.01)	<b>1.05</b>	<b>(1.01-1.08)</b>
≥1 microvascular complications	1.01	(0.87-1.19)	1.06	(0.90-1.24)
Chronic kidney disease	0.99	(0.95-1.04)	1.04	(0.99-1.09)
Use of nephrotoxic drugs	0.90	(0.87-0.93)	0.97	(0.93-1.00)
Urologic procedure	1.11	(0.98-1.27)	1.07	(0.94-1.22)
Chronic viral infections	<b>1.25</b>	<b>(1.09-1.43)</b>	<b>1.21</b>	<b>(1.05-1.39)</b>
Gout	1.01	(0.96-1.06)	<b>1.09</b>	<b>(1.03-1.14)</b>
<b>Other health conditions</b>				
Cataract	<b>0.94</b>	<b>(0.90-0.98)</b>	0.97	(0.92-1.01)
Amputations	0.85	(0.60-1.21)	0.82	(0.58-1.17)
Corticosteroid use	<b>1.14</b>	<b>(1.05-1.25)</b>	<b>1.15</b>	<b>(1.05-1.26)</b>
Depression	<b>0.93</b>	<b>(0.90-0.97)</b>	1.03	(0.99-1.08)
Anxiety	<b>1.04</b>	<b>(1.01-1.07)</b>	<b>1.12</b>	<b>(1.08-1.15)</b>
Schizophrenia	<b>0.57</b>	<b>(0.53-0.62)</b>	<b>0.62</b>	<b>(0.57-0.67)</b>
≥1 hospital admissions <sup>b</sup>	1.00	(0.97-1.03)	<b>1.08</b>	<b>(1.05-1.12)</b>
≥6 physician visits <sup>b</sup>	1.00	(0.97-1.02)	<b>1.10</b>	<b>(1.07-1.13)</b>
≥7 pharmacologic agents <sup>b</sup>	<b>0.72</b>	<b>(0.70-0.73)</b>	<b>0.80</b>	<b>(0.78-0.82)</b>

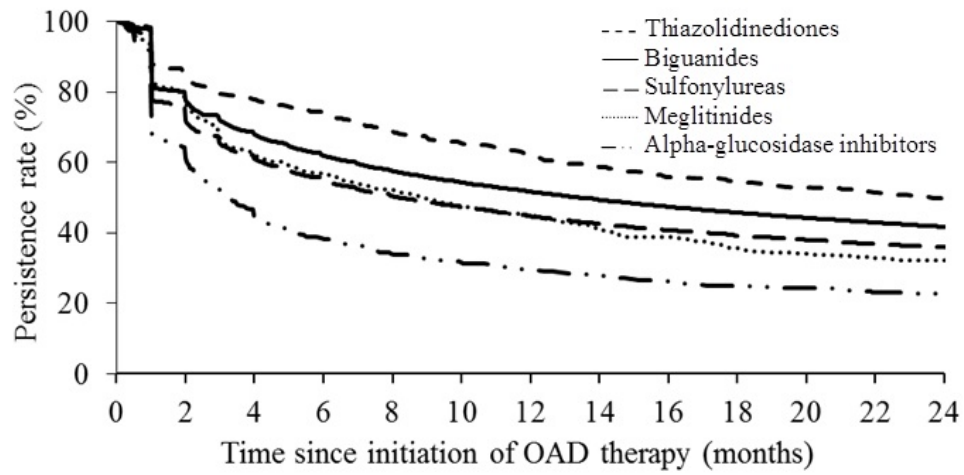
Significant results are in bold,  $P < 0.05$

<sup>a</sup> expressed in Canadian dollars, CAD

<sup>b</sup> during the year prior initiation to oral antidiabetic therapy



**Figure 1. Study flowchart of sample selection for analyses of medication usage in incident users of oral antidiabetics (OADs) covered by the public drug insurance plan from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) of the Province of Quebec, Canada**



**Figure 2. Kaplan-Meier curves of persistence rates among incident users of oral antidiabetics (OADs) according to drug classes at therapy initiation (n=160,231)**

**Electronic Supplementary Material for:**

**Persistence and adherence to oral antidiabetics: A population-based cohort study**

Patrice Simard, BPharm, MSc, MBA<sup>1</sup>, Nancy Presse, RD, PhD<sup>1</sup>, Louise Roy, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>2</sup>, Marc Dorais, MSc<sup>3</sup>, Brian White-Guay, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>1</sup>, Agnès Räkel, MD, MSc, FRCP<sub>C</sub><sup>2</sup>, Sylvie Perreault, BPharm, PhD<sup>1</sup>

**Authors' affiliations:**

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>2</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc, Montreal, Quebec, Canada;

<sup>3</sup>StatSciences Inc, Notre-Dame de l'Ile-Perrot, Quebec, Canada.

**Corresponding author:**

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

## **TABLE OF CONTENT**

Supplementary Table 1. Diagnostic codes, procedures and drugs used to identify comorbidities and co-mediations (p. 3-4)

Supplementary Table 2. Adherence level to oral antidiabetic therapy over the year following treatment initiation (p.5)

Supplementary Table 3. Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral antidiabetics (exclusive use) over the 12 months following treatment initiation (p.6)

Supplementary Table 4. Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral antidiabetics over the 24 months following treatment initiation (p. 7)

**Supplementary Table 1. Diagnostic codes, procedures and drugs used to identify comorbidities and co-medications**

	Diagnostic codes		Procedures	Drugs
	During the 4 years prior cohort			
	ICD-9	ICD-10	During the 4 years prior	During the 2 years prior cohort
<b>Comorbidities</b>				
Ischemic heart disease	410–414	I20–I25	cardiac catheterism, angioplasty ± stent, coronary artery bypass grafting	isosorbide dinitrate, isosorbide-5 mononitrate, glyceryl trinitrate, dipyridamole
Cerebrovascular disease	430–438	I60–I69	cerebral angiography, cerebral angioplasty, endarterectomy	nimodipine, ASA/dipyridamole
Peripheral arterial disease	440–444 446	I170–I174 M30, M31	noncoronary angioplasty general procedures veins and arteries	pentoxifylline
Heart failure	428	I150	-	furosemide + one of the following: digoxin, eplerenone, carvedilol, isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate, glyceryl trinitrate, hydralazine
≥ 1 cardiovascular disease: ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, or chronic				
Dyslipidemia	272	E78	-	bile acid sequestrant, fibrates, HMG-CoA reductase inhibitors, niacin, nicotinic acid, ezetimibe
Hypertension	401	I-10	-	diuretics, adrenergic blockers, beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensine converting enzyme inhibitors, angiotensine receptor blockers, renin inhibitor, central alpha2-agonist, peripheral vasodilators
End Stage Renal Disease	-	-	dialysis ≥ 3 months kidney transplant	-
Retinopathy	250.5, 361-362, 369	E11.3, E14.3, H33, H35-H36, H54	photocoagulation or vitrectomy	ranibizumab pegaptanib
Neuropathy	250.6, 250.7, 353.5, 337.1, 355, 357.2, 785.4, 713.5,	E11.4-E11.6, E14.4-E14.6, G73.0, G99.0, G59.0, G63.2,	electromyography	pregabalin gabapentine
Chronic kidney disease	249.4, 250.4 580-590.0 403, 404 583.9	E11.2, E14.2, E74.8, I12, I13, N00.3, N00.8, N00.9, N01.3, N02.2, N03-N05, N08,	arteriovenous fistula creation peritoneal dialysis catheter insertion	aluminium hydroxide, calcium carbonate ≥ 1500mg/day, calcitriol, sevelamer, doxercalciférol, alfacalcidol, cinacalcet, lanthanum
≥1 microvascular complication: end stage renal disease, chronic kidney disease, retinopathy or neuropathy				

Urologic procedure				kidney, ureter and bladder procedures such as lithotripsy, perirenal abscess drainage, nephrostomy, kidney biopsy, nephrectomy, ureteroplasty, cystoprostatectomy, ...	
Chronic viral infections	573.1 070	B15-B19, B25.1, B27.1, K77	-	adefovir, entecavir, Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, Protease Inhibitors, Entry Inhibitors, maraviroc, alfa-2B interferon, alfacon-1 interferon	
Gout	214, 712	M10, M11	-	allopurinol, colchicine	
Cataract	366	H25, H26, H28	cataract removal	-	
Amputations			amputation		
Depression	296, 298.0,	F31-F34, F38	-	-	
Anxiety	300.0, 300.2,	F40- F42, F43.2	-	-	
Schizophrenia	295, 298.9	F20, F25, F29	-	-	
<b>Comedications</b>					
Anticoagulant drugs				acenocoumarol, dabigatran, low molecular weight heparin, heparin, nicoumalone, rivaroxaban, warfarin, ximelagatran	
Corticosteroid use	-	-	-	Use of $\geq 5$ mg of prednisone (or oral equivalent) for $\geq 3$ months	
Use of Nephrotoxic drugs	-	-	-	NSAID $\geq 6$ months, anticalcineurin inhibitors, lithium carbonate, gold salts, penicillamine, acyclovir, aminoglycosides, amphotericin B, ifosfamide, methotrexate, streptozotocin, sulfonamides	

**Supplementary Table 2. Adherence level to oral antidiabetic therapy over the 1<sup>st</sup> year following treatment initiation (n=160,231)**

	Follow-up period after cohort entry (in months)				
	3	6	9	12	24
<b>Mean MPR % (SD)</b>	85.9 (21.9)	81.7 (26.0)	79.9% (27.5)	78.8 (28.3)	77.4 (29.1)
<b>% patients with MPR <math>\geq</math> 80%</b>	74.8	70.6	67.5	67.2	65.3



**Supplementary Table 3. Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral antidiabetics (exclusive use) over the 12 months following treatment initiation (n=145,999)**

	CRUDE		ADJUSTED	
	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
<b>OAD dispensed at the index date</b>				
Biguanides	1.00	(reference)	1.00	(reference)
Sulfonylureas	<b>1.27</b>	<b>(1.25 - 1.30)</b>	<b>1.25</b>	<b>(1.22 - 1.27)</b>
Thiazolidinediones	<b>0.75</b>	<b>(0.65 - 0.86)</b>	<b>0.80</b>	<b>(0.70 - 0.92)</b>
Meglitinides	<b>1.13</b>	<b>(1.01 - 1.25)</b>	<b>1.24</b>	<b>(1.12 - 1.36)</b>
Alpha-glucosidase inhibitors	<b>2.13</b>	<b>(1.94 - 2.35)</b>	<b>2.06</b>	<b>(1.87 - 2.26)</b>
<b>Age groups</b>				
45 - 64 years	1.00	(reference)	1.00	(reference)
65 - 74 years	1.00	(0.98-1.01)	<b>0.95</b>	<b>(0.93-0.97)</b>
75 - 85 years	<b>1.08</b>	<b>(1.06-1.10)</b>	1.01	(0.98-1.02)
Male	<b>1.03</b>	<b>(1.01-1.04)</b>	1.01	(0.99-1.02)
Living in rural area	<b>0.91</b>	<b>(0.89-0.93)</b>	<b>0.92</b>	<b>(0.90-0.94)</b>
<b>Annual drug copayment ceilings*</b>				
0\$	1.00	(reference)	1.00	(reference)
< 195\$	<b>1.31</b>	<b>(1.26-1.36)</b>	<b>1.31</b>	<b>(1.26-1.36)</b>
>195 to ≤ 612\$	<b>1.36</b>	<b>(1.32-1.41)</b>	<b>1.40</b>	<b>(1.35-1.45)</b>
> 612 to ≤ 992\$	<b>1.41</b>	<b>(1.37-1.45)</b>	<b>1.42</b>	<b>(1.38-1.47)</b>
<b>Cardiovascular diseases and risk factors</b>				
Ischemic heart disease	<b>0.97</b>	<b>(0.95-0.99)</b>	1.03	(1.00-1.06)
Cerebrovascular disease	0.98	(0.93-1.02)	0.97	(0.92-1.02)
Peripheral arterial disease	<b>1.06</b>	<b>(1.01-1.21)</b>	1.02	(0.97-1.08)
Heart failure	<b>1.12</b>	<b>(1.03-1.22)</b>	1.07	(0.99-1.17)
≥1 cardiovascular disease	1.01	(1.00-1.03)	<b>1.04</b>	<b>(1.02-1.06)</b>
Hypertension	<b>0.84</b>	<b>(0.83-0.86)</b>	<b>0.86</b>	<b>(0.84-0.87)</b>
Dyslipidemia	<b>0.79</b>	<b>(0.78-0.81)</b>	<b>0.83</b>	<b>(0.82-0.84)</b>
Anticoagulant use	0.98	(0.95-1.00)	<b>0.92</b>	<b>(0.89-0.94)</b>
<b>Microvascular complications and risk factors</b>				
No microvascular complication	1.00	(reference)	1.00	(reference)
End-stage renal disease	1.03	(0.83-1.27)	0.83	(0.88-1.19)
Retinopathy	1.01	(0.96-1.07)	0.98	(0.93-1.03)
Neuropathy	<b>1.06</b>	<b>(1.03-1.08)</b>	<b>1.05</b>	<b>(1.03-1.07)</b>
≥1 microvascular complication	<b>1.14</b>	<b>(1.04-1.24)</b>	1.06	(0.97-1.15)
Chronic kidney disease	<b>1.14</b>	<b>(1.11-1.17)</b>	<b>1.07</b>	<b>(1.04-1.10)</b>
Use of nephrotoxic drugs	1.01	(0.98-1.03)	1.00	(0.98-1.03)
Urologic procedure	<b>1.14</b>	<b>(1.06-1.23)</b>	1.06	(0.99-1.15)
Chronic viral infections	<b>1.21</b>	<b>(1.12-1.31)</b>	<b>1.15</b>	<b>(1.06-1.24)</b>
Gout	<b>1.06</b>	<b>(1.04-1.09)</b>	<b>1.06</b>	<b>(1.03-1.09)</b>
<b>Other health conditions</b>				
Cataract	1.01	(0.99-1.04)	<b>0.95</b>	<b>(0.92-0.97)</b>
Amputations	<b>1.23</b>	<b>(1.03-1.45)</b>	1.06	(0.90-1.26)
Corticosteroid use	<b>1.34</b>	<b>(1.28-1.40)</b>	<b>1.22</b>	<b>(1.17-1.28)</b>
Depression	0.99	(0.97-1.02)	1.02	(1.00-1.05)
Anxiety	<b>1.05</b>	<b>(1.03-1.07)</b>	<b>1.06</b>	<b>(1.05-1.09)</b>
Schizophrenia	<b>0.80</b>	<b>(0.77-0.83)</b>	<b>0.81</b>	<b>(0.78-0.85)</b>
≥ 1 hospital admissions <sup>†</sup>	<b>1.16</b>	<b>(1.14-1.18)</b>	<b>1.15</b>	<b>(1.13-1.18)</b>
≥ 6 physician visits <sup>†</sup>	<b>1.09</b>	<b>(1.07-1.10)</b>	<b>1.08</b>	<b>(1.06-1.10)</b>
≥ 7 pharmacologic agents <sup>†</sup>	<b>0.91</b>	<b>(0.90-0.92)</b>	<b>0.92</b>	<b>(0.90-0.93)</b>

\* expressed in Canadian dollars, CAD

† during the year prior to oral antidiabetics initiation

**Supplementary Table 4. Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for non-persistence to oral antidiabetics over the 24 months following treatment initiation (n=159,049)**

	CRUDE		ADJUSTED	
	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
<b>Age groups</b>				
45 - 64 years	1.00	(reference)	1.00	(reference)
65 - 74 years	0.99	(0.97- 1.00)	<b>0.94</b>	<b>(0.92-0.96)</b>
75 - 85 years	1.01	(1.00-1.03)	0.98	(0.96-1.00)
Male	<b>1.05</b>	<b>(1.03-1.06)</b>	<b>1.02</b>	<b>(1.01-1.03)</b>
Living in rural area	<b>0.92</b>	<b>(0.90-0.93)</b>	0.92	(0.90-0.93)
<b>Annual drug copayment ceilings *</b>				
0\$	1.00	(reference)	1.00	(reference)
< 195\$	<b>1.41</b>	<b>(1.36-1.46)</b>	<b>1.37</b>	<b>(1.33-1.42)</b>
>195 to ≤ 612\$	<b>1.43</b>	<b>(1.39-1.48)</b>	<b>1.47</b>	<b>(1.42-1.52)</b>
> 612 to ≤ 992\$	<b>1.57</b>	<b>(1.53-1.62)</b>	<b>1.53</b>	<b>(1.48-1.58)</b>
<b>Cardiovascular diseases and risk factors</b>				
Ischemic heart disease	0.97	(0.95-0.99)	<b>1.03</b>	<b>(1.01-1.06)</b>
Cerebrovascular disease	<b>0.91</b>	<b>(0.87-0.95)</b>	<b>0.94</b>	<b>(0.90-0.99)</b>
Peripheral arterial disease	1.03	(0.98-1.08)	1.02	(0.97-1.08)
Heart failure	0.99	(0.91-1.07)	1.01	(0.93-1.09)
≥1 cardiovascular disease	<b>0.92</b>	<b>(0.91-0.93)</b>	1.01	(0.99-1.03)
Hypertension	<b>0.84</b>	<b>(0.83-0.86)</b>	<b>0.87</b>	<b>(0.86-0.89)</b>
Dyslipidemia	<b>0.83</b>	<b>(0.82-0.84)</b>	<b>0.86</b>	<b>(0.85-0.87)</b>
Anticoagulant use	<b>0.85</b>	<b>(0.83-0.88)</b>	<b>0.86</b>	<b>(0.84-0.89)</b>
<b>Microvascular complications and risk factors</b>				
No microvascular complication	1.00	(reference)	1.00	(reference)
End-stage renal disease	0.95	(0.77-1.16)	0.97	(0.79-1.19)
Retinopathy	0.98	(0.93-1.03)	0.98	(0.93-1.03)
Neuropathy	1.01	(0.99-1.03)	<b>1.03</b>	<b>(1.01-1.06)</b>
≥1 microvascular complication	0.98	(0.90-1.07)	0.99	(0.91-1.08)
Chronic kidney disease	0.99	(0.97-1.02)	1.03	(1.00-1.06)
Use of nephrotoxic drugs	<b>0.94</b>	<b>(0.92-0.96)</b>	0.99	(0.97-1.01)
Urologic procedure	<b>1.12</b>	<b>(1.04-1.20)</b>	<b>1.09</b>	<b>(1.02-1.17)</b>
Chronic viral infections	<b>1.14</b>	<b>(1.05-1.22)</b>	<b>1.16</b>	<b>(1.07-1.25)</b>
Gout	<b>1.03</b>	<b>(1.00-1.05)</b>	<b>1.06</b>	<b>(1.03-1.09)</b>

<b>Other health conditions</b>				
Cataract	1.00	(0.97-1.02)	0.99	(0.97-1.02)
Amputations	0.92	(0.78-1.10)	0.90	(0.76-1.07)
Corticosteroid use	<b>1.14</b>	<b>(1.09-1.20)</b>	<b>1.16</b>	<b>(1.10-1.21)</b>
Depression	<b>0.92</b>	<b>(0.90-0.94)</b>	1.00	(0.97-1.02)
Anxiety	1.02	(1.00-1.03)	<b>1.07</b>	<b>(1.05-1.09)</b>
Schizophrenia	<b>0.64</b>	<b>(0.62-0.67)</b>	<b>0.70</b>	<b>(0.67-0.73)</b>
≥ 1 hospital admissions <sup>†</sup>	0.99	(0.97-1.00)	<b>1.03</b>	<b>(1.01-1.05)</b>
≥ 6 physician visits <sup>†</sup>	<b>1.03</b>	<b>(1.01 - 1.04)</b>	<b>1.08</b>	<b>(1.07-1.10)</b>
≥ 7 pharmacologic agents <sup>†</sup>	<b>0.86</b>	<b>(0.85-0.87)</b>	<b>0.91</b>	<b>(0.89-0.93)</b>

\* expressed in Canadian dollars, CAD

<sup>†</sup> during the year prior to oral antidiabetics initiation

**Association between metformin adherence and all-cause mortality among new users of metformin:  
a nested case-control study**

Authors and Academic degrees:

Patrice Simard, BPharm, MSc, MBA<sup>1</sup>

Nancy Presse, RD, PhD<sup>2,3</sup>

Louise Roy, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>

Marc Dorais, MSc<sup>5</sup>

Brian White-Guay, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>1</sup>

Agnès Râkel, MD, MSc, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>

Sylvie Perreault, BPharm, PhD<sup>1</sup>

Authors' affiliations:

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>2</sup>Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>4</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc, Montreal, Canada;

<sup>5</sup>StatSciences Inc, Notre-Dame de l'Ile-Perrot, Canada;

**Corresponding author:**

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

ORCID: 0000-0002-0066-0127

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Sanofi Canada Endowment Research Chair in Optimal Drug Use

## **Acknowledgments**

The authors thank the RAMQ, the Ministère de la Santé et des Services Sociaux, and the Commission d'accès à l'information for their collaboration. **Funding was provided by** the Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM) from the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQ-S). S.P. has a National Research Award from the FRQ-S and holds the Sanofi Canada Endowment Research Chair in Optimal Drug Use. N.P. had a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes for Health Research.

**Conflict of interest:** N.P., L.R., M.D., and S.P. have no conflict of interest. P.S. received honoraria and speaker fees from Bayer. A.R. received honoraria and speaker fees from Boeringher Ingelheim, Lilly, Merck and Sanofi. B.W.G. has direct ownership of stock from Merck & Co.

Preliminary results from this study have been presented in 2015 at the International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Online Supplemental Material is included with the submission.

Word count for the abstract: 250

Word count for the manuscript: 3,178 (excluding statements of conflict of interest and of human and animal rights)

Number of references: 31

Number of tables and figures: 4

Keywords: adherence, medication usage, metformin, oral antidiabetics, all-cause mortality

## Abstract

**Background** Metformin presents better survival rates than other oral antidiabetics in treatment of type 2 diabetes. However, these benefits may be dampened by inadequate treatment adherence. *Objective* We aimed to investigate the relationship between adherence level to metformin therapy and all-cause mortality over 10 years in incident metformin users.

**Methods** A nested case-control study was conducted using a large cohort of beneficiaries of the Quebec public drug insurance plan, aged 45-85 years, and who initiated metformin between 2000-2009. Each case of all-cause death during follow-up was matched with up to 10 controls. Adherence to metformin was measured using the medication possession ratio (MPR). Conditional logistic regression models were used to estimate rate ratios (RRs) for mortality between adherent (MPR $\geq$ 80%) and non-adherent patients (MPR $<$ 80%). Subgroup analyses were conducted according to age (45-64 and 65-85 years) and comedication usage (antihypertensive/cardiovascular drugs and statins).

**Results** The cohort included 82,720 incident metformin users, followed-up for 2.4 [0.8-4.4] years (median [IQR]), and 4,747 cases of all-cause deaths. Analyses revealed decreased mortality risks after long-term adherence to metformin. Specifically, RRs were 0.84 [95% confidence intervals 0.71-0.98] and 0.69 [0.57-0.85] after 4-6 and  $\geq$ 6 years of adherence to metformin, respectively. Survival benefits of long-term adherence ( $\geq$ 4 years) were also observed across most subgroups, and particularly in patients using neither antihypertensive/cardiovascular drugs nor statins (0.57 [0.41-0.77]).

**Conclusions** Long-term adherence to metformin is associated with decreased risks of all-cause mortality in incident metformin users. Further research should investigate whether survival benefits vary according to the comorbidity burden of patients.

## INTRODUCTION

Metformin is the first-line oral antidiabetic (OAD) treatment for type 2 diabetes<sup>1</sup> and accordingly, is used by 90 to 95% of new OAD users<sup>2</sup>. Its ability to increase insulin sensitivity, normalize glycemia and improve lipid profile<sup>3</sup> lead to decreased rates of diabetes-induced complications and improve long-term survival<sup>4-6</sup>. For instance, one major randomized controlled trial (RCT) showed a 36% increase in survival after 5 years of metformin therapy compared with conventional treatment, which consisted of dietary changes, sulfonylurea and/or insulin therapy<sup>6</sup>. However, benefits of metformin can be dampened by inadequate treatment adherence. Indeed, while adherence to medication is estimated >90% in RCTs<sup>7</sup>, adherence to metformin in practice is about 65% within 12 months of treatment initiation<sup>8</sup>.

To date, the relationship between adherence level to metformin therapy and survival over time has been poorly investigated. In fact, only one study, primarily focused on sulfonylurea, reported incidental data on metformin suggesting no significant association between adherence and all-cause mortality<sup>9</sup>. In the last 10 years, a number of observational studies reported lower mortality rates after 1.7 to 17.7 years of metformin usage compared with lifestyle modifications or sulfonylurea therapy<sup>5, 10-13</sup>. However, none of them determined the level of adherence among metformin users. Also, seven cohort studies reported increased mortality rates in patients with poor adherence to OAD therapy, without any distinction between OADs<sup>14-20</sup>. Moreover, risk estimates were highly variable, extending from 1.11 to 12.65. This variability can result partly from the various selected samples of patients as well as from the various definitions of adherence used across studies. To our knowledge, no study has aimed to investigate the relationship between adherence to metformin and all-cause mortality in incident metformin users over an extended period of time. Moreover, it remains unknown to what extent the relationship between adherence and mortality differs over time.

Better knowledge on how adherence to metformin therapy relates to all-cause mortality would help in appraising the detrimental effect of improper metformin usage. The purpose of this study was to investigate the association between adherence level to metformin therapy and all-cause mortality in a large cohort of incident metformin users followed up to 10 years, using a nested case-control design taking into account a comprehensive set of health characteristics. Subgroup analyses were also performed to explore this association among middle-aged and older patients as well as among those with or without concomitant treatment with statins or antihypertensive/cardiovascular drugs, considered at a differential risk of cardiovascular disease<sup>1, 21</sup>. The study focused on patients who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment in order to minimize confounding by indication for other OADs. This approach is

also consistent with the median duration of metformin treatment estimated at 7.1 years before addition of a second agent<sup>6</sup>.

## MATERIAL AND METHODS

### *Data sources*

The present study is based on databases from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and MED-ECHO, which manage public health services in the Province of Quebec, Canada. The RAMQ data relate to demographics, medical and pharmaceutical services. Demographics include age, sex, social status and month-year of death. Medical services and MED-ECHO data comprise claims for hospitalised and ambulatory patients, including all procedures performed and diagnoses made. Diagnoses are coded using the International Classification of Disease, 9th and 10th Edition<sup>22</sup>. Procedures are coded using the Canadian Classification of Health Interventions<sup>22</sup>. Demographics, medical services and MED-ECHO data are available for all Quebec residents. Pharmaceutical services include data on drug prescriptions filled by ambulatory patients. This dataset encompasses Quebec residents covered by the public drug insurance plan, which is about 44% of the Quebec population including: 97% of all adults aged  $\geq 65$ , all welfare recipients, and 27% of individuals aged  $< 65$  years who are not covered by private drug insurers. The RAMQ and MED-ECHO databases have been validated for use in pharmacoepidemiologic studies<sup>23, 24</sup>.

### *Study cohort*

A cohort of 180,835 patients aged 45–85 years, who were OAD users between January 1<sup>st</sup>, 2000 and October 31<sup>st</sup>, 2009 was extracted from the RAMQ databases. We then identified all patients who had  $\geq 1$  metformin claims during the same period. The date of the first metformin claim during this period was defined as the cohort entry date. Incident metformin users must have been covered by the public drug insurance plan during the 2 years prior their cohort entry. To enter the cohort, individuals should not have filled a prescription for metformin, another OAD or insulin within the 2 years prior the cohort entry date, neither have received insulin training sessions or been dialysed as dialysis is a contraindication to metformin therapy. Patients were also excluded if they were diagnosed with malignant neoplasm over the 4 years prior cohort entry because of increased mortality risk, or with polycystic ovarian syndrome, which is another indication for metformin therapy. Similarly, patients diagnosed with gestational diabetes or pregnancy during the 12 months prior cohort entry were also excluded. Finally, patients diagnosed with diabetes  $> 1$  year prior cohort entry were excluded since they may not be incident cases of diabetes. Patients were followed until death, disenrollment of the public drug insurance plan, or end of the study (March 31<sup>st</sup>, 2010). Patients were also censored when metformin therapy was switched for or added with another OAD or insulin.



### *Selection of cases and controls*

The main outcome was all-cause death regardless of the duration of follow-up as indicated in the RAMQ demographic database. The date of death was defined as the index date. For each case, up to 10 controls matched for sex, age at cohort entry ( $\pm 1$  year) and date of cohort entry ( $\pm 1$  year) were randomly selected using the risk-set sampling method. This sampling approach enables comparison of individual cases with subsets of the risk set (patients still alive at the time when each mortality case occurred). By using this strategy, cases occurring later in the follow-up are eligible to be controls for earlier cases. The index date for controls was defined such that they had follow-up duration equal to that of their matched cases. This design supports simple matching of controls with cases on the basis of multiple confounding covariates, and efficient accounting of multiple time dependant variables<sup>25</sup>, as performed in this study.

### *Assessment of therapy adherence*

Adherence was assessed using the ‘medication possession ratio’ (MPR), which is the proportion of days medication was supplied over a given follow-up period, expressed as percentage. The MPR was based exclusively on metformin claims. For cases, MPR was calculated from cohort entry to the date of death. For controls, MPR was calculated from cohort entry to the index date. Patients with  $\text{MPR} \geq 80\%$  were deemed ‘adherent,’ which is a frequently used threshold<sup>26</sup>. When hospitalizations occurred during follow-up, patients were assumed to be 100% adherent to metformin over the length of the hospital stay. The MPR was truncated to 100% in case of oversupply.

### *Covariates*

Covariates that can account for the mortality risk, confounding or healthy adherer bias for the association between metformin adherence and all-cause mortality were determined at cohort entry, unless otherwise specified, and included: social status (welfare recipient or not), number of emergency room visits (0, 1, and  $\geq 2$  visits) and number of hospitalisation days (0, 1–6, 7–29, and  $\geq 30$  days) over the 12 months prior cohort entry, initiation dose of metformin ( $\leq 500\text{mg}$ ,  $>500\text{mg}$  to  $\leq 1000\text{mg}$ , and  $>1000\text{mg}$ ), number of relevant comorbidities and specific co-medications. Comorbidities and co-medications were determined using diagnoses and medical procedures recorded over the 4 years prior cohort entry, and medication claims over the last 2 years. Comorbidities include: ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, dyslipidemia, hypertension, chronic kidney disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, chronic obstructive pulmonary diseases and/or asthma, and Alzheimer’s disease or other dementia (definitions detailed in Supplementary Table 1). Co-medications include the use of antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroids and antiretrovirals (Supplementary Table 1). In addition, we assessed adherence to statins

and antihypertensive/cardiovascular drugs using the MPR (MPR $\geq$ 80% vs <80%) over the follow-up period as a indicator of adherent behavior<sup>27</sup>. Likewise, we identified patients who had  $\geq$ 1 annual medical visits during the 4 years prior cohort entry.

### *Statistical analyses*

Characteristics of cases and controls were summarized. Conditional logistic regression models were used to estimate Rate Ratios (RRs) for all-cause mortality between adherent and non-adherent patients over their follow-up period, after adjustment for all covariates. The case-control odds ratio estimates RRs when controls are selected from the subset of noncases, so that the exposure distribution among them is the same as it is among their corresponding case<sup>28</sup>. Full models adjusted for all covariates were also built according to various follow-up durations (<2 years,  $\geq$ 2 to <4 years,  $\geq$ 4 to <6 years, and  $\geq$ 6 years) to assess how the effect size changed over time. These durations were defined so that the number of cases was sufficient to ensure power to detect any significant associations. Analyses were also performed among subgroups defined at cohort entry: middle-aged (45–64 years), older adults (65–85 years), users of antihypertensive/cardiovascular drugs, users of statins, users of both types of drugs, or of neither of them. The effect of time was then assessed for follow-up durations of <4 years and  $\geq$ 4 years, to ensure sufficient number of cases in each subgroup. These models were adjusted for all covariates whenever the number of cases allowed it. If not, covariates were entered stepwise and limited to a ratio of one covariate by 10 cases.

As a complimentary approach, sensitivity analyses were performed considering treatment adherence to any OADs (metformin, sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors), without censoring for switch or add-on of another OAD or insulin, considering these patients have a different diabetic profile. We also reassessed the risk estimates for the main model considering cases as ineligible to be controls for earlier cases, given that a possible lag time effect is suspected. We also performed analyses using MPR thresholds fixed at 60, 70 and 90%. Crude and adjusted RRs are presented. P-value <0.05 was considered significant. All analyses were performed using SAS version 9.1.

## RESULTS

The cohort consisted of 82,720 incident users of metformin (Supplementary Figure 1); 48% were men and mean age ( $\pm$ SD) at cohort entry was 66 $\pm$ 10 years. Overall, 38% had  $\geq$ 1 cardiovascular diseases, 59% hypertension, 27% dyslipidemia, and 15%  $\geq$ 1 microvascular complications. Also, 70% were treated with

antihypertensive/cardiovascular drugs and 53% with statins at the initiation of metformin treatment (Supplementary Table 2).

During follow-up, 4,747 individuals died (5.7%) from all causes. Median [Interquartile range] duration of follow-up was 2.4 [0.8–4.4] years. These cases were matched to 47,441 controls with 99.9% of cases having 10 matches. In comparison with controls, cases were more likely to have been diagnosed with cardiovascular diseases and other comorbidities, have used health services, and initiated metformin therapy at higher doses (Table 1). Mean MPR was lower for cases compared with controls, and less cases were deemed adherent ( $\text{MPR} \geq 80\%$ ) over the follow-up period.

#### *Adherence and all-cause-mortality*

After adjustment for covariates, conditional logistic regression showed a non-significant trend towards decreased risk of death among patients deemed adherent to metformin therapy compared with those who were not adherent, regardless of the number of years of follow-up (Figure 1). However, when durations of follow-up are taken into account, analyses revealed that long-term adherence to metformin ( $\geq 4$  years) is significantly associated with decreased risk of all-cause death, an association that seems to become stronger after  $\geq 6$  years of follow-up.

Of note, RRs of the covariates included in the main model showed no inconsistency from a clinical perspective (Supplementary Table 3). Notably, all-cause death was less likely among patients who were adherent to other chronic medications (statins and antihypertensive/cardiovascular drugs), or who had  $\geq 1$  medical visits/year over the 4 years prior to cohort entry. Conversely, all-cause mortality was more likely in welfare recipients and in patients with associated comorbidities.

Analyses by age subgroups showed a significant decrease of all-cause death in older patients adherent to metformin for  $\geq 4$  years compared with nonadherence (Figure 2). A similar trend not reaching significance is also observed in middle-aged patients. Analyses by comedication subgroups revealed that adherent patients who were not treated at baseline with statins or with antihypertensive/cardiovascular drugs had a significant decrease risk of death, regardless of the follow-up duration (Figure 3). In other comedication subgroups, significance was reached only after 4 years of adherence.

Sensitivity analyses not censoring for switch or add-on included 8,509 cases of all-cause deaths and resulted in improved survival after long-term adherence to OAD therapy, without any distinction between OADs. However, the pattern differs from that of patients who remained exclusively on

metformin throughout the study period (Supplementary Figure 2). Specifically, the association was significant only after  $\geq 6$  years of being adherent and after an earlier episode of increased mortality risk. Analyses in which cases were not eligible to be controls for earlier cases showed similar results with significant associations revealed after  $\geq 4$  years of follow-up (Supplementary Figure 3). Analyses using MPR thresholds fixed at 60, 70 and 90% revealed an association that seems to become stronger as the MPR threshold increases (Supplementary Figure 4).

## DISCUSSION

In this large nested case-control study, long-term adherence to metformin therapy ( $\geq 4$  years) is associated with decreased mortality risks among incident metformin users, after adjustment for a wide range of health characteristics. Survival benefits of long-term adherence were observed across all subgroups, and most particularly in patients using neither antihypertensive/cardiovascular drugs nor statins. To our knowledge, this study is the first reporting evidence on all-cause mortality associated with improper metformin usage.

Our findings point in the same direction as previous studies in which objective measures of non-adherence to any OADs were associated with increased mortality<sup>14, 15, 18-20</sup>. However, in the present study, more conservative survival benefits were observed, which can be attributable to differences between study samples composed of users of any OADs and ours composed of metformin users only. In addition, statistic modeling in the previous studies did not account for a set of clinical characteristics as comprehensive as ours, which may also have contributed to an overestimated beneficial effect of drug adherence. Furthermore, one of these studies excluded hospitalized and deceased patients within the first 2 years of follow-up, which could have overestimated the survival benefits, given that hospitalized patients are likely sicker and at higher risk of death<sup>18</sup>. Similarly, another study compared only the lowest with the highest MPR fifths, which may have resulted in the large risk estimate of 12.65<sup>15</sup>. However, this sample was composed of veterans who were prevalent users of OADs or insulin. Finally, one study reported no significant association between all-cause mortality and the level of adherence to metformin<sup>9</sup>. However, this study was primarily focused on sulfonylurea; data on metformin are incidental. Furthermore, their findings are based on data from the 1990s when glucose control was less intensive, a factor that could have underestimated the mortality risk.

In the present study, reduced mortality was observed after  $\geq 4$  years of being adherent to metformin, which is consistent with prior reports. For instance, in the UKPDS trial, the difference in mortality between metformin users of the intensive and the conventional arms was significant only after 5

years<sup>6</sup>. In addition, cohort studies with long-standing treatment with metformin, when compared with sulfonylureas, reported survival benefits that increased over time<sup>11,13</sup>. The latency period revealed in our findings is likely attributable to the time needed for metabolic improvements (ex. increased insulin sensitivity, normalized glycemic control, improved lipid profile) in adherent patients to translate into better health outcomes. For instance, decreased risk of microvascular complications was observed only after 4 years of treatment<sup>4</sup>. Similarly, a decrease in cardiovascular complications is expected to be observed after several years<sup>5</sup>, which could explain why the survival benefits in the present study still increased after  $\geq 6$  years.

Interestingly, our exploratory analyses revealed that the association between long-term adherence to metformin and all-cause mortality may be stronger in particular subgroups, notably in patients without concomitant cardiovascular treatment. These findings may simply reflect the fact that these patients did not present an excess mortality risk due to cardiovascular comorbidities<sup>21</sup>. Further research should be conducted to gain better insight on how the beneficial survival effect of adherence to metformin therapy could vary according to the comorbidity burden of patients.

Strengths of the present study include the use of comprehensive medico-administrative databases, which allows estimating real-life medication usage during extended periods of time in large populations. Furthermore, measuring drug adherence using drug claims prevents selection and recall biases while providing detailed timing of drug use. This is even more significant considering the robust methodological design used and the wide range of health characteristics accounted for. Our findings are also strengthened by sensitivity analyses which revealed consistent results and lower RRs as the MPR threshold increases, suggesting a dose-effect of treatment adherence.

The use of medico-administrative databases has limitations as well, notably the lack of data such as blood analyses (ex. glycated hemoglobin), lifestyle modifications, ethnicity, body mass index, or smoking status. Such factors could have contributed to residual confounding. Also, patients with prediabetes or with contraindications to metformin (ex. unstable heart failure, glomerular filtration rate  $< 30$  mL/min) were not specifically excluded from the cohort, as these conditions are not properly recorded in the Quebec medico-administrative databases. However, the number is likely small since the cohort included new metformin users only and that metformin was rarely prescribed for prediabetes in 2000-2009<sup>29</sup>. The use of drug claims to assess adherence is a strength over self-reported measures and this method has been validated for use in pharmacoepidemiologic studies in Quebec<sup>23, 24</sup>. Nonetheless, it should be acknowledge that drug claims cannot guarantee that metformin was taken as prescribed, as they

cannot account for metformin acquired by other means such as medication samples given to patients by their physician. Specific reasons that would explain nonadherence to metformin are not specified in medico-administrative databases. Sensitivity analyses were nonetheless performed to take into account this limitation when not censoring for switch or add-on therapy. However, adverse effects associated with OAD may affect adherence to therapy<sup>30</sup>, and failure to adequately control glycemic levels with metformin is associated with higher comorbidity rates<sup>31</sup> which may indicate a population with differential mortality risk. In addition, our findings can be partly the result of residual healthy adherer bias. Nonetheless, we aimed at minimizing this bias by adjusting for adherence to other chronic medications as well as for the presence of an annual medical visit during the 4 years prior cohort entry. Residual confounding may also arise from changes in comorbidities throughout follow-up since they have only been determined at baseline. The generalizability of our results can be limited to the beneficiaries of the public drug insurance plan.

In conclusion, using a nested case-control design sampled from a large cohort, the present study showed a significant association between long-term adherence to metformin ( $\geq 4$  years) and better survival in incident metformin users. As nonadherence to metformin therapy is commonly seen, these findings raise important questions about the potential impact of non-adherence on diabetes-induced comorbidities (ex. chronic kidney diseases, retinopathy) and healthcare costs. Further research should also investigate whether benefits associated with long-term adherence vary according to the comorbidity burden of patients.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

P.S., N.P. and S.P. developed the study protocol and research design. P.S., N.P. and S.P. contributed to data interpretation, and drafted the manuscript. M.D. provided statistical support. L.R., B.W.G. and A.R. contributed to the study design and critically reviewed the manuscript. S.P. is the guarantor of this work.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the RAMQ, the Ministère de la Santé et des Services Sociaux, and the Commission d'accès à l'information for their collaboration. Funding was provided by the Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM) from the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQ-S). S.P. has a National Research Award from the FRQ-S and holds the Sanofi Canada Endowment Research Chair in Optimal Drug Use. N.P. had a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes for Health Research.

**Conflict of interest:** N.P., L.R., M.D., and S.P. have no conflict of interest. P.S. received honoraria and speaker fees from Bayer. A.R. received honoraria and speaker fees from Boeringher Ingelheim, Lilly, Merck and Sanofi. B.W.G. has direct ownership of stock from Merck & Co.

**Human and animal rights:** All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

**Informed consent:** Access to the RAMQ databases has been approved by the Commission d'accès à l'information of the Government of Quebec. The study protocol has been reviewed and approved by the Research and Ethics Committee of the Université de Montréal, and the need for individual informed consent was waived by the committee.

## REFERENCES

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl 1:S1-3. 10.1016/j.jcjd.2013.01.009
2. Wang TY, Eguale T, Tamblyn R. Guidelines adherence in the treatment of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a historical cohort comparing the use of metformin in Quebec pre and post-Canadian Diabetes Association guidelines. *BMC Health Serv Res* 2013;13:442. 10.1186/1472-6963-13-442
3. Bosi E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab* 2009;11 Suppl 2:3-8. 10.1111/j.1463-1326.2008.01031.x
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89. Epub 2008/09/12. doi NEJMoa0806470 [pii] 10.1056/NEJMoa0806470
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65. Epub 1998/09/22. doi S0140673698070378 [pii]
7. Gossec L, Tubach F, Dougados M, Ravaud P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am J Med Sci* 2007;334:248-54. 10.1097/MAJ.0b013e318068dde8
8. Simard P, Presse N, Roy L, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol* 2015;52:547-56. 10.1007/s00592-014-0692-x
9. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 2006;174:169-74. 10.1503/cmaj.050748
10. Fung CS, Wan EY, Wong CK, Jiao F, Chan AK. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:137. 10.1186/s12933-015-0304-2
11. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8. 10.1093/eurheartj/ehr077



12. Claesen M, Gillard P, De Smet F, Callens M, De Moor B, Mathieu C. Mortality in Individuals Treated With Glucose-Lowering Agents: A Large, Controlled Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:461-9. 10.1210/jc.2015-3184
13. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;46:145-54. 10.1007/s00592-008-0090-3
14. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1836-41. Epub 2006/09/27. doi 166/17/1836 [pii] 10.1001/archinte.166.17.1836 [doi]
15. Egede LE, Lynch CP, Gebregziabher M, et al. Differential impact of longitudinal medication non-adherence on mortality by race/ethnicity among veterans with diabetes. *J Gen Intern Med* 2013;28:208-15. 10.1007/s11606-012-2200-8
16. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1279-84. 10.2337/dc11-1277
17. Kuo Y, Raji M, Markides K, Ray L, Espino D, Goodwin J. Inconsistent use of diabetes medications, diabetes complications, and mortality in older mexican americans over a 7-year period: data from the Hispanic established population for the epidemiologic study of the elderly. *Diabetes Care* 2003;26:3054-60.
18. Hong JS, Kang HC. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and healthcare costs in adult ambulatory care patients with type 2 diabetes in South Korea. *Med Care* 2011;49:378-84. Epub 2011/03/04. doi 10.1097/MLR.0b013e31820292d1
19. Huber CA, Rapold R, Brungger B, Reich O, Rosemann T. One-year adherence to oral antihyperglycemic medication and risk prediction of patient outcomes for adults with diabetes mellitus: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3994. 10.1097/MD.0000000000003994
20. Zhu VJ, Tu W, Rosenman MB, Overhage JM. Nonadherence to Oral Antihyperglycemic Agents: Subsequent Hospitalization and Mortality among Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice. *Stud Health Technol Inform* 2015;216:60-3.
21. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
22. Implementation of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10). *Epidemiological bulletin* 1997;18:1-4.

23. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009. Epub 1995/08/01. doi 0895-4356(94)00234-H [pii]
24. Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994;47:731-7. Epub 1994/07/01. doi
25. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Medical Research Methodology* 2005;5:5. 10.1186/1471-2288-5-5
26. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97. Epub 2005/08/05. doi 353/5/487 [pii] 10.1056/NEJMra050100
27. Shrank WH, Patrick AR, Alan Brookhart M. Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *Journal of General Internal Medicine* 2011;26:546-50. 10.1007/s11606-010-1609-1
28. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
29. Moin T, Li J, Duru O, et al. Metformin prescription for insured adults with prediabetes from 2010 to 2012: A retrospective cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2015;162:542-8. 10.7326/M14-1773
30. Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, Treatment Discontinuation, and Costs in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Oral Antidiabetic Drugs. *Postgraduate Medicine* 2012;124:124-32. 10.3810/pgm.2012.01.2525
31. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, Griffin MR. Diabetes treatment intensification and associated changes in HbA1c and body mass index: a cohort study. *BMC Endocrine Disorders* 2016;16:32. 10.1186/s12902-016-0101-2

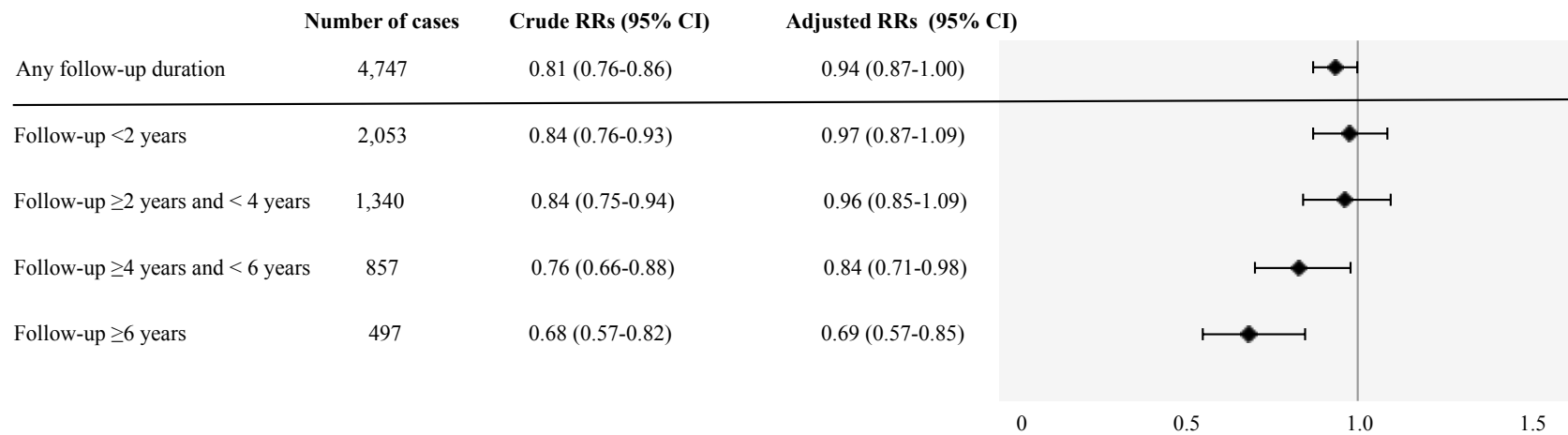
**Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of cases of all-cause deaths and their age- and sex-matched controls from a cohort of incident users of metformin**

	<b>Cases</b>	<b>Controls</b>
<b>Number of patients</b>	4,747	47,441
<b>Age (mean ± SD)</b>	72.3±8.7	72.3±8.7
<b>Men (%)</b>	55.4	55.4
<b>Welfare recipients (%)</b>	7.4	3.7
<b>Cardiovascular diseases and risk factors (%)</b>		
Ischemic heart disease	47.1	37.1
Cerebrovascular disease	15.7	10.9
Peripheral arterial disease	18.5	10.6
Heart failure	26.2	11.9
Dyslipidemia	26.3	26.5
Hypertension	64.4	64.6
<b>Microvascular complications (%)</b>	29.3	23.8
Chronic Kidney Disease	8.6	4.4
Retinopathy	14.3	13.2
Neuropathy	10.9	8.9
<b>Other health conditions (%)</b>		
Amputations	0.5	0.1
Depression/anxiety	25.5	20.6
Schizophrenia	5.4	2.7
Dementia/Alzheimer's disease	6.3	3.0
COPD/asthma	38.4	25.1
<b>Health utilization services (%)</b>		
Number of hospitalization days <sup>a</sup>		
1-6 days	12.9	11.4
7-29 days	16.0	8.7
≥30 days	8.0	2.6
Number of emergency room visits <sup>a</sup>		
1 visit	16.5	15.4
≥2 visits	30.2	18.3
≥7 medical visits <sup>a</sup>	46.2	42.2
≥1 yearly medical visit over the prior 4 years	76.0	77.3
<b>Metformin dose at initiation (%)</b>		
<500mg	37.0	42.5
>500mg & ≤1000mg	46.9	45.4
>1000mg	16.1	12.1
<b>Comedications at baseline (%)</b>		
Antiplatelet agents	51.6	48.9
Anticoagulants	15.4	8.4
Statins	46.0	50.9
Antihypertensive and cardiovascular drugs <sup>a</sup>	77.1	75.6
Monotherapy	34.3	32.7
ACEI/ARB monotherapy	15.8	16.0
Bitherapy	36.0	36.2
ACEI/ARB + thiazide diuretics	7.5	11.1
ACEI/ARB + β-blocker drugs	10.0	7.7
Tritherapy	29.8	31.1
Corticosteroid use	3.4	1.2
≥8 different pharmacologic agents <sup>a</sup>	52.8	40.3
HIV therapy	0.2	0.1

<b>Adherence to medications during follow-up</b>		
Antihypertensive and cardiovascular drugs		
Non user	22.9	24.4
MPR <80%	15.3	7.5
MPR ≥80%	61.8	68.1
Statins		
Non user	54.1	49.1
MPR <80%	12.9	7.9
MPR ≥80%	33.0	43.0
Metformin		
MPR <80%	37.6	32.7
MPR ≥80%	62.4	67.3
MPR (mean ± SD)	75.3±30.7	78.1±29.8

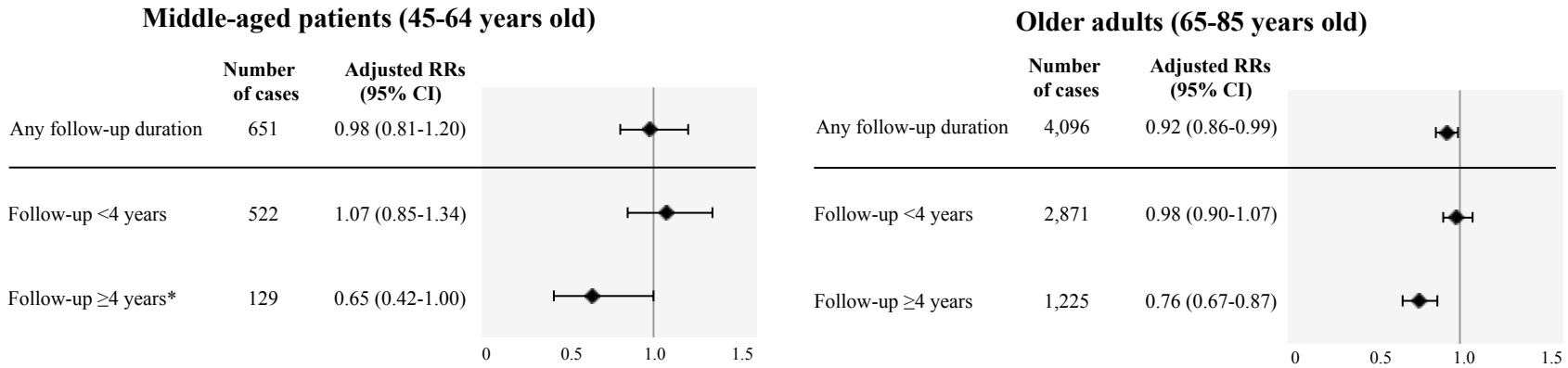
ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, Angiotensin receptor blocker; β-blocker, beta-adrenergic blocking agents; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; MPR, medication possession ratio.

<sup>a</sup>Assessed over the year prior to initiation of metformin therapy.



**Figure 1. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality risk of patients adherent to metformin therapy in comparison with nonadherence, stratified according to follow-up duration in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment.**

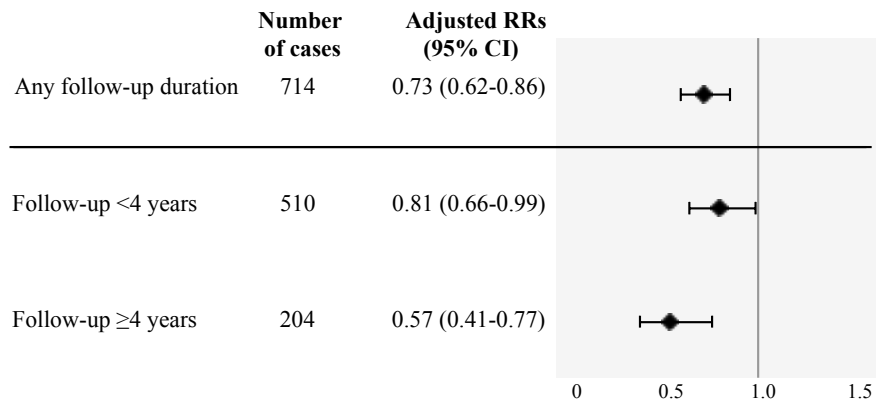
RRs are adjusted for welfare recipients, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, chronic kidney disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, dementia/Alzheimer's disease, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, number of hospitalization days, number of emergency room visits, ≥1 yearly medical visit during the 4 years prior metformin initiation, metformin dose at initiation, the use of antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroids and antiretrovirals, adherence to statins, and adherence to antihypertensive/cardiovascular drugs.



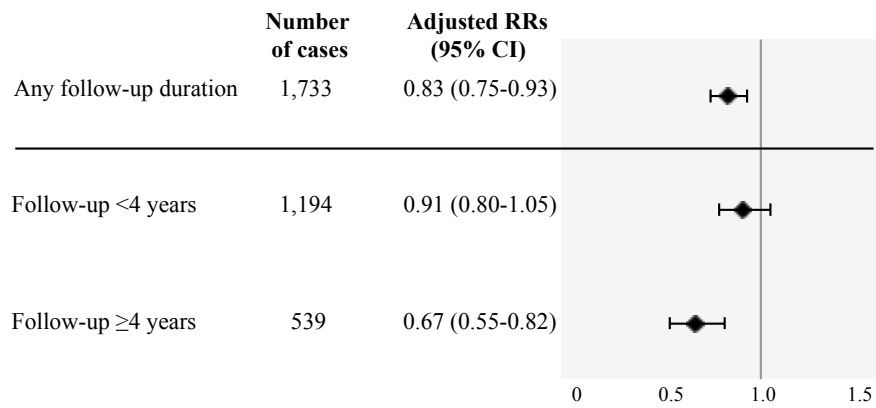
**Figure 2. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality risk of patients adherent to metformin therapy in comparison with nonadherence, stratified by age group and according to follow-up duration in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment.**

RRs are adjusted for welfare recipients, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, chronic kidney disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, dementia/Alzheimer's disease, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, number of hospitalization days, number of emergency room visits, ≥1 yearly medical visit during the 4 years prior metformin initiation, metformin dose at initiation, the use of antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroids and antiretrovirals, adherence to statins, and adherence to antihypertensive/cardiovascular drugs. For the subgroup of middle-aged patients followed-up for 4 years or more, covariates were entered stepwise and limited to a ratio of one covariate by 10 cases; therefore 13 covariates were used given there were only 129 cases for this specific subgroup.

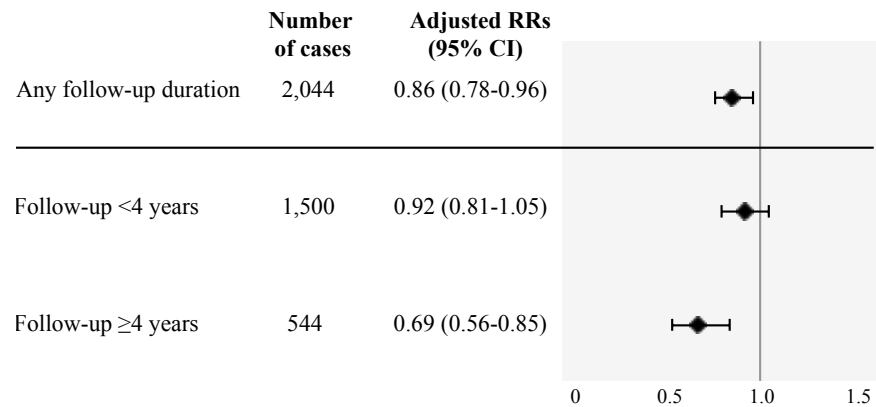
### No use of Antihypertensive / Cardiovascular drugs or Statins



### Use of Antihypertensive / Cardiovascular drug ONLY



### Use of Antihypertensive / Cardiovascular drugs and Statins



**Figure 3. Subgroup analyses according to either an antihypertensive/cardiovascular drug use or statin use, or both, or neither of them: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality risk of patients adherent to metformin therapy in comparison with nonadherence, stratified according to follow-up duration in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment.**

\* RRs are adjusted for welfare recipients, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, chronic kidney disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, dementia/Alzheimer's disease, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, number of hospitalization days, number of emergency room visits,  $\geq 1$  yearly medical visit during the 4 years prior metformin initiation, metformin dose at initiation, the use of antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroids and antiretrovirals, adherence to statins, and adherence to antihypertensive/cardiovascular drugs.

\*\*Results for use of Statins only is not reported given the small number of cases to perform analysis.



**Electronic Supplementary Material for:**

**Association between metformin adherence and all-cause mortality among new users of metformin: a nested case-control study**

Patrice Simard, BPharm, MSc, MBA<sup>1</sup>, Nancy Presse, RD, PhD<sup>2,3</sup>, Louise Roy, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>, Marc Dorais, MSc<sup>5</sup>, Brian White-Guay, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>1</sup>, Agnès Râkel, MD, MSc, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>, Sylvie Perreault, BPharm, PhD<sup>1</sup>

**Authors' affiliations:**

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>2</sup>Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>4</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc, Montreal, Canada;

<sup>5</sup>StatSciences Inc, Notre-Dame de l'Ile-Perrot, Canada;

**Corresponding author:**

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

## **TABLE OF CONTENT**

Supplementary Table 1. Diagnostic codes, procedures and drugs used to identify comorbidities and comedICATIONS (p. 3-4)

Supplementary Table 2. Demographic and clinical characteristics of incident users of metformin at cohort entry and according to the adherence status during follow-up (p.5-6)

Supplementary Table 3. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for covariates of the model measuring the association between adherence to metformin and all-cause mortality over time in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment (n = 4,747 cases and 47,441 controls) (p.7-8)

Supplementary Figure 1. Study flowchart of sample selection of incident users of metformin covered by the public drug insurance plan from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) of the Province of Quebec, Canada. (p.9)

Supplementary Figure 2. Adjusted Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation stratified by follow up duration, in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment, without censoring for switch or add-on therapy (p.10)

Supplementary Figure 3. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation stratified by follow up duration in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment (considering cases cannot become controls) (p.11)

Supplementary Figure 4. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation, in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment, according to MPR thresholds of 60, 70, 80 and 90%. (p.12)

**Supplementary Table 1. Diagnostic codes, procedures and drugs used to identify comorbidities and comedications.**

	Diagnostic codes		Procedures	Drugs
	During the 4 years prior cohort entry		During the 4 years prior cohort entry	During the 2 years prior cohort entry
	ICD-9	ICD-10		
<b>Comorbidities</b>				
Ischemic heart disease	410–414	I20–I25	cardiac catheterism, angioplasty ± stent, coronary artery bypass grafting bypass procedure	isosorbide dinitrate, isosorbide-5 mononitrate, glyceryl trinitrate, dipyridamole
Cerebrovascular disease	430–438	I60–I69	cerebral angiography, cerebral angioplasty, endarterectomy	nimodipine, ASA/dipyridamole
Peripheral arterial disease	440–444 446	I170–I74 M30, M31	noncoronary angioplasty general procedures veins and arteries	pentoxifylline
Heart failure	428	I150	-	furosemide + one of the following: digoxin, eplerenone, carvedilol, isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate, glyceryl trinitrate, hydralazine
Dyslipidemia	272	E78	-	-
Hypertension	401	I-10	-	-
Chronic kidney disease	249.4, 250.4 581–583, 403, 404	585–589, I12, I13, N02.2, N03–N05, N08, N11, N15.9, N17.1, N17.2, N18, N19, N25, N26.9, N27	-	-
Retinopathy	250.5, 361–362, 369	E11.3, E14.3, H33, H35–H36, H54	photocoagulation or vitrectomy	ranibizumab pegaptanib
Neuropathy	250.6, 250.7, 353.5, 337.1, 355, 357.2, 785.4, 713.5, 730, 731.8	E11.4-E11.6, E14.4–E14.6, G73.0, G99.0, G59.0, G63.2, R02, I79.2, M14.6, M86	electromyography	pregabalin gabapentine
Amputations	-	-	amputation	-
Depression/Anxiety	296, 298.0, 300.4, 311 300.0, 300.2, 300.3, 308.3, 309.2	F31-F34, F38 F40- F42, F43.2	-	-
Schizophrenia	295, 298.9	F20, F25, F29	-	-
Dementia/Alzheimer's disease	290, 294.1, 331	F00-F03, G30, G31.1	-	donepezil, galantamine, memantine, rivastigmine

Chronic Obstructive Pulmonary Disease / asthma	490, 491.0, 491.1, 491.2, 491.8, 492.0, 493.1, 493.2, 494, 496	491.0, 491.8, 492.8, 493.0, 493.9,	491.1, J40, J41, J42, J43, J44, - 491.9, J45	≥ 2 claims during the year prior cohort entry of: salbutamol, theophylline, ipratropium (oral inhaler or nebulizer), fenoterol, salmeterol, terbutaline, zafirlukast, fluticasone (oral inhaler or inhalation powder), montelukast, formoterol, budesonide (inhalation powder), aminophylline, oxtriphylline, orciprenaline, nedocromil, tiotropium, pirbuterol, flunisolide, cromoglycate (nebulizer), ketotifen (oral solution)
<b>Comedications</b>				
Antiplatelet agents	-	-	-	AAS ≥ 80mg daily, clopidogrel, dipyridamole, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine
Anticoagulants	-	-	-	acenocoumarol, dabigatran, low molecular weight heparin, heparin, nicoumalone, rivaroxaban, warfarin, ximelagatran
Oral corticosteroid use	-	-	-	Daily use of ≥ 7.5mg of prednisone (or oral equivalent of cortisone, dexamethasone, hydrocortisone, or prednisolone) for ≥ 3 months
Antiretrovirals	-	-	-	abacavir, amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, didanosine, efavirenz, emtricitabine, enfuvirtide, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lamivudine, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir, stavudine, tenofovir, tipranavir, zidovudine, or any combination of these agents
Statins	-	-	-	<i>HMG-CoA reductase inhibitors: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin</i>
Antihypertensive and cardiovascular drugs	-	-	-	thiazide diuretics, adrenergic blockers, beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitor, central alpha2-agonist, or any combinations of these agents

**Supplementary Table 2. Demographic and clinical characteristics of incident users of metformin at cohort entry and according to the adherence status during follow-up (n=82,720)**

	All cohort	MPR<80%	MPR≥80%
<b>Number of patients</b>	82,720	33,404	49,316
<b>Age (mean ± SD)</b>	65.9±10.1	65.3±10.4	66.3±9.9
<b>Men (%)</b>	47.9	49.1	47.1
<b>Welfare recipients (%)</b>	9.4	7.2	10.8
<b>Cardiovascular diseases and risk factors (%)</b>	38.3	35.1	40.4
Ischemic heart disease	30.9	28.0	32.8
Cerebrovascular disease	8.4	7.4	9.0
Peripheral arterial disease	8.7	8.1	9.0
Heart failure	9.7	8.3	10.7
Dyslipidemia	26.7	25.0	27.7
Hypertension	58.8	56.3	60.5
<b>Microvascular complications (%)</b>			
Chronic Kidney Disease	4.0	3.8	4.2
Retinopathy	1.9	1.8	2.0
Neuropathy	10.6	10.9	10.4
<b>Other health conditions (%)</b>			
Amputations	0.2	0.2	0.2
Depression / anxiety	24.4	23.9	24.7
Schizophrenia	4.3	3.2	5.0
Dementia / Alzheimer's disease	2.7	2.1	3.1
Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ asthma	25.2	24.2	25.8
<b>Health utilization services (%)</b>			
Number of hospital days <sup>a</sup>			
1–6 days	10.8	10.6	10.9
7–29 days	7.9	7.1	8.5
≥ 30 days	2.8	2.3	3.1
Number of emergency room visits <sup>a</sup>			
1 visit	16.1	15.5	16.4
≥ 2 visits	19.3	19.6	19.1
≥ 7 Physician visits <sup>a</sup> (%)	35.7	33.2	37.4
≥1 yearly medical visit over the prior 4 years	69.8	66.8	71.9
<b>Exposition to medications: Initial Metformin dose (%)</b>			
≤ 500mg	35.3	34.0	36.1
> 500mg & ≤ 1000mg	46.6	47.0	46.3
> 1000mg	18.1	19.0	17.5
<b>Comedications at Metformin initiation (%)</b>			
Antiplatelet agents	49.1	46.6	50.8
Anticoagulants	7.0	6.0	7.6
Oral corticosteroid use	1.3	1.3	1.2
Antiretrovirals	0.2	0.2	0.1
Statins	53.1	49.5	55.6
Antihypertensive and cardiovascular drugs	70.1	65.2	73.3

Monotherapy	33.7	35.2	32.8
ACEI/ARB monotherapy	18.1	19.3	17.4
Bitherapy	35.7	35.6	35.8
ACEI/ARB + thiazide diuretics	12.6	13.7	12.0
ACEI/ARB + $\beta$ -blocker drugs	8.3	7.8	8.6
Tritherapy	30.6	29.2	31.5
$\geq 8$ different pharmacologic agents <sup>a</sup>	39.9	36.0	42.5

ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, Angiotensin receptor blocker;  $\beta$ -blocker, beta-adrenergic blocking agents; CKD, chronic kidney disease.

<sup>a</sup> during the year prior initiation of metformin therapy

**Supplementary Table 3. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for covariates of the model measuring the association between adherence to metformin and all-cause mortality over time, in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment (n = 4,747 cases and 47,441 controls)**

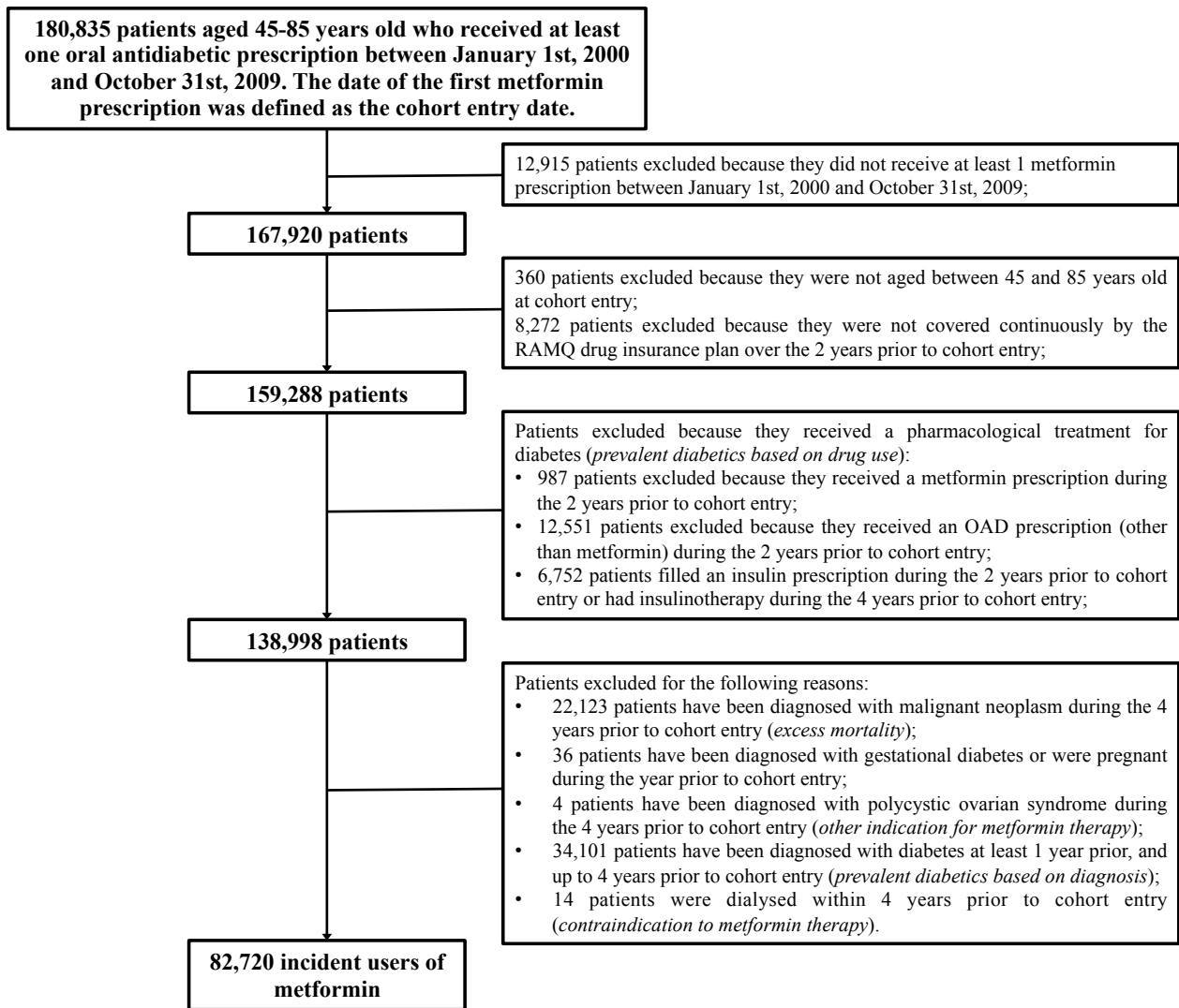
	CRUDE		ADJUSTED	
	RR	(95% CI)	RR	(95% CI)
<b>Welfare recipients</b>	2.55	(2.22-2.94)	2.14	(1.84-2.48)
<b>Cardiovascular diseases and risk factors</b>				
Ischemic heart disease	1.53	(1.44-1.63)	1.17	(1.08-1.26)
Cerebrovascular disease	1.53	(1.41-1.67)	1.05	(0.96-1.16)
Peripheral arterial disease	1.94	(1.79-2.10)	1.41	(1.29-1.55)
Heart failure	2.72	(2.53-2.93)	1.83	(1.68-2.00)
<b>Microvascular complications</b>				
Chronic Kidney Disease	2.06	(1.85-2.31)	1.26	(1.12-1.42)
Retinopathy	1.11	(1.01-1.21)	1.02	(0.92-1.11)
Neuropathy	1.26	(1.15-1.39)	0.96	(0.87-1.07)
<b>Other health conditions</b>				
Amputations	4.31	(2.70-6.89)	1.96	(1.17-3.29)
Depression and/or anxiety	1.33	(1.24-1.42)	1.05	(0.98-1.14)
Schizophrenia	2.09	(1.82-2.40)	1.35	(1.16-1.58)
Dementia/Alzheimer's disease	2.24	(1.97-2.56)	1.55	(1.34-1.79)
COPD/asthma	1.87	(1.76-1.99)	1.44	(1.34-1.54)
<b>Health utilization services</b>				
Number of hospitalization days <sup>a</sup>				
1–6 days	1.40	(1.28-1.53)	1.07	(0.96-1.18)
7–29 days	2.30	(2.11-2.50)	1.28	(1.15-1.43)
≥30 days	3.83	(3.39-4.33)	1.73	(1.49-2.01)
Number of emergency room visits <sup>a</sup>				
1 visit	1.34	(1.23-1.45)	0.98	(0.89-1.07)
≥2 visits	2.06	(1.92-2.20)	1.06	(0.97-1.16)
≥1 yearly medical visit over the prior 4 years	0.93	(0.86-1.00)	0.81	(0.75-0.87)
<b>Metformin dose at initiation</b>				
≤500mg	1.00	(reference)	1.00	(reference)
>500mg & ≤1000mg	1.19	(1.12-1.27)	1.12	(1.04-1.19)
>1000mg	1.54	(1.41-1.69)	1.23	(1.12-1.35)
<b>Comedications at metformin initiation</b>				
Antiplatelet agents	1.12	(1.05-1.19)	1.07	(1.00-1.15)
Anticoagulants	2.01	(1.84-2.19)	1.29	(1.17-1.43)
Oral corticosteroid use	2.95	(2.46-3.52)	1.81	(1.49-2.19)
Antiretrovirals	2.73	(1.31-5.70)	1.86	(0.84-4.14)
<b>Adherence to medications during follow up</b>				
Statin adherence				
Non user	1.13	(1.04-1.22)	1.15	(1.06-1.25)
MPR <80%	1.00	(reference)	1.00	(reference)

MPR $\geq$ 80%	0.69	(0.64-0.74)	0.70	(0.64-0.76)
Antihypertensive and cardiovascular drug adherence				
Non user	0.70	(0.63-0.77)	0.77	(0.69-0.86)
MPR <80%	1.00	(reference)	1.00	(reference)
MPR $\geq$ 80%	0.64	(0.59-0.69)	0.68	(0.63-0.74)

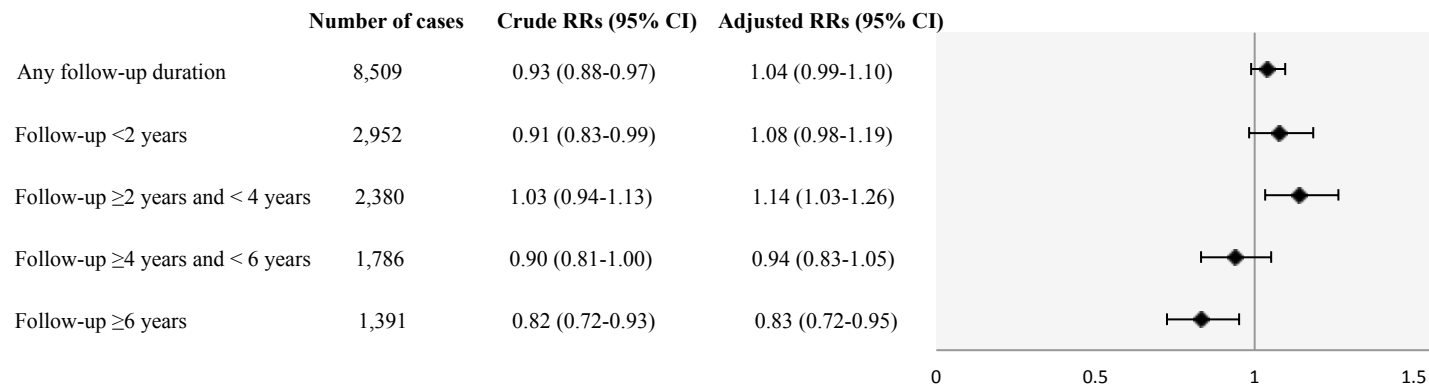
COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; MPR, medication possession ratio.

<sup>a</sup>Assessed during the year prior to initiation of metformin therapy.



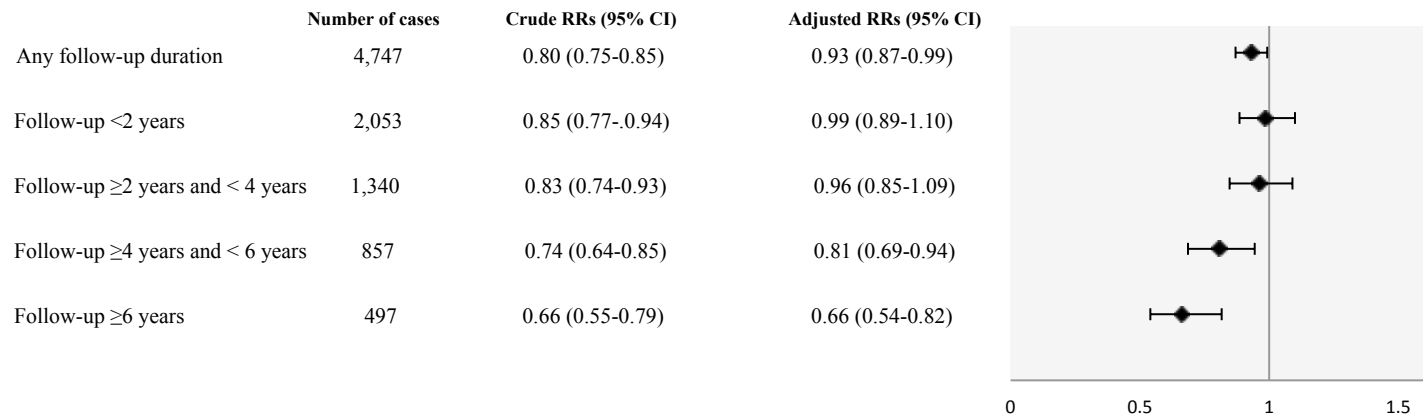


**Supplementary Figure 1. Study flowchart of sample selection of incident users of metformin covered by the public drug insurance plan from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) of the Province of Quebec, Canada.**



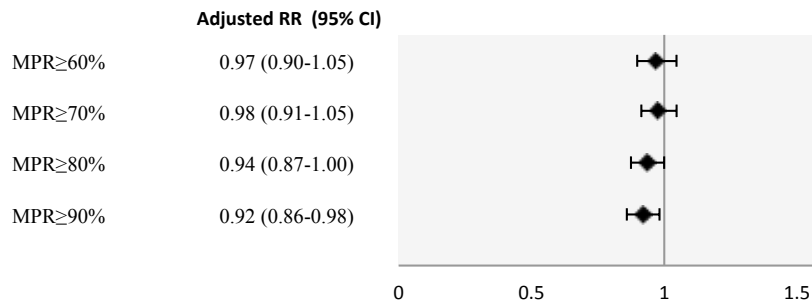
**Supplementary Figure 2. Adjusted Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation stratified by follow up duration, in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment, without censoring for switch or add-on therapy (n=8,509 cases and 85,050 controls).**

RRs are adjusted for welfare recipients, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, chronic kidney disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, dementia/Alzheimer's disease, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, number of hospitalization days, number of emergency room visits, ≥1 yearly medical visit during the 4 years prior metformin initiation, metformin dose at initiation, the use of antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroids and antiretrovirals, adherence to statins, and adherence to antihypertensive/cardiovascular drugs.



**Supplementary Figure 3. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation stratified by follow up duration in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment (considering cases cannot become controls).**

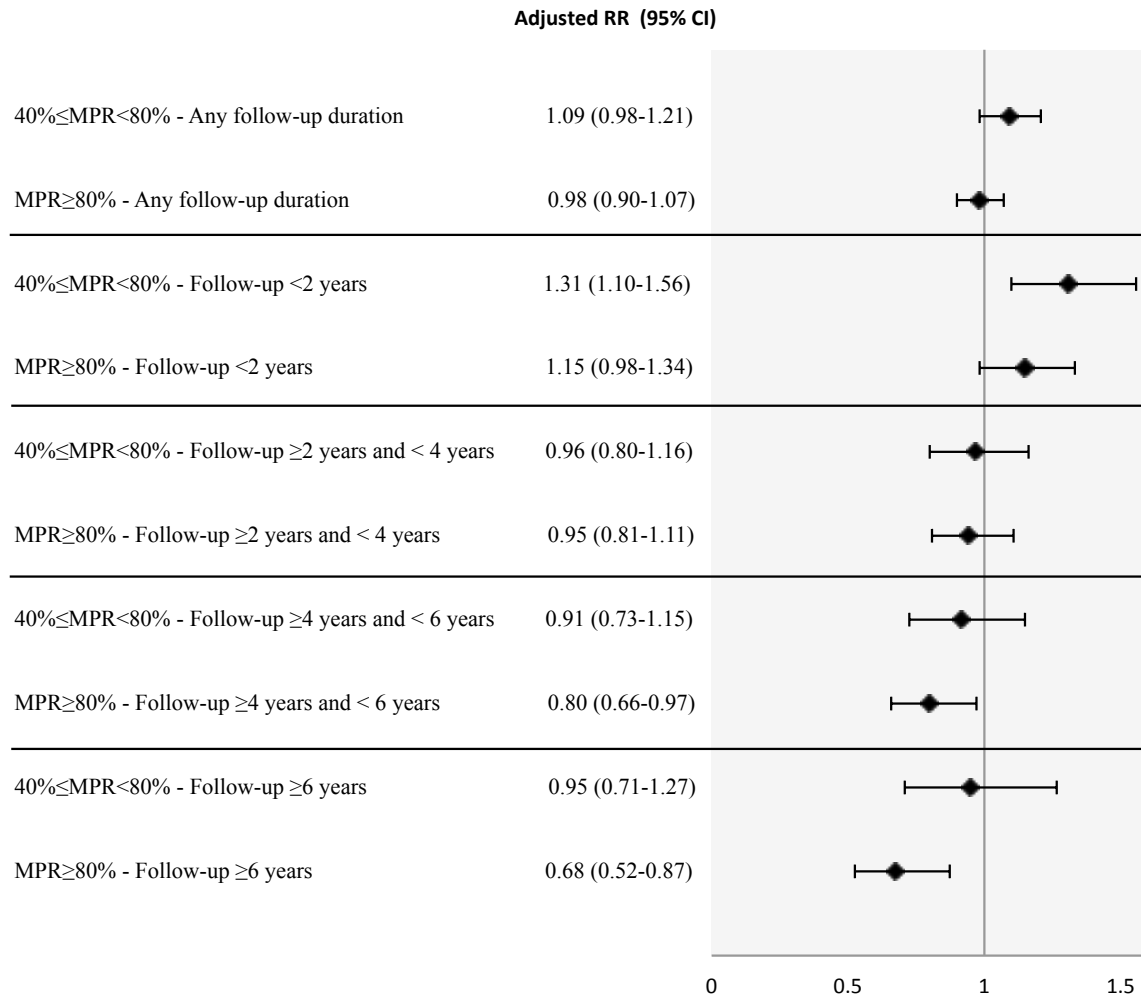
Adjusted for welfare recipients, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, Chronic Kidney Disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, dementia / Alzheimer's disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease / asthma, categorized number of hospital days, categorized number of emergency room visits, ≥ 1 yearly physician visit during the 4 years prior, categorized initial metformin dose, antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroid use, antiretrovirals, adherence to statins, adherence to antihypertensive and cardiovascular drugs.



**Supplementary Figure 4. Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality over time following treatment initiation, in incident metformin users who remained exclusively on metformin as antidiabetic treatment, according to MPR thresholds of 60, 70, 80 and 90%.**

RRs are adjusted for welfare recipients, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, chronic kidney disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, dementia/Alzheimer's disease, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, number of hospitalization days, number of emergency room visits,  $\geq 1$  yearly medical visit during the 4 years prior metformin initiation, metformin dose at initiation, the use of antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroids and antiretrovirals, adherence to statins, and adherence to antihypertensive/cardiovascular drugs.

**Figure exclue de l'article ou matériel supplémentaire de l'objectif 2**



**Additional figure 1: Rate Ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for mortality risk of patients adherent to metformin therapy in comparison with nonadherence, stratified in 3 different intensity levels of adherence (low (MPR<40%), medium (40%≥MPR<80%), high (MPR≥80%)) and according to follow-up duration in incident metformin users.**

RRs are adjusted for welfare recipients, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, heart failure, chronic kidney disease, retinopathy, neuropathy, amputations, depression and/or anxiety, schizophrenia, dementia/Alzheimer's disease, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, number of hospitalization days, number of emergency room visits, ≥1 yearly medical visit during the 4 years prior metformin initiation, metformin dose at initiation, the use of antiplatelet agents, anticoagulants, oral corticosteroids and antiretrovirals, adherence to statins, and adherence to antihypertensive/cardiovascular drugs. For the subgroup of middle-aged patients followed-up for 4 years or more, only the 13 most significant variables were used given there were only 129 cases for this specific subgroup.

## **Healthcare utilization and costs following initiation of metformin therapy: a descriptive cohort study**

Patrice Simard, BPharm, MSc, MBA<sup>1</sup>, Nancy Presse, RD, PhD<sup>2,3</sup>, Louise Roy, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>, Marc Dorais, MSc<sup>5</sup>, Brian White-Guay, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>1</sup>, Agnès Râkel, MD, MSc, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>, Sylvie Perreault, BPharm, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>2</sup>Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>4</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc, Montreal, Canada;

<sup>5</sup>StatSciences Inc., Notre-Dame de l'Ile-Perrot, Canada;

### **Corresponding author:**

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

ORCID: 0000-0002-0066-0127

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Sanofi Canada Endowment Research Chair in Optimal Drug Use

Keywords: metformin, oral antidiabetics, new user, healthcare utilization, healthcare costs, adherence, medication usage

Word count: 2,111 (excluding statements of conflict of interest and of human and animal rights)

Number of tables and figures: 2 + 4 Supplementary

## **ABSTRACT**

**Objective** To describe healthcare utilization and direct costs over the 3 years following initiation of metformin therapy, and explore whether they differ according to the level of adherence to metformin therapy.

**Methods** A cohort of 82,720 patients, aged 45–85 years, who initiated metformin therapy in 2000-2009, was extracted from the Quebec healthcare insurance databases. Outcomes were healthcare utilization and direct costs assessed over 3 years and reported as average annual per-patient values for all-cause hospitalizations, emergency department (ED) visits, and outpatient visits. Costs also included those related to medications reimbursed by the public drug insurance plan. Adherence to metformin therapy was assessed using the ‘medication possession ratio’ (MPR) over the follow-up duration. Patients with MPR  $\geq 80\%$  were deemed ‘adherent.’ Unadjusted bootstrap analyses were used to compare outcomes between patients deemed adherent and nonadherent.

**Results** Over the 3 years following initiation of metformin, patients had on a yearly average,  $4.43 \pm 5.58$  outpatient visits to general practitioners and  $4.91 \pm 5.82$  to specialist physicians, in addition to  $1.50 \pm 2.99$  ED visits and  $0.27 \pm 0.50$  hospitalizations. Total direct costs per patient were on average  $\$5,653 \pm 8,453$ /year, half attributable to medication costs. Compared with non-adherent patients, adherent patients were greater users of outpatient services while they had significantly less hospitalizations, which translated into 12% lower direct healthcare costs.

**Conclusions** Healthcare utilization and direct costs over the first years following initiation of metformin were sizeable and highly variable. The level of adherence to metformin therapy may be one modifiable factor to be targeted to decrease the burden of diabetes.

## INTRODUCTION

Diabetes is a chronic condition significantly burdening public healthcare systems. The Public Health Agency of Canada reports that diabetic patients have twice the number of physician visits and thrice the number of hospitalizations as nondiabetic patients [1]. Moreover, direct medical costs associated with diabetes in Canada are estimated at 3 billion dollars yearly [2-4]. However, while the global burden of type 2 diabetes is well-documented in Canada, we have limited data on healthcare utilization and costs over the years following diagnosis and initiation of antidiabetic therapy. One recent cohort study in Ontario reported cumulative healthcare costs of \$19,445 in women and \$17,416 in men over the 3 years following diagnosis of diabetes, virtually all (>95%) attributable to type 2 diabetes [5]. To our knowledge, such data are nonexistent in Quebec where the public drug insurance plan covers a larger part of the population than in Ontario, as it is mandatory to all individuals who do not benefit from a private drug insurance plan.

Healthcare costs are typically highly variable from one diabetic patient to another. For instance, in Ontario, women, older patients and patients who died during follow-up had substantially higher healthcare costs [5]. The level of adherence to the antidiabetic therapy could also be an important factor of variation. Indeed, we have shown that the level of adherence to oral antidiabetics varied greatly between patients in Quebec [6] and was associated with better long-term survival in incident metformin users [7]. However, the effect of this modifiable factor on healthcare costs has not been assessed in Canada. Reports from other countries though showed that healthcare costs were 2-41% (US\$110-4,585) lower in patients who were adherent to their antidiabetic therapy compared with non-adherent patients [8-13]. This variability in effect size can be due to differences between study samples as well as between reference years used across these studies. Moreover, given the considerable differences between national healthcare systems, it is unclear whether these findings could be generalized to Canada.

In the present study, data from a large cohort of incident metformin users in Quebec were analyzed with the primary objective to describe total healthcare utilization and costs over the 3 years following the initiation of metformin. The study focused on patients who remained treated exclusively by metformin since the median duration of metformin treatment has been estimated at 7.1 years before addition of a second agent [14]. We also used these data to explore whether total healthcare utilization and costs differ between patients who were adherent to their metformin therapy and those who were not.



## METHODS

The present study is based on medico-administrative data from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO), which manage public health services in the Province of Quebec, Canada. Data sources and the study cohort have been previously described in details elsewhere [7]. Briefly, a population-based cohort of 82,720 patients, aged 45–85 years, who initiated metformin therapy between January 1<sup>st</sup>, 2000 and October 31<sup>st</sup>, 2009 was built based on drug claims of individuals who benefit from the Quebec public drug insurance plan. The date of the first metformin claim was defined as the cohort entry date. For the present study, patients were followed for up to 3 years, with censoring if one of the following occurred within 3 years of initiation of metformin therapy: death, disenrollment from the public drug insurance plan, institutionalization into a long-term care facility, add-on to or switch from the metformin therapy, or end of the study (March 31<sup>st</sup>, 2010).

Outcomes were healthcare utilization and costs calculated over the 3-year follow-up and reported as average annual per-patient value and cumulative per-patient value over 3 years. Healthcare utilization included the number of all-cause hospitalizations, emergency department (ED) visits and outpatient visits, which are all documented in the RAMQ and MED-ECHO databases. All-cause healthcare costs were estimated from the Quebec public payer's perspective, therefore only direct costs to the public healthcare system are considered. Direct costs related to hospitalizations, ED visits, outpatient physician fees, and medications were calculated. To estimate hospitalization costs, we applied hospitalization overheads and consumable costs per unit (nursing care, laboratory tests, laundry, maintenance) from the 2015 Canadian Institute for Health Information for the jurisdiction of Quebec (\$785/hospitalization day). These costs were added to physician fees (general practitioners and specialist physicians) claimed during the hospital stay. Estimation of ED costs was based on the 2011 unit costs (\$271/visit) used in a previously published study in Quebec to account for ED overheads and consumable costs [15]. These costs were added to general practitioner and specialist physician fees related to the ED visits. Medication costs included the reimbursement of all prescribed drugs covered by the public drug insurance plan (including metformin) as well as the pharmacist fees. All costs are reported in 2016 Canadian dollars, as determined in accordance with the Statistics Canada's consumer price index for healthcare.

Socio-demographic and clinical characteristics of individuals at cohort entry have been determined including age, sex, socioeconomic status, comorbidities, comedications, and healthcare utilization over the 12 months prior cohort entry, as detailed elsewhere [7]. To explore the healthcare utilization and costs among adherent and nonadherent incident metformin users, adherence was assessed

using the ‘medication possession ratio’ (MPR), which was defined as the sum of days’ supply of metformin divided by the duration of follow-up, and expressed as percentage [16]. The MPR was based exclusively on metformin claims; patients with an  $MPR \geq 80\%$  were deemed ‘adherent.’

Characteristics of patients were summarized and compared between adherent and non-adherent patients with t-tests and chi-square tests, as appropriate. To handle incomplete data in healthcare utilization and costs among patients with follow-up <3 years, we used a multiple imputation approach averaging over 100 imputed datasets [17]. Such an approach allows us to reduce potential bias and loss of sample size associated with incomplete data [17, 18]. To explore whether healthcare utilization and costs differ between patients who were adherent and nonadherent to their metformin therapy, nonadjusted bootstrap analyses were used due to the nonnormality of cost data. All analyses were performed using SAS version 9.4.

## RESULTS

Baseline characteristics of the 82,720 incident users of metformin are detailed in Supplementary Table 1. The mean age ( $\pm$ SD) at cohort entry was  $66 \pm 10$  years and 48% were men. Overall, 38% had  $\geq 1$  cardiovascular diseases, 59% had hypertension and 26% had dyslipidemia. A large proportion (40%) used  $\geq 8$  pharmacologic agents. Over the 12 months prior cohort entry, 21.4% had been hospitalized and 35.4% were seen at an ED. In total, 56.7% of patients were deemed adherent to their metformin therapy over the 3-year follow-up. Patients deemed adherent to metformin had higher comorbidity rates, used more prescribed drugs and had more outpatient visits at cohort entry than those deemed non-adherent. Conversely, adherent patients were proportionally less likely to have been admitted to an ED or hospitalized prior to cohort entry. Overall, 29.7% of patients were followed throughout the 3 years after the initiation of metformin therapy. Censoring was mostly attributable to changes in antidiabetic therapy (Supplementary Table 2).

Average annual healthcare utilization rates per patient related to all-cause hospitalizations, ED visits, and outpatient visits are detailed in Table 1. As outpatients, new metformin users were seen on average 9 times/year, either by a general practitioner or a specialist physician. The number of visits decreased slightly from year 1 ( $5.17 \pm 6.47$ ) to year 3 ( $3.95 \pm 5.58$ ) for general practitioner, while those to specialist physicians remained virtually the same throughout the 3 years (data not shown). Specialist physicians most frequently seen were ophthalmologists, radiologists and cardiologists. In addition to these outpatient visits, new metformin users were admitted on average 1.5 times/year to an ED. Hospitalizations were less frequent (0.27 hospitalization per year) and lasted on average 10 days. When these data are

stratified according to the level of adherence to metformin therapy during follow-up, several differences are observed. Adherent patients were seen more often as outpatients by a general practitioner than were non-adherent patients. Conversely, they had significantly fewer ED visits as well as fewer and shorter hospitalizations than non-adherent patients. Cumulative healthcare utilization over the 3-year follow-up is presented in Supplementary Table 3.

Average annual healthcare costs per patient related to all-cause hospitalizations, ED visits, outpatient visits and medications are detailed in Table 2. Total direct costs per patient were about \$5,700±8,500/year during the first 3 years following initiation of metformin therapy, though highly variable from one patient to another. Half of these costs were attributable to prescribed drugs reimbursed by the public health insurance plan, while a little more than a quarter was attributable to total hospitalization costs. Total direct costs among adherent patients were on average 12% lower than among non-adherent. Remarkably, hospitalization costs (excluding physician fees) were 44% lower. Cumulative healthcare costs over the 3 years are presented in Supplementary Table 4.

## DISCUSSION

In this large cohort of incident metformin users in Quebec followed for up to 3 years, healthcare utilization and direct costs to the healthcare system were sizeable, highly variable, and mostly attributable to medications reimbursed by the public drug insurance plan and to hospitalizations. To our knowledge, this study is the first reporting such data among new metformin users in Quebec. Analyses also suggested that compared with non-adherent patients, those who were adherent to metformin therapy were greater users of outpatient services while they had significantly less hospitalizations, which translated into lower direct healthcare costs.

Interestingly, the healthcare costs in incident metformin users in Quebec were very similar to those reported recently in Ontario in newly diagnosed cases of diabetes, despite the differences between the two public drug insurance plans [5]. For instance, total costs for the first 3 years in the Ontario study were \$19,445 in women and \$17,416 in men while in Quebec, we estimated total direct costs at \$17,093 in our population-based sample. This comparison may however be limited by the differences between the two cohorts since the Ontario study included all newly diagnosed adult cases of diabetes, irrespective of their antidiabetic therapy while in ours, we included only new metformin users aged 45–85 years old. Our results are also consistent with other Canadian findings reporting that hospitalizations and medications were among the biggest cost drivers in diabetics [2, 3]. However, in our study, medications was the most important budget item, likely because incident users of metformin face significant drug burden to control

diabetes and other comorbidities, a burden increasing after diabetes diagnosis attributable to intensive cardiovascular disease risk factor management [19].

Exploratory analyses revealed lower rates of healthcare utilization and lower direct healthcare costs, particularly hospitalization costs, in patients who were adherent to their metformin therapy throughout follow-up. To our knowledge, this study is the first exploring such an association in Canada. Nonetheless, our results point in the same direction as previous studies conducted in other countries [8-12]. Our findings should be taken with caution though as the bootstrap analyses have not been adjusted for covariates. Notably, comparison of baseline characteristics revealed that adherent patients were already less likely to have hospital or ED admissions prior to initiation of metformin, although they showed higher rates of comorbid chronic conditions. Well-designed studies should be warranted to gain better insight on the role of adherence to antidiabetic therapy in healthcare utilization and costs in Canada.

Strengths of the present study include the use of a large population-based sample drawn from comprehensive medico-administrative databases. Also, measurement of drug adherence based on drug insurance claims prevents recall biases while providing detailed timing of drug use. Medico-administrative databases have limitations as well. Notably, these data cannot ascertain that metformin was taken as prescribed although this approach has been validated for use in pharmacoepidemiologic studies [20, 21]. Also, while most physicians in Quebec are paid on a fee-for-service basis, capitation payments may have occurred in our cohort. As capitation payments are not well-recorded in the Quebec medico-administrative databases, direct physician costs could have been underestimated. Furthermore, data are lacking regarding clinical data and medical reasons for non-adherence to treatment. Finally, individuals <65 years who benefited from a private drug insurance plan were not included in our sample, which can limit generalization.

## CONCLUSIONS

Healthcare utilization and direct costs over the first years following initiation of metformin were sizeable and highly variable among the beneficiaries of the public drug insurance plan in Quebec. Directs costs were mostly attributable to prescribed drugs reimbursed by the insurance plan and, in a lower extent, to hospitalizations. Exploratory analyses suggested that individuals who were adherent to their metformin had lower total healthcare costs. Such findings underline the need for future research aiming to identify modifiable factors that could be targeted to decrease the burden of diabetes in universal healthcare system such as in Canada.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

P.S., N.P. and S.P. developed the study protocol and research design. P.S., N.P. and S.P. contributed to data interpretation, and drafted the manuscript. M.D. provided statistical support. L.R., B.W.G. and A.R. contributed to the study design and critically reviewed the manuscript. S.P. is the guarantor of this work.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the RAMQ, the Ministère de la Santé et des Services Sociaux, and the Commission d'accès à l'information for their collaboration. **Funding was provided by** the Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM) from the Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQ-S). S.P. has a National Research Award from the FRQ-S and holds the Sanofi Canada Endowment Research Chair in Optimal Drug Use. N.P. had a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes for Health Research.

**Conflict of interest:** N.P., L.R., M.D., and S.P. have no conflict of interest. P.S. received honoraria and speaker fees from Bayer. A.R. received honoraria and speaker fees from Boeringher Ingelheim, Lilly, Merck and Sanofi. B.W.G. has direct ownership of stock from Merck & Co.

**Human and animal rights:** All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

**Informed consent:** Access to the RAMQ databases has been approved by the Commission d'accès à l'information of the Government of Quebec. The study protocol has been reviewed and approved by the Research and Ethics Committee of the Université de Montréal, and the need for individual informed consent was waived by the committee.

## REFERENCES

- [1] Public Health Agency of Canada. Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective. Ottawa; 2011.
- [2] Canadian Diabetes Association. Diabetes Charter for Canada, <https://www.diabetes.ca/getmedia/513a0f6c-b1c9-4e56-a77c-6a492bf7350f/diabetes-charter-background-english.pdf.aspx>; 2016 [accessed August 5th 2017].
- [3] Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Trends, 1975 to 2016. Ottawa, ON: CIHI 2016.
- [4] Johnson JA, Pohar SL, Majumdar SR. Health Care Use and Costs in the Decade After Identification of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(11):2403.
- [5] Rosella LC, Lebenbaum M, Fitzpatrick T, O'Reilly D, Wang J, Booth GL, et al. Impact of diabetes on healthcare costs in a population-based cohort: a cost analysis. *Diabetic Medicine* 2016;33(3):395-403.
- [6] Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Rakel A, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol* 2015;52(3):547-56.
- [7] Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, R  kel A, et al. Long-term adherence to metformin is associated with better survival: A nested case-control study in a cohort of new metformin users. Manuscript submitted for publication 2017.
- [8] Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, Lynch CP, Axon RN, Zhao Y, et al. Medication Nonadherence in Diabetes: Longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care* 2012;35(12):2533-9.
- [9] Encinosa WE, Bernard D, Dor A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. *Advances in health economics and health services research* 2010;22:151-73.
- [10] Hong JS, Kang HC. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and healthcare costs in adult ambulatory care patients with type 2 diabetes in South Korea. *Med Care* 2011;49(4):378-84.
- [11] Shenolikar RA, Balkrishnan R, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Comparison of medication adherence and associated health care costs after introduction of pioglitazone treatment in African Americans versus all other races in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective data analysis. *Clinical Therapeutics* 2006;28(8):1199-207.
- [12] Stuart BC, Dai M, Xu J, E. Loh F-H, S. Dougherty J. Does Good Medication Adherence Really Save Payers Money? *Medical Care* 2015;53(6):517-23.

- [13] Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clinical therapeutics* 2010;32(7):1308-19.
- [14] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352(9131):854-65.
- [15] Lalonde L, Choinière M, Martin É, Berbiche D, Perreault S, Lussier D. Costs of moderate to severe chronic pain in primary care patients – a study of the ACCORD Program. *Journal of Pain Research* 2014;7:389-403.
- [16] Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013;51(8 Suppl 3):S11-21.
- [17] Carpenter JR, Kenward MG. *Multiple Imputation of Quantitative Data. Multiple Imputation and its Application.* John Wiley & Sons, Ltd; 2013, p. 75-89.
- [18] Rombach I, Rivero-Arias O, Gray AM, Jenkinson C, Burke Ó. The current practice of handling and reporting missing outcome data in eight widely used PROMs in RCT publications: a review of the current literature. *Quality of Life Research* 2016;25(7):1613-23.
- [19] Schmittiel JA, Raebel MA, Dyer W, Xu S, Goodrich GK, Schroeder EB, et al. Prescription Medication Burden in Patients with Newly-Diagnosed Diabetes: A SURveillance, PREvention, and ManagEment of Diabetes Mellitus (SUPREME-DM) Study. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA* 2014;54(4):374-82.
- [20] Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):999-1009.
- [21] Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994;47(7):731-7.

**Table 1. Average annual healthcare utilization rates per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.**

	<b>All users</b> n=82,720	<b>MPR&lt;80%</b> n=35,857	<b>MPR≥80%</b> n=46,863	<b>P-value*</b>
	mean±SD			
<b>Hospital utilization</b>				
Patients with ≥ 1 all-cause hospitalizations, %	12.64±16.23	13.01±16.31	12.43±16.19	0.3144
Number of hospitalizations	0.27±0.50	0.31±0.57	0.25±0.45	<0.0001
Length of hospital stay per all-cause hospitalization, days	10.06±14.67	12.19±18.23	7.95±9.15	<0.0001
Number of hospital-based physician visits				
General practitioners	3.92±8.91	4.63±11.29	3.38±6.79	<0.0001
Specialist physicians	3.48±8.29	4.22±10.80	2.91±6.23	<0.0001
<b>Emergency department (ED) utilization</b>				
Patients with ≥1 ED visit, %	18.28±16.74	19.14±16.67	17.73±16.77	<0.0001
Number of ED visits	1.50±2.99	1.76±3.45	1.33±2.65	<0.0001
Number of ED-based physician visits				
General practitioners	1.17±2.33	1.34±2.65	1.05±2.09	<0.0001
Specialist physicians	0.33±1.00	0.40±1.20	0.28±0.86	<0.0001
<b>Outpatient resource utilization</b>				
Number of physician visits				
General practitioners	4.43±5.58	4.01±5.36	4.75±5.72	<0.0001
Specialist physicians	4.91±5.82	4.92±6.12	4.91±5.62	0.9700
MPR: Medication Possession Ratio; Patients with a MPR ≥80% were deemed 'adherent.'				
*Comparisons between groups were based on nonadjusted bootstrap analyses.				



**Table 2. Average annual healthcare costs (in 2016 Canadian dollars) per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.**

	All patients n=82,720	MPR<80% n=35,857	MPR≥80% n=46,863	P-value*
<b>Costs</b>	mean±SD			
<b>Hospitalizations</b>				
Overhead and consumable	1,533.65±5,368.79	2,217.55±7628.74	1,234.01±4041.84	<0.0001
Physician fees				
General practitioners	121.74±280.41	144.58±348.92	106.00±221.81	<0.0001
Specialist physicians	210.96±541.21	254.01±662.36	183.50±446.92	<0.0001
<b>Emergency department visits</b>				
Overhead and consumable	476.39±955.30	559.72±1104.31	419.41±843.08	<0.0001
Physician fees				
General practitioners	353.92±708.75	406.65±806.69	317.82±636.12	<0.0001
Specialist physicians	117.61±355.24	144.90±422.74	99.87±303.23	<0.0001
<b>Outpatient medical visits and medications</b>				
Physician fees				
General practitioners	161.44±196.93	146.21±190.67	173.13±201.13	<0.0001
Specialist physicians	275.42±328.97	280.83±357.14	272.18±309.97	0.0081
Medications <sup>§</sup>	3,010.38±2,596.09	2,845.40±2729.73	3,087.52±2409.28	<0.0001
Metformin	169.41±98.05	99.94±65.67	208.39±85.48	<0.0001
<b>Total</b>	5,652.53±8,452.96	6,115.74±10911.98	5,377.95±6253.63	<0.0001

MPR: Medication Possession Ratio; Patients with a MPR ≥80% were deemed 'adherent.'  
 \*Comparisons between groups were based on nonadjusted bootstrap analyses.  
 §All prescribed drugs reimbursed by the public drug insurance plan in Quebec, including metformin.

**Electronic Supplementary Material for:**

**Healthcare utilization and costs following initiation of metformin therapy: a descriptive cohort study**

Patrice Simard, BPharm, MSc, MBA<sup>1</sup>, Nancy Presse, RD, PhD<sup>2,3</sup>, Louise Roy, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>, Marc Dorais, MSc<sup>5</sup>, Brian White-Guay, MD, FRCP<sub>C</sub><sup>1</sup>, Agnès Râkel, MD, MSc, FRCP<sub>C</sub><sup>3,4</sup>, Sylvie Perreault, BPharm, PhD<sup>1</sup>

**Authors' affiliations:**

<sup>1</sup>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>2</sup>Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Canada;

<sup>4</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc, Montreal, Canada;

<sup>5</sup>StatSciences Inc, Notre-Dame de l'Ile-Perrot, Canada;

**Corresponding author:**

Sylvie Perreault, BPharm, PhD

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

## **TABLE OF CONTENTS**

Supplementary Table 1. Demographic and clinical characteristics of incident metformin users at cohort entry and according to the level of adherence to metformin therapy during follow-up (p. 3-4)

Supplementary Table 2: Censoring criteria among metformin incident users during follow-up and according to the level of adherence to metformin therapy (p.5)

Supplementary Table 3. Average cumulative healthcare utilization rates per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy. (p.6)

Supplementary Table 4. Average cumulative healthcare costs (in 2016 Canadian dollars) per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy. (p.7,8)

**Supplementary Table 1. Demographic and clinical characteristics of incident metformin users at cohort entry and according to the level of adherence to metformin therapy during follow-up.**

	<b>All patients</b>	<b>MPR &lt; 80%</b>	<b>MPR ≥ 80%</b>	<b>P-value*</b>
	n=82,720	n=35,857	n=46,863	
<b>Follow duration (mean [Interquartile])</b>	2.4 [0.8-4.4]	1.78 [0.6-3.9]	2.8 [1.1-4.8]	
<b>Age (mean ± SD)</b>	65.9±10.1	65.6±10.4	66.2±9.9	<0.0001
<b>Men (%)</b>	47.9	49.7	46.5	<0.0001
<b>Welfare recipients (%)</b>	9.4	7.8	10.5	<0.0001
<b>Cardiovascular diseases and risk factors (%)</b>	38.3	36.7	39.5	<0.0001
Ischemic heart disease	30.9	29.1	32.2	<0.0001
Cerebrovascular disease	8.4	8.3	8.5	0.2601
Peripheral arterial disease	8.7	8.6	8.7	0.3626
Heart failure	9.7	9.2	10.1	<0.0001
Dyslipidemia	26.6	25.5	27.5	<0.0001
Hypertension	58.8	56.8	60.3	<0.0001
<b>Microvascular complications (%)</b>				
Chronic Kidney Disease	4.0	4.2	3.9	0.0226
Retinopathy	1.9	1.9	1.9	0.8823
Neuropathy	10.6	11.1	10.2	<0.0001
<b>Other health conditions (%)</b>				
Amputations	0.2	0.2	0.2	0.0197
Depression / anxiety	24.4	24.1	24.6	0.1221
Schizophrenia	4.3	3.9	4.6	<0.0001
Dementia / Alzheimer's disease	2.7	2.5	2.8	0.0250
Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ asthma	25.2	24.7	25.5	0.0249
<b>Health utilization services (%)</b>				
Hospitalized (%)	21.4	23.5	20.0	<0.0001
Emergency department visit (%)	35.4	38.1	33.2	<0.0001
≥ 7 Physician visits <sup>a</sup> (%)	35.7	33.5	37.3	<0.0001

≥1 yearly medical visit over the prior 4 years	69.8	66.6	72.2	<0.0001
<b>Exposition to medications - comedications at baseline (%)</b>				
Antiplatelet agents	49.1	46.8	50.9	<0.0001
Anticoagulants	7.0	6.5	7.3	<0.0001
Oral corticosteroid use	1.3	1.4	1.1	0.0004
Antiretrovirals	0.2	0.2	0.1	0.0334
Statins	53.1	49.0	56.3	<0.0001
Antihypertensive and cardiovascular drugs	70.1	66.0	73.2	<0.0001
Monotherapy	33.7	35.6	32.4	<0.0001
ACEI/ARB monotherapy	18.1	19.4	17.2	<0.0001
Bitherapy	35.7	35.5	35.9	<0.0001
ACEI/ARB + thiazide diuretics	12.6	13.2	12.2	<0.0001
ACEI/ARB + β-blocker drugs	8.3	8.1	8.5	<0.0001
Tritherapy	30.6	29.0	31.7	<0.0001
≥ 8 different pharmacologic agents <sup>a</sup>	40.0	36.0	42.8	<0.0001
<b>Adherence to medications during follow-up (mean MPR ± SD)</b>				
Antihypertensive and cardiovascular drugs	64.0±43.2	51.5±44.0	73.6±40.0	<0.0001
Statins	50.1±43.9	37.7±41.2	59.7±43.6	<0.0001

ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, Angiotensin receptor blocker; β-blocker, beta-adrenergic blocking agents; CKD, chronic kidney disease; MPR, Medication Possession Ratio.

<sup>a</sup> during the year prior initiation of metformin therapy

**Supplementary Table 2. Censoring criteria among metformin incident users during follow-up and according to the level of adherence to metformin therapy**

	<b>All patients</b> n=82,720	<b>MPR&lt;80%</b> n=35,857	<b>MPR≥80%</b> n=46,863
Patients with a 3-year follow-up (%)	29.7	24.1	34.0
Patients without a 3-year follow-up (%)	70.3	75.9	66.0
End of insurance coverage (%)	4.0	4.1	3.9
Deceased (%)	5.4	5.3	5.5
Transferred in long-term care facilities (%)	1.5	2.0	1.1
Add-on/switch to other antidiabetic (%)	35.8	33.2	37.8
Insulin add-on (%)	0.6	0.5	0.7
End of the study period – March 31 <sup>st</sup> , 2010 (%)	23.0	30.9	16.9

MPR: Medication Possession Ratio; Patients with a MPR ≥80% were deemed 'adherent.'

**Supplementary Table 3. Average cumulative healthcare utilization rates per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.**

	<b>All patients</b> n=82,720	<b>MPR&lt;80%</b> n=35,857	<b>MPR≥80%</b> n=46,863	<b>P-value</b>
	mean±SD			
<b>Hospital utilization</b>				
Patients with ≥1 all-cause hospitalizations, %	37.92±48.69	39.02±48.93	37.30±48.56	0.3144
Number of hospitalizations				
mean ± SD	0.81±1.48	0.92±1.70	0.74±1.34	<0.0001
median [IQR]	0.36[0.00-1.34]	0.50[0.00-1.61]	0.26[0.00-1.16]	
Length of hospital stay per all-cause hospitalization, days				
mean ± SD	10.06±14.67	12.19±18.23	7.95±9.15	<0.0001
median [IQR]	8.46[1.56-18.06]	9.98[1.80-21.68]	7.03[2.08-13.30]	
Number of hospital-based physician visits				
General practitioners				
mean ± SD	11.68±26.73	13.89±33.87	10.14±20.38	<0.0001
median [IQR]	4.94[0.00-18.03]	5.74[0.00-21.80]	4.03[0.00-15.98]	
Specialist physicians				
mean ± SD	10.26±24.88	12.67±32.40	8.73±18.68	<0.0001
median [IQR]	5.02[0.00-16.01]	6.14[0.00-20.48]	4.54[0.00-13.61]	
<b>Emergency department (ED) utilization</b>				
Patients with ≥1 ED visit, %	54.84±50.22	57.42±50.00	53.18±50.30	<0.0001
Number of ED visits				
mean ± SD	4.50±8.98	5.27±10.35	3.99±7.95	<0.0001
median [IQR]	2.04[0.00-7.00]	2.99[0.00-8.23]	2.00[0.00-6.00]	
Number of ED-based physician visits				
General practitioners				
mean ± SD	3.49±6.98	4.01±7.95	3.14±6.26	<0.0001
median [IQR]	1.96[0.00-5.33]	2.00[0.00-6.23]	1.51[0.00-4.97]	
Specialist physicians				
mean ± SD	0.97±3.01	1.19±3.59	0.83±2.57	<0.0001

median [IQR]	0.00[0.00-1.69]	0.09[0.00-2.11]	0.00[0.00-1.28]	
<b>Outpatient resource utilization</b>				
Number of physician visits				
General practitioners				
mean ± SD	13.29±16.74	12.02±16.07	14.24±17.17	<0.0001
median [IQR]	10.00[2.00-20.50]	8.95[1.37-18.99]	11.00[2.30-21.79]	
Specialists				
mean ± SD	14.73±17.47	14.75±18.37	14.74±16.85	0.9700
median [IQR]	11.00[3.09-22.00]	11.00[3.00-22.52]	11.00[3.65-21.71]	

MPR: Medication Possession Ratio; Patients with a MPR ≥80% were deemed ‘adherent.’

\*Comparisons between groups were based on nonadjusted bootstrap analyses.



**Supplementary Table 4. Average cumulative healthcare costs (in 2016 Canadian dollars) per patient in a cohort of incident metformin users followed up to 3 years, and according to the level of adherence to metformin therapy.**

	<b>All patients</b>	<b>MPR&lt;80%</b>	<b>MPR≥80%</b>	<b>p-value</b>
	N=82,720	N=35,857	N=46,863	
<b>Costs</b>	mean±SD			
<b>Hospitalizations</b>				
Overhead and consumable				
mean ± SD	4,600.94 ± 16,106.37	6,652.65 ± 22,886.21	3,702.02 ± 12,125.51	<0.0001
median [IQR]	0.00 [0.00-1,604.13]	0.00 [0.00-3,168.16]	0.00 [0.00-1,604.13]	
Physician fees				
General practitioners				
mean ± SD	365.23 ± 841.22	433.74 ± 1,046.77	317.99 ± 665.44	<0.0001
median [IQR]	142.17 [0.00-569.63]	174.71 [0.00-677.43]	122.63 [0.00-504.74]	
Specialist physicians				
mean ± SD	632.87 ± 1,623.62	762.02 ± 1,987.08	550.49 ± 1,340.76	<0.0001
median [IQR]	215.91 [0.00-1,031.82]	286.97 [0.00-1,286.76]	183.23 [0.00-873.29]	
<b>Emergency department visits</b>				
Overhead and consumable				
mean ± SD	1,429.16 ± 2,865.91	1,679.16 ± 3,312.94	1,258.22 ± 2,529.25	<0.0001
median [IQR]	678.80 [0.00-2,208.62]	894.99 [0.00-2,644.43]	590.95 [0.00-1,920.21]	
Physician fees				
General practitioners				
mean ± SD	1,061.75 ± 2,126.25	1,219.94 ± 2,420.07	953.47 ± 1,908.37	<0.0001
median [IQR]	565.51 [0.00-1,636.95]	630.42 [0.00-1,910.47]	460.35 [0.00-1,463.78]	
Specialist physicians				
mean ± SD	352.85 ± 1,065.71	434.71 ± 1,268.23	299.60 ± 909.70	<0.0001
median [IQR]	0.00 [0.00-601.89]	39.91 [0.00-782.53]	0.00 [0.00-474.30]	
<b>Outpatient medical visits and medications</b>				
Physician fees				
General practitioners				
mean ± SD	484.33 ± 590.79	438.62 ± 572.00	519.39 ± 603.40	<0.0001
median [IQR]	377.46 [74.05-750.41]	330.47 [55.10-692.78]	416.21 [92.14-790.40]	

Specialist physicians				
mean ± SD	826.26 ± 986.91	842.48 ± 1,071.41	816.55 ± 929.92	0.0081
median [IQR]	617.61 [171.73-1,255.56]	625.66 [153.06-1,300.30]	612.76 [182.32-1,228.46]	
Medications <sup>§</sup>				
mean ± SD	9,031.15 ± 7,788.28	8,536.20 ± 8,189.20	9,262.57 ± 7227.83	<0.0001
median [IQR]	6,978.90 [4,106.47-11,549.00]	5,953.28 [2,970.19-11,584.65]	7,572.54 [4,958.13-11,527.91]	
Metformin				
mean ± SD	508.24 ± 294.15	299.81 ± 197.02	625.17 ± 256.44	<0.0001
median [IQR]	502.70 [365.37-659.47]	308.16 [135.98-432.37]	566.37 [479.71-732.29]	
<b>Total</b>				
mean ± SD	16,957.59 ± 25,358.89	18,347.23 ± 32,735.95	16,133.86 ± 18,760.89	<0.0001
median [IQR]	11,454.74[5,080.22-23,503.84]	10,929.15 [3,299.04-27,084.69]	11,799.63 [6,310.37-21,617.57]	

MPR: Medication Possession Ratio; Patients with a MPR ≥80% were deemed 'adherent.'

\*Comparisons between groups were based on nonadjusted bootstrap analyses.

<sup>§</sup>All prescribed drugs reimbursed by the public drug insurance plan in Quebec, including metformin.

## Chapitre 5: Discussion et perspectives

La présente thèse inclut trois études soulignant une adhésion et une persistance sous-optimales aux antidiabétiques en situation réelle parmi les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques. L'identification des caractéristiques démographiques et cliniques associées à cette adhésion permet de reconnaître certains patients plus susceptibles de dévier de leur traitement. Cette reconnaissance est d'une grande importance puisque notre étude est l'une des premières à rapporter qu'une adhésion à long terme à la metformine en situation réelle a été associée à un risque plus faible de mortalité chez les nouveaux utilisateurs de metformine. Ces bénéfices étaient particulièrement significatifs chez les patients ne recevant pas d'antihypertenseurs, de médicaments cardiovasculaires, ou de statines. Enfin, l'utilisation des soins de santé et les coûts associés sont élevés chez les nouveaux utilisateurs de metformine, et nos analyses exploratoires suggèrent une diminution de ceux-ci chez les patients adhérents à long terme.

### **Discussion spécifique à chaque objectif de recherche**

Les résultats du premier objectif de recherche indiquent que la non-adhésion et la non-persistance à des traitements par des antidiabétiques en situation réelle sont communs parmi 160 231 nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques. Seulement la moitié sont persistants et environ un tiers sont considérés comme non-adhérents au cours de la première année suivant l'initiation. Toutefois, la majorité des patients non-persistants réinitient une thérapie antidiabétique dans les 12 mois suivant la cessation, et cette proportion augmente selon la durée de persistance primaire. Ces résultats correspondent à ceux répertoriés dans la littérature, notamment 58-65 % des patients ayant un RPM  $\geq 80$  % et des taux de persistance estimés à 50-63 % une année après l'initiation<sup>157,181-185,187,188,338</sup>. Les écarts obtenus avec les autres études sont attribuables notamment à une différence dans les populations à l'étude, et les définitions des mesures d'adhésion et de persistance, tels que les écarts admissibles pour la persistance. Par ailleurs, ces résultats contribuent à l'amélioration des connaissances, compte tenu d'une variabilité substantielle dans les mesures d'adhésion et de persistance aux antidiabétiques des études précédentes. Aussi, notre étude est la première à évaluer concurremment ces trois caractéristiques, soit la persistance, l'adhésion et la réinitiation après la cessation chez les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques. Enfin, ces données viennent appuyer l'importance pour les cliniciens d'effectuer un suivi sur l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques dès les premiers mois suivants l'initiation, puisque c'est pendant cette période que la cessation est la plus grande.

Cette étude met également en évidence des prédicteurs susceptibles de faire varier l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques, tels que la classe d'antidiabétiques, le statut socioéconomique, les comorbidités et les médicaments concomitants. De ce fait, la probabilité de persistance et d'adhésion était

plus élevée pour les utilisateurs de TZDs et plus basse pour les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, ce qui est probablement associé à leur profil de tolérance. D'autre part, l'adhésion et la persistance étaient les plus élevées chez les patients atteints de schizophrénie, ce qui peut s'expliquer par le fait que ces patients réussissent à mieux composer avec leur maladie et leur thérapie. Les auteurs d'une méta-analyse ayant évalué l'adhésion aux antidiabétiques parmi les patients atteints de schizophrénie ont indiqué que les prédicteurs d'une meilleure adhésion incluent l'adhésion à d'autres thérapies chroniques et l'âge plus avancé<sup>363</sup>. Aussi, les services de soutien spécifiques aux patients schizophréniques et le support familial peuvent contribuer à leur adhésion. En outre, la dyslipidémie, l'hypertension et la prise d'anticoagulants étaient aussi associées à une meilleure adhésion et persistance aux antidiabétiques. Ces résultats correspondent à ceux d'une étude indiquant que les patients atteints de conditions concordantes avec le diabète, soit les maladies cardiovasculaires, l'arythmie, l'hypertension, la dyslipidémie ou l'utilisation d'antiplaquettaires, avaient des taux de persistance plus élevés, même si chaque condition n'était pas évaluée individuellement<sup>183</sup>. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les patients ayant des comorbidités concordantes sont peut-être plus au fait de leur condition diabétique et des complications potentielles, ce qui les encourage à demeurer adhérents/persistants à leur thérapie. Cependant, ces liens peuvent aussi être le reflet d'un meilleur suivi par les médecins lorsque les patients ont des facteurs de risque cardiovasculaire. Par ailleurs, nos analyses n'ont pas indiqué d'association significative entre les complications potentielles du diabète, soit d'ordre cardiovasculaire ou microvasculaire, et l'adhésion ou la persistance aux antidiabétiques. Nos recherches permettent ainsi d'obtenir une meilleure connaissance de l'influence des comorbidités spécifiques sur l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques, car peu d'études ont été menées sur ce sujet.

Le deuxième objectif de recherche révèle que l'adhésion à long terme ( $\geq 4$  ans) à la metformine en situation réelle est associée à un risque de mortalité plus faible chez 82 720 nouveaux utilisateurs, après ajustement pour un grand nombre de covariables liées à la santé. En outre, les bénéfices de survie étaient particulièrement significatifs chez les patients n'utilisant pas d'antihypertenseurs, de médicaments cardiovasculaires, ou de statines. Toutefois, l'évaluation du degré de plausibilité de cette association nécessite que plusieurs éléments soient considérés. À cet effet, les critères de causalité de Hill sont les plus reconnus<sup>364</sup>. Six de ces critères sont donc examinés en détail, notamment la force de l'association, l'existence d'une relation dose-effet, la cohérence biologique, la temporalité de l'association, la spécificité de l'association, et la reproductibilité des résultats.

Les résultats des analyses indiquent une *force de l'association* faible à modérée entre l'adhésion et la mortalité et mettent en évidence une *relation dose-effet*. Cette étude estime la taille de l'association à l'aide du *Rate Ratio* obtenu à partir des modèles ajustés de régression logistique conditionnelle<sup>359</sup>. Les

résultats ajustés du *Rate Ratio* indiquent que l'adhésion à long terme à la metformine ( $\geq 4$  ans) est associée à un risque significativement plus faible de mortalité. En particulier, la *force de l'association* était faible pour un suivi entre 4 et 6 ans, et plutôt modérée pour un suivi supérieur à 6 ans<sup>365</sup>. L'obtention d'une telle force d'association est un facteur déterminant de la plausibilité de cette association, considérant que nos modèles ont été ajustés pour un grand nombre de covariables cliniques. D'autre part, l'obtention d'une force de l'association augmentant en fonction de la durée de suivi permet d'étudier la *relation dose-effet* de l'association d'intérêt. À cet effet, les résultats indiquent que les patients adhérents pour un suivi entre 4 et 6 ans ont une meilleure survie, et ces bénéfices s'intensifient avec une période d'exposition prolongée à la metformine ( $\geq 6$  ans). Similairement, la mesure de l'effet de l'adhésion sur la mortalité selon trois niveaux d'adhésion suggère des bénéfices plus élevés chez les patients les plus adhérents (RPM  $\geq 80$  %), alors que ceux ayant une adhésion moyenne (RPM  $\geq 40$  % et  $< 80$  %) obtiennent aussi des bénéfices, mais dans une mesure moindre. De plus, ces bénéfices augmentent proportionnellement selon les niveaux d'adhésion plus élevés et selon des périodes d'exposition plus longues à la metformine, deux aspects complémentaires mettant en évidence une *relation dose-effet* de l'association de l'adhésion à la metformine et la mortalité.

Les critères de plausibilité relatifs à la *cohérence biologique* et à la *temporalité* de l'association entre l'adhésion à la metformine et la mortalité sont également respectés. Le diabète de type 2 est caractérisé par de multiples anomalies, telles qu'une sécrétion altérée de l'insuline, une résistance à l'insuline, et un métabolisme anormal des lipides. Ces désordres se manifestent cliniquement par l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie, et sont également impliqués dans le développement de l'athérosclérose<sup>11</sup>. Les complications résultant de ces désordres impliquent des lésions microvasculaires et cardiovasculaires, et à plus longue échéance, une mortalité accrue<sup>4,32</sup>. Une prise en charge médicamenteuse par la metformine agit sur ces désordres en augmentant la sensibilité à l'insuline, en normalisant les niveaux de glucose plasmatique et en améliorant le profil lipidique<sup>49</sup>. D'ailleurs, la metformine est associée à un risque plus faible de complications microvasculaires après quatre années de traitement<sup>59</sup> et à un risque plus faible de complications cardiovasculaires et de mortalité après plusieurs années de traitement<sup>55,69,76,101</sup>. Le délai entre l'initiation de la metformine et l'effet sur la mortalité observé dans notre étude est probablement attribuable au temps nécessaire pour que le contrôle glycémique chez les patients adhérents se traduise en de meilleurs résultats cliniques. À cet égard, l'association de l'adhésion à la metformine et la mortalité de toutes causes respecte deux critères de causalité généralement considérés importants, soient les *connaissances biologiques* générales et la *temporalité* de l'association.

La *spécificité de l'association* entre l'adhésion à la metformine et la mortalité suggère une association peu spécifique. D'abord, l'adhésion à d'autres antidiabétiques a aussi été associée à un risque

plus faible de mortalité<sup>74</sup>. Par ailleurs, l'association de l'adhésion à la metformine avec la mortalité pourrait aussi s'expliquer par le fait que les patients adhérents sont plus susceptibles d'adopter des comportements de santé plus sains que les patients non-adhérents. Par exemple, ils vont faire de l'exercice plus régulièrement ou ont de meilleures habitudes nutritionnelles, des comportements contribuant à diminuer le risque cardiovasculaire et la mortalité. D'autre part, la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, tels que l'hypertension et l'hypercholestérolémie, et le traitement de ces facteurs de risque<sup>147-150</sup>, peuvent influencer l'association. En outre, la cause d'un décès ne se limite pas à une résultante de la non-adhésion à la metformine mais d'autres causes doivent être considérées, par exemple, les traumatismes et les cancers. Au vu de ces éléments, l'association entre la non-adhésion à la metformine et la mortalité est peu spécifique. Toutefois, ce critère est faible et l'absence de spécificité ne compromet pas l'interprétation causale, comme c'est le cas pour l'association du tabagisme avec plusieurs maladies.

*La reproductibilité de nos résultats* soutient la plausibilité de cette association, malgré un nombre limité d'études antérieures. Nos résultats correspondent à ceux des études dans lesquelles une mesure objective de la non-adhésion à tout antidiabétique a été associée à une mortalité augmentée avec des estimés de risque variant de 1,11-12,65<sup>321,322,324-326</sup>. Cependant, dans l'étude présente, des bénéfices plus conservateurs en terme de survie ont été observés, une différence possiblement attribuable à la sélection d'échantillons qui diffèrent de ceux des autres études qui incluaient des utilisateurs de n'importe quel antidiabétique, des utilisateurs prévalents, et certains utilisateurs d'insuline, alors que notre analyse était spécifique aux nouveaux utilisateurs de metformine seulement. De plus, les modèles statistiques de ces études n'ont pas tenu compte d'un grand nombre de covariables cliniques, tel que nous l'avons fait, ce qui peut contribuer à des effets bénéfiques surestimés de l'adhésion thérapeutique. Par ailleurs, une étude a indiqué une absence d'association significative entre la mortalité de toutes causes et l'adhésion à la metformine. Toutefois, cette étude évaluait principalement l'effet des sulfonyles et les données sur la metformine étaient davantage fortuites. D'autre part, nos observations sont en accord avec les bénéfices de l'adhésion aux antihypertenseurs ou aux statines sur les événements cardiovasculaires<sup>202,366,367</sup>, et avec les bénéfices de l'adhésion aux antihypertenseurs<sup>368</sup> ou à l'allopurinol<sup>369</sup> sur l'insuffisance rénale chronique, tel que rapporté antérieurement par notre groupe.

Somme toute, l'évaluation de l'association entre l'adhésion à la metformine et la mortalité de toutes causes à l'aide des critères de causalité de Hill soutient une association plausible entre l'adhésion à la metformine et la mortalité de toutes causes. De ce fait, ce deuxième objectif de recherche enrichit la base des connaissances, puisque l'association entre les niveaux d'adhésion à la metformine et la survie dans le temps a peu été étudiée. Par ailleurs, nos analyses exploratoires considérant l'âge et les traitements

cardiovasculaires concomitants montrent que l'association de l'adhésion à long terme à la metformine et la mortalité de toutes causes peut varier selon les sous-groupes, un sujet qui pourra être traité spécifiquement dans des études ultérieures.

Les résultats reliés au troisième objectif de recherche indiquent des taux d'utilisation des soins de santé et des coûts médicaux directs élevés après trois années de suivi, parmi les nouveaux utilisateurs de metformine. À notre connaissance, notre étude est la première étude à rapporter des données d'utilisation des soins de santé et de coûts associés parmi les nouveaux utilisateurs d'antidiabétique. Ces observations vont dans la même direction que d'autres données canadiennes rapportant des coûts élevés de l'ordre de 19 445\$ chez les femmes et de 17 416\$ chez les hommes pendant les trois premières années suivant un diagnostic de diabète<sup>40,370</sup>. Par ailleurs, nos études exploratoires suggèrent une diminution de l'utilisation des soins de santé et des coûts associés parmi les patients adhérents à la metformine. Cette diminution compense pour les coûts additionnels des médicaments associés à une bonne adhésion à la thérapie. En outre, ces résultats sont comparables à ceux des autres études dans lesquelles des mesures objectives de la non-adhésion aux antidiabétiques ont résulté en des estimés de risque plus élevés d'utilisation des soins de santé variant de 1,07-3,13 et des coûts associés de 2-41% (110-4 585\$US)<sup>334,338-340</sup>. Cependant, dans notre étude, seuls les utilisateurs incidents de metformine étaient inclus, ce qui constitue un échantillon différent de ceux des études antérieures dans lesquelles le type d'antidiabétique n'était pas spécifié. Aussi, une étude recensée a indiqué une faible diminution des coûts parmi les patients adhérents à la metformine<sup>199</sup>. Néanmoins, cette étude incluait des utilisateurs prévalents de metformine ayant reçu au moins deux renouvellements de metformine. Notre étude est donc la première à rapporter une utilisation accrue des ressources en santé et des coûts médicaux directs supérieurs résultant de la non-adhésion parmi des patients nouvellement traités avec la metformine. Outre ces bénéfices, les trois études permettent également une meilleure documentation de l'adhésion aux antidiabétiques et des effets associés dans un contexte québécois et canadien.

### **Banque de données médico-administratives**

Les banques de données médico-administratives sont souvent utilisées dans le cadre d'études pharmacoépidémiologiques, puisque leur grande taille et leur maintien dans le temps permettent d'étudier l'efficacité des médicaments en situation réelle d'une manière efficiente. Les banques de données médico-administratives présentent plusieurs avantages. D'abord, elles regroupent les données pharmaceutiques et médicales de grandes populations de patients, en comparaison avec la taille des études cliniques randomisées et des autres types de collecte de données observationnelles<sup>371</sup>. De plus, les données individuelles sont préservées pour chaque patient en fonction de la date réelle, permettant ainsi de déterminer l'exposition avant la survenue de l'événement, et d'effectuer un suivi sur de longues périodes.

En outre, l'utilisation de ces banques de données est moins dispendieuse que les méthodes de collecte de données individuelles ou l'extraction des données des dossiers patients. D'autre part, l'utilisation des banques de données médico-administratives limite les biais reliés à la participation volontaire des sujets et les biais de rappel<sup>372</sup>, des biais attribués aux études observationnelles collectant les données par des entrevues avec les patients. Par ailleurs, les banques de données médico-administratives de la RAMQ ont été utilisées dans plusieurs études pharmacoépidémiologiques publiées<sup>351,352</sup>. Enfin, les données des services pharmaceutiques apparaissent valides par rapport aux ordonnances émises<sup>352</sup>, et plusieurs données relatives à la présence de maladies extraites des données médico-administratives ont une concordance élevée avec les dossiers médicaux<sup>373</sup>.

Il existe également certaines limites à l'utilisation des banques de données médico-administratives. Ces limites incluent notamment l'absence des habitudes de vie (telles que l'alimentation, l'exercice et le tabagisme), l'absence de valeurs cliniques (telles que la tension artérielle, le cholestérol sanguin et l'HbA<sub>1c</sub>) et les raisons médicales justifiant la cessation de la thérapie. De plus, la distribution d'échantillons médicaux directement des médecins aux patients n'apparaît pas dans les banques de données<sup>374</sup>. Cependant, les échantillons médicaux sont généralement distribués pour des périodes relativement brèves et ils influencent peu nos analyses. D'autre part, l'information relative aux réclamations d'assurance ne garantit pas que le médicament acquis a été réellement ingéré par le patient. Cependant, l'acquisition répétée d'ordonnances à des intervalles réguliers est souvent utilisée comme proxy pour évaluer l'adhésion. Aussi, des études rapportent que les informations relatives aux ordonnances des banques de données pharmaceutiques canadiennes ont une concordance élevée avec l'utilisation autorapportée des antidiabétiques<sup>352,375</sup>. Similairement, l'évaluation de l'adhésion à partir des comprimés restants concorde avec les réclamations liées à des services pharmaceutiques pour le traitement de plusieurs affections chroniques<sup>376</sup>. Malgré ces limites, la qualité des données dans les banques de données pharmaceutiques est considérée supérieure à celles autorapportées par les patients ou aux notes médicales<sup>374</sup>.

### **Population à l'étude**

Les populations étudiées dans chacune des trois études ont été constituées à partir des banques de données médico-administratives de la RAMQ et incluaient les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques couverts par le régime d'assurance médicaments publique de la RAMQ. La restriction aux nouveaux utilisateurs était essentielle afin de limiter le biais d'utilisateur prévalent. Ce biais survient lorsque les utilisateurs prévalents peuvent représenter une population enrichie de patients sains ou de ceux qui tolèrent bien la thérapie, et donc moins susceptibles de la cesser par rapport à de nouveaux utilisateurs<sup>377</sup>. Ainsi, la restriction aux nouveaux utilisateurs assure un suivi à partir de l'initiation de la thérapie et préserve la



temporalité de l'association entre l'exposition et les covariables (ces dernières pouvant être influencées par l'exposition antérieure à la thérapie chez les utilisateurs prévalents). Une période de deux ans exempte de l'utilisation d'antidiabétique était requise afin de déterminer les patients comme nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques. Cette période d'exemption était plus longue que celle des autres études, généralement d'une durée de six mois ou d'une année, afin de diminuer la possibilité d'un effet résiduel associé à un traitement préexistant<sup>378</sup>.

Tous les nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques, en monothérapie ou en combinaison, ont été inclus pour le premier objectif de recherche. Ce choix permet d'évaluer de façon exhaustive l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques en situation réelle parmi tous les nouveaux utilisateurs, et de comparer les profils d'usage selon les classes et les caractéristiques cliniques spécifiques aux utilisateurs en fonction de l'antidiabétique prescrit initialement. Par ailleurs, seuls les nouveaux utilisateurs de metformine ont été retenus dans l'article portant sur l'effet en situation réelle de l'adhésion à la metformine sur la mortalité. Ce choix se justifie par le fait que les utilisateurs de metformine étaient les plus nombreux, car la metformine est l'agent de première ligne. De plus, l'inclusion des autres antidiabétiques aurait mené à un groupe plus hétérogène puisque les profils cliniques des utilisateurs des autres antidiabétiques variaient substantiellement. Par exemple, dans le cas des sulfonylurées, les patients souffraient de davantage de comorbidités cardiovasculaires et d'atteintes rénales. Dans ce cas, les patients davantage malades sont plus à risque de mortalité. Ainsi, la restriction aux utilisateurs exposés (adhérents) ou non exposés (non-adhérents) à un seul agent, en l'occurrence la metformine, visait à minimiser l'influence du biais d'indication sur la mesure d'association.

### **Groupe témoin**

La deuxième étude est la seule qui incluait un groupe témoin. Les mesures d'association étaient calculées entre les patients adhérents et les patients non-adhérents à la metformine en monothérapie. Le choix de ce groupe de comparaison permet de contrôler pour la sévérité du diabète associée à la prise d'une combinaison thérapeutique ou à l'utilisation combinée d'insuline. Il permet également de minimiser le biais d'indication, car tous les patients étaient utilisateurs du même antidiabétique, et avaient donc une propension comparable à recevoir le traitement. Par exemple, les nouveaux utilisateurs de sulfonylurées avaient des taux supérieurs d'insuffisance rénale en comparaison aux nouveaux utilisateurs de metformine. De plus, le groupe témoin était extrait de la même population de nouveaux utilisateurs de metformine du Québec, limitant ainsi certains facteurs (par exemple, glycémie initiale lors du diagnostic, préférence du médecin) susceptibles d'amener des différences avec le groupe comparé. Malgré cette même provenance des patients, des différences sont observées dans les caractéristiques mesurées entre les groupes adhérents et non-adhérents, ainsi qu'entre les cas et leurs témoins. Cependant, l'analyse

multivariée tient compte de ces différences dans la mesure d'association ajustée.

### **Mesure de l'adhésion**

L'estimation de l'adhésion était calculée à partir des demandes de remboursement d'ordonnances pharmaceutiques selon la mesure du RPM, une mesure objective de l'adhésion et représentative du contexte réel d'utilisation puisqu'elle inclut un grand nombre de données pour une grande population de patients. L'adhésion dans les banques de données administratives peut être calculée selon plusieurs formules, et celle du RPM est communément utilisée<sup>155,159</sup>. En outre, la mesure du RPM dans les trois études était effectuée pour une période d'observation fixe. L'utilisation d'une période fixe, en comparaison à une période ancrée par une dernière acquisition, résulte en l'obtention d'un estimé ne surestimant pas l'adhésion et permettant d'inclure un plus grand nombre de patients<sup>198</sup>, puisque celui-ci considère l'adhésion chez les patients qui ont une seule acquisition d'antidiabétique<sup>154,171</sup>. D'autre part, le calcul du RPM tenait compte du surplus de médicaments lorsque le renouvellement avait lieu avant la date de renouvellement prévue<sup>159</sup>. La décision d'inclure le surplus de médicaments dans le calcul du RPM s'appuyait sur le fait que l'adhésion dans nos études était évaluée sur de longues périodes d'observation. De plus, les renouvellements hâtifs pouvaient être compensés par des renouvellements ultérieurs tardifs, et le RPM était tronqué à une valeur de 100% lorsque la valeur calculée était supérieure. Ainsi, le calcul du RPM utilisé était considéré représentatif du contexte réel des patients.

Le calcul du RPM était le même pour les trois études, à l'exception du calcul de l'adhésion pendant les hospitalisations. Dans la première étude, la durée d'hospitalisation était exclue du dénominateur du RPM, mais cette décision méthodologique peut résulter en une erreur de classification. En particulier, un patient pourrait être considéré comme non-adhérent si la durée d'hospitalisation est suffisamment longue en comparaison à la période de suivi. Toutefois, les patients étaient censurés pour une hospitalisation de plus de 15 jours. De plus, l'évaluation de l'adhésion sur de longues périodes d'observation, prenant compte que les hospitalisations avaient une durée maximale de 14 jours, était peu susceptible d'être influencée par le traitement de l'adhésion pendant les hospitalisations. Par ailleurs, les deux études subséquentes évaluaient le calcul du RPM considérant les patients hospitalisés comme adhérents. Ce calcul permettait de minimiser l'erreur de classification de l'adhésion, dans la perspective selon laquelle les durées d'hospitalisation étaient petites en comparaison avec la durée de suivi des patients.

En plus des erreurs de classification associées au traitement de l'adhésion pendant l'hospitalisation, d'autres facteurs peuvent amener à une erreur de classification non-différentielle de l'adhésion comme variable d'exposition. Ces facteurs incluent un changement de posologie donné

directement par le médecin au patient (par exemple, une diminution de la dose de moitié), la cessation de l'antidiabétique par le médecin et l'absence de données relatives aux échantillons médicaux. Dans notre étude, cette erreur de classification est non-différentielle, puisque les erreurs de classement ont la même probabilité de survenir selon les groupes d'exposition, et elle produit un biais affaiblissant l'association entre l'exposition et l'issue (biais vers l'unité).

### **Mesure de la persistance**

L'estimation de la persistance aux antidiabétiques était calculée à partir des demandes de remboursement d'ordonnances pharmaceutiques selon plusieurs formules et les estimés obtenus étaient similaires. À cet effet, le patient était considéré persistant pour la classe thérapeutique tant qu'il renouvelait son antidiabétique à l'intérieur d'un écart permis entre les acquisitions équivalent à 1,5 fois la durée du renouvellement précédent. De plus, des analyses de sensibilité utilisant des écarts équivalents à des périodes fixes de 60 ou 90 jours et la mesure de la persistance de façon spécifique à un antidiabétique ont confirmé les résultats de l'analyse primaire. L'obtention d'estimés similaires de la persistance selon différentes mesures et différentes perspectives soutient la robustesse de la définition de la persistance utilisée. D'autre part, les erreurs de classification liées aux renouvellements d'ordonnances pharmaceutiques sont similaires à celles décrites à la section de la mesure de l'adhésion. Cependant, une limite inhérente à l'évaluation de la persistance, comme estimateur du degré avec lequel le patient respecte les recommandations, réside dans le fait que la non-persistance soit considérée comme un processus irréversible. Ainsi, le taux élevé de réinitiation de la thérapie antidiabétique dans les 12 mois suivant la cessation constitue l'une des raisons pour lesquelles la persistance a été mesurée seulement dans la première étude.

### **Mesure des événements**

Les données relatives à la mortalité de toutes causes, évaluée dans la deuxième étude, ont été extraites des données administratives de la RAMQ, des données considérées valides. La mortalité pour tous les patients était obtenue des fichiers d'inscription des personnes assurées de la RAMQ, des fichiers regroupant l'information complète relative à la date de décès pour 97-99 % des patients<sup>379</sup>. Toutefois, le numéro d'assurance maladie est manquant dans certains dossiers. Dans ces cas, un jumelage est effectué sur la base de variables démographiques telles que le nom, le prénom, la date de naissance et le sexe. La qualité du jumelage du fichier des décès avec les banques de la RAMQ était estimée à 98 % en 2009, alors que le pourcentage d'enregistrements jumelés avec le numéro d'assurance maladie obtenait une concordance de 93 %<sup>379</sup>. La validité du jumelage est moindre dans le cas des décès par traumatisme, chez les moins de 50 ans et chez les habitants des régions du Nunavik<sup>379</sup>. À la lumière de ces données, les biais d'information pouvant résulter en une erreur de classification de l'issue sont limités, mais ils résulteraient

en une erreur de classification non-différentielle, puisque l'erreur n'est pas associée à l'exposition, et tend donc à affaiblir l'association entre l'exposition et l'issue<sup>380</sup>.

Les données relatives à l'utilisation des soins et aux coûts de santé, évalués dans la troisième étude, ont été extraites des données administratives de la RAMQ et de la banque MED-ÉCHO. L'utilisation des soins médicaux était obtenue des fichiers des services médicaux de la RAMQ, des fichiers regroupant les services médicaux rémunérés à l'acte se rapportant aux services rendus dans le cadre du régime d'assurance maladie. Similairement, les coûts médicaux correspondant aux frais remboursés par la RAMQ pour les honoraires professionnels des médecins y ont été extraits. En outre, ces données de facturation sont généralement valides, puisque la RAMQ est responsable de payer les médecins selon les actes facturés. De plus, la RAMQ peut effectuer des vérifications suite au service dispensé, selon un échantillonnage ou après une analyse d'irrégularités, pour récupérer des honoraires payés suite à erreur de facturation ou une fraude. Dans ce cas, une erreur de la mesure des coûts est non-différentielle puisque les erreurs de classement ont la même probabilité de survenir selon les groupes d'exposition.

Les données des hospitalisations et des visites à l'urgence ont été extraites de la banque MED-ÉCHO. Cette banque est considérée valide puisque la qualité des données médico-administratives hospitalières repose sur des données sommaires documentées par les médecins et codées par les archivistes médicaux, limitant ainsi des erreurs de classification des comorbidités<sup>381</sup>. De plus, les données relatives aux séjours hospitaliers se comparent favorablement à celles obtenues dans la revue clinique du dossier médical pour ce qui est de leur capacité à prédire la mortalité<sup>381</sup>. Par ailleurs, les coûts relatifs aux charges des hospitalisations et visites à l'urgence ont été estimés en utilisant respectivement le coût moyen par hospitalisation multiplié par le nombre de jours d'hospitalisation et le coût moyen par visite à l'urgence. Cette méthode est basée sur l'hypothèse que les coûts moyens ne sont pas spécifiques aux diabétiques et constituent en soi une moyenne pondérée pour tous les hôpitaux, toutes les causes d'hospitalisation ou de visites à l'urgence, et tous les types de patients nécessitant ces ressources en santé. Ainsi, un biais non-différentiel est possible si le patient diabétique moyen ne correspond pas nécessairement à ce profil de patient.

### **Mesure des prédicteurs pour l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques, et facteurs de confusion potentiels**

L'évaluation des prédicteurs de l'adhésion ou de la persistance dans la première étude, et l'ajustement des modèles de régression dans la deuxième étude utilisaient un grand nombre de covariables cliniques extraites des données médico-administratives de la RAMQ, des données considérées valides. À cet effet,

les prédicteurs incluait les variables sociodémographiques, les comorbidités, les médicaments concomitants, les prescripteurs initiaux de l'antidiabétique, et les données d'utilisation des soins de santé soit le nombre de médicaments, les admissions à l'hôpital et les visites chez le médecin. D'autre part, les facteurs de confusion de la deuxième étude étaient semblables aux prédicteurs potentiels de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques. Toutefois, certaines covariables ont été éliminées (par exemple, les procédures urologiques) et d'autres covariables ont été ajoutées (par exemple l'utilisation d'antihypertenseurs), afin d'inclure les variables confondantes pertinentes à l'association de l'exposition et l'issue.

Les comorbidités étaient définies par la présence d'un code de diagnostics, d'une procédure médicale ou par la prise de médicaments. L'utilisation de ces trois indicateurs pour définir une même comorbidité est parfois répertoriée dans la littérature<sup>382</sup>. Toutefois, la sensibilité et la spécificité des codes de diagnostics pour toutes les comorbidités ne sont pas toujours évaluées dans les banques de données<sup>383</sup>. Certaines banques de données canadiennes obtiennent des sensibilités élevées ( $\geq 75\%$ ), des spécificités élevées ( $\geq 94\%$ ), et des valeurs prédictives positives élevées ( $\geq 95\%$ ) associées à l'utilisation des codes de diagnostics de certaines maladies chroniques, tels que le diabète et l'hypertension<sup>384,385</sup>. Similairement, les codes de diagnostics au congé de l'hôpital inscrits dans la banque MED-ÉCHO ont démontré une sensibilité élevée (94%), une spécificité élevée (98%), et une concordance élevée (kappa: 0,91) par rapport aux dossiers médicaux pour le diabète sans complication. Par ailleurs, des données similaires ont été obtenues pour sept autres comorbidités, dont le diabète avec complication, l'hypertension, la démence, la maladie pulmonaire obstructive chronique, et ces codes se comparaient favorablement avec les dossiers médicaux pour prédire la mortalité<sup>373</sup>.

En dépit de la validité des diagnostics dans les banques de données, des biais d'information peuvent résulter d'une erreur de classification des prédicteurs ou des covariables, surtout lorsque les diagnostics sont extraits des données ambulatoires. En outre, la sensibilité et la spécificité des codes diagnostiques sont peu souvent évaluées dans ces banques de données, alors que les études de validité rapportent principalement la valeur prédictive positive<sup>383</sup>. Un obstacle à la validation est le fait que certains diagnostics chroniques (hypertension, hypercholestérolémie...) ne sont pas toujours documentés, occasionnant alors une diminution de la sensibilité<sup>374,375,384</sup>. À cet effet, les données tirées des diagnostics à la sortie de l'hôpital et celles tirées des banques de données pharmaceutiques obtiennent une sensibilité plus élevée pour les diagnostics chroniques en comparaison avec les données tirées des diagnostics ambulatoires<sup>383</sup>. Pour les données utilisées dans nos études, les données de validité sont disponibles principalement pour les banques de MED-ÉCHO alors que les banques de données de la RAMQ n'ont pas été évaluées dans leur ensemble pour la sensibilité et la spécificité des codes de diagnostics recensés dans

nos analyses. De plus, il existe une disparité dans la façon d'effectuer la facturation entre les médecins, ce qui peut résulter en une information plus ou moins exhaustive, selon l'habitude du médecin à se limiter au diagnostic principal ou d'inscrire des codes de diagnostics secondaires. Enfin, les biais d'information potentiels pouvant résulter en une erreur de classification des comorbidités sont limités, mais ils résulteraient en une erreur de classification non-différentielle, et tendraient donc à affaiblir l'association entre l'exposition et l'événement.

### **Autres biais**

L'association entre l'adhésion à la metformine et la mortalité est susceptible d'être influencée par plusieurs facteurs, mais des choix méthodologiques ont été privilégiés pour limiter le biais de confusion. Une des problématiques avec notre échantillon repose sur le fait que l'adhésion peut varier selon l'âge et le sexe, alors que la mortalité est aussi reconnue pour varier selon l'âge et le sexe, d'où la possibilité d'un biais de confusion. Ainsi, pour améliorer la comparabilité entre les deux groupes pour ces caractéristiques et limiter la confusion, chaque cas incident a été apparié à un sous-groupe de contrôles à risque (*risk set*) pour le sexe et l'âge à l'entrée dans la cohorte. Le fait d'apparier limite toutefois l'interprétation de l'effet du facteur de confusion. De plus, la possibilité de « surapparié » et les conséquences associées, telles qu'une perte d'efficacité ou l'obtention de résultats biaisés, ont été considérées. Cependant, la grande taille de notre population et le nombre suffisant de contrôles diminuent ce risque. En outre, le biais de confusion est aussi limité par le fait que le modèle statistique inclut un nombre important de covariables d'ajustement.

En plus du biais de confusion associé à des covariables démographiques ou cliniques, l'association de l'adhésion à la metformine et la mortalité est également susceptible d'être influencée par la sévérité du diabète. Ainsi, la dose de metformine à l'initiation a été considérée comme un indicateur de la sévérité du diabète et a été catégorisée en 3 niveaux de doses selon la dose moyenne quotidienne du premier service ( $\leq 500\text{mg}$ ,  $> 500\text{mg}$  &  $\leq 1000\text{mg}$ ,  $> 1000\text{mg}$ ). D'ailleurs, l'inclusion de ces catégories de doses dans le modèle statistique a indiqué que l'augmentation de la dose moyenne à l'initiation était associée à un risque proportionnellement plus élevé de mortalité.

L'effet de l'utilisateur en bonne santé et l'effet du patient adhérent, sont deux autres biais considérés dans notre deuxième étude, puisqu'ils sont fréquents dans les études rapportant des bénéfices de l'adhésion thérapeutique car ils surestiment les bénéfices associés au patient utilisateur ou adhérent<sup>347</sup>. Afin de diminuer ces biais, notre étude a appliqué des choix méthodologiques et statistiques adaptés<sup>347</sup>. D'abord, au niveau méthodologique, l'inclusion des nouveaux utilisateurs et la comparaison entre utilisateurs de metformine permettent d'obtenir des échantillons plus homogènes. Ensuite, l'analyse de l'association selon des niveaux de doses initiales et des niveaux d'adhésion différents permet de quantifier

la force de l'association. En outre, l'ajustement des modèles statistiques pour des covariables de l'adhésion à d'autres thérapies chroniques (hypertension et cholestérol) et la présence à des visites médicales annuelles pendant les quatre années précédant l'entrée dans la cohorte contribuent à limiter l'effet de l'utilisateur adhérent. D'ailleurs, le contrôle de ces covariables diminuaient l'association entre la mortalité et l'adhésion aux antidiabétiques. Enfin, l'ajustement pour des marqueurs de démences a aussi été considéré dans nos modèles statistiques. Malgré ces choix, il est possible qu'une confusion résiduelle puisse persister.

### **Validité externe**

La validité externe de notre étude repose sur l'utilisation des banques de données de la RAMQ, regroupant les données de santé de presque toute la population du Québec, sauf pour les données pharmaceutiques disponibles pour un peu moins de la moitié de la population. Ces données permettent malgré tout de capter une proportion significative des diabétiques de type 2, une maladie très présente chez les personnes âgées<sup>3,5,10</sup>. En effet, les banques des données administratives de la RAMQ regroupent les banques de renseignements démographiques, les services médicaux, et les informations relatives aux hospitalisations, des données disponibles pour plus de 99% de la population du Québec. Cependant, la banque de données des services pharmaceutiques contient les données sur les médicaments assurés dans le cadre du régime public des prestataires de l'aide financière de dernier recours, des individus âgés entre 18 et 64 ans qui n'ont pas accès à un régime d'assurance médicament privé et leurs enfants (27% des personnes âgées entre 18 et 64 ans), et de toutes les personnes âgées de 65 ans ou plus, représentant globalement 44% de la population québécoise. Ainsi, les données obtenues de la banque des services pharmaceutiques de la RAMQ sur-représentent la population âgées de plus de 65 ans. Cette sur-représentativité des personnes âgées de plus de 65 ans limite ainsi l'interprétation des données descriptives portant sur l'ensemble de la population couverte, sans ajustement pour l'âge. Par ailleurs, les données ne considèrent pas les personnes âgées de moins de 65 ans et bénéficiant d'un régime privé d'assurance médicaments, une population généralement associée à un revenu plus important, une critique souvent associée aux études basées sur les données pharmaceutiques de la RAMQ<sup>386</sup>. Les résultats d'études faites à partir de ces banques de données doivent donc être interprétés de manière à considérer cette limite. En outre, la validité externe de nos résultats, particulièrement les bénéfices économiques, peut aussi être remise en doute puisqu'il existe des différences considérables entre les systèmes de santé nationaux et possiblement la prise en charge par les professionnels de la santé.

### **Forces et faiblesses**

Les forces de nos études incluent l'utilisation d'une banque de données administrative exhaustive, ce qui permet d'estimer l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques dans une grande population en tenant

compte de la pratique courante. De plus, la mesure de l'exposition aux médicaments à l'aide des réclamations d'assurance pour des médicaments permet d'éviter les biais de sélection et de mémoire tout en obtenant des données détaillées sur le moment d'utilisation des médicaments. Par ailleurs, dans le premier article, les patients qui substituaient un antidiabétique pour un autre étaient considérés comme persistants, ce qui représente l'utilisation réelle des antidiabétiques dans la pratique courante. Dans le deuxième article, seuls les utilisateurs de metformine ont été inclus afin de diminuer le biais d'indication associé avec l'utilisation d'autres classes d'antidiabétiques. Aussi, les modèles statistiques incluaient un grand nombre de covariables cliniques, illustrant l'hétérogénéité des profils des patients dans la vie réelle et considérant l'influence de celles-ci sur le résultat d'intérêt. Enfin, des analyses de sensibilité réalisées dans les deux premières études ont confirmé les résultats principaux, soit une fréquence élevée de non-adhésion et de non-persistance aux antidiabétiques et un risque plus faible de mortalité associée à l'adhésion à long terme à la metformine.

L'utilisation de bases de données a également certaines limites, notamment le manque de données sur les variables cliniques (HbA<sub>1c</sub>, la tension artérielle et le cholestérol), sur les changements dans les habitudes de vie (par exemple une meilleure diète ou la perte de poids), ainsi que sur les raisons médicales pour la cessation de l'antidiabétique. Aussi, d'autres facteurs susceptibles d'influencer l'adhésion et la persistance aux antidiabétiques (par exemple, la préparation des médicaments en pilulier, l'utilisation d'échantillons médicaux, ou l'assistance formelle ou informelle) ne sont pas toujours documentés dans les banques de données administratives. Par ailleurs, les patients ayant des contre-indications aux antidiabétiques (par exemple une insuffisance cardiaque instable, un taux de filtration glomérulaire <30mL/minute chez les utilisateurs de metformine) peuvent avoir été inclus dans la cohorte, ce qui peut être associé à un biais de confusion dans le deuxième objectif de recherche. Ces patients sont considérés plus à risque d'effets secondaires graves ou de mortalité. Cependant, on peut s'attendre à ce que ces conditions soient relativement rares parmi les nouveaux utilisateurs. En outre, l'utilisation des réclamations d'assurance ne garantit pas la prise réelle du médicament tel que prescrit. Néanmoins, les mesures d'adhésion basées sur ces banques de données ont été validées pour leur utilisation dans les études pharmacoépidémiologiques<sup>351,352</sup>. D'autre part, une limite des données de mortalité de la banque de données médico-administrative de la RAMQ réside dans l'absence d'un diagnostic principal comme cause de décès, d'où l'impossibilité de considérer spécifiquement la mortalité associée au diabète. De plus, nos constats d'une survie améliorée parmi les patients peuvent résulter partiellement d'un biais résiduel de l'utilisateur adhérent. Cependant, nous avons tenté de minimiser ce biais en ajustant pour l'adhésion à d'autres thérapies chroniques ainsi que pour la présence à des visites médicales annuelles pendant les 4 années précédant l'entrée dans la cohorte. La possibilité de confusion résiduelle peut malgré tout persister. Enfin, l'étude sur les coûts a présenté une utilisation des soins de santé et des coûts bruts non ajustés, une



limite à la comparaison entre les patients adhérents et non-adhérents.

### **Conclusion et perspective**

La réalisation des travaux de recherche a nécessité une attention à plusieurs détails susceptibles d'en affecter la validité interne. Dans cette optique, plusieurs décisions ont été prises de façon à favoriser l'avancement des travaux, tout en maintenant une grande validité. Toutefois, des limites demeurent malgré toutes les précautions prises. Ainsi, des pistes d'améliorations possibles sont proposées pour augmenter la validité interne des choix méthodologiques. D'abord, notre évaluation de l'adhésion a été basée sur un seul calcul du RPM, malgré la grande variabilité des formules identifiées dans la littérature. Ainsi, l'évaluation de formules alternatives du RPM constituerait une analyse de sensibilité pour valider notre formule du RPM. Par exemple, Raebel fait état de deux valeurs du dénominateur, l'une basée sur une durée de temps fixe et l'autre basée sur une période ancrée par une dernière acquisition, mais nous avons omis le calcul du RPM basé sur le deuxième dénominateur<sup>159</sup>. Ensuite, l'utilisation de trajectoires d'adhésion, une approche alternative dans laquelle les patients sont groupés selon leurs tendances à recevoir des ordonnances dans le temps, permettrait de faire un sommaire de l'adhésion sur un horizon longitudinal en fonction de catégories complexes de non-adhésion<sup>387,388</sup>. Par ailleurs, l'utilisation de données plus récentes (années 2009-2016) incluant les nouveaux antidiabétiques permettrait d'enrichir cet aspect de l'adhésion qui demeure peu rapporté dans la littérature. Pour l'objectif d'effet de l'adhésion sur un événement clinique, l'analyse de nos données actuelles selon la perspective d'une étude de cohorte permettrait d'augmenter la précision de notre analyse. La catégorisation de l'adhésion de façon « *time-dependent* » serait aussi à envisager. D'autre part, l'utilisation d'un score de propension représentant la probabilité de recevoir la metformine à l'initiation permettrait un meilleur contrôle des facteurs de confusion. Dans ce même ordre d'idée, l'utilisation d'un modèle à deux phases (*2-stage*) demeure une solution hautement recherchée pour obtenir ce meilleur contrôle. Dans ce modèle, les données sur l'exposition, l'événement et les covariables étudiés sont obtenues pour tous les patients inclus de l'étude de façon similaire à ce que nous avons réalisé. Dans la deuxième phase, les données relatives à des facteurs de confusion non disponibles dans les banques de données de la RAMQ (paramètres cliniques (HbA<sub>1c</sub>, tension artérielle, pouls, cholestérol) et habitudes de vie) seraient obtenues à partir de dossiers médicaux des patients ou de questionnaires pour un échantillon aléatoire de notre cohorte. Mais ce devis présente certaines limites et pourrait introduire d'autres biais comme les biais de mémoire si un questionnaire est utilisé. Les résultats de ces analyses pourraient ensuite être comparés à ceux d'une analyse classique par régression linéaire. Aussi, dans de futures études, il serait intéressant d'évaluer l'association de l'adhésion sur la mortalité selon différents sous-groupes, et même parmi les utilisateurs d'autres classes d'antidiabétiques.

Les résultats obtenus dans nos études ont aussi mené à des projets de recherche non inclus dans cette thèse. Un des projets provient d'une embuche majeure ayant ralenti le déroulement de la recherche, soit l'utilisation de l'insuffisance rénale chronique comme événement clinique dans le volet d'évaluation de l'effet de l'adhésion aux antidiabétiques. En effet, l'identification de l'insuffisance rénale chronique à partir des données médico-administratives est ardue, puisque ces données n'incluent pas de valeur de laboratoire et la sensibilité de la base de données par rapport aux dossiers médicaux pour ce diagnostic est faible. Cette limite a mené à l'obtention d'une courbe d'incidence difficile à interpréter malgré de nombreux correctifs. Cette constatation a mené à un projet de Dr Perreault, qui vise à valider l'identification des cas d'insuffisance terminale selon des codes de diagnostics médicaux, des procédures médicales et l'utilisation de médicaments. Un autre projet vise à utiliser des données plus récentes (années 2009 à 2016) pour évaluer l'utilisation des antidiabétiques dans le contexte actuel, considérant les nouveaux antidiabétiques. Par ailleurs, les analyses réalisées pour l'utilisation des ressources de santé et les coûts associés constituaient une étape exploratoire. Des études supplémentaires permettront d'évaluer l'association entre l'adhésion et ces mesures, tout en considérant les covariables.

En conclusion, l'évaluation de l'adhésion et de la persistance aux antidiabétiques en situation réelle souligne que la non-adhésion aux antidiabétiques est un phénomène commun et qu'une diminution rapide de la persistance est observée après l'initiation de l'antidiabétique. Seulement la moitié des patients sont persistants et environ un tiers des patients sont non-adhérents une année après l'initiation. De plus, la majorité des patients non-persistants réinitient une thérapie antidiabétique dans les 12 mois suivant la cessation, et cette proportion augmente selon la durée de persistance primaire. D'autre part, la probabilité de non-persistance et de non-adhésion varie selon les classes d'antidiabétiques utilisées à l'amorce du traitement, le statut socioéconomique, les comorbidités et les médicaments concomitants. Par ailleurs, l'utilisation d'un design populationnel de type cas témoin imbriqué dans une cohorte, afin d'évaluer le lien entre l'adhésion et la survie a permis d'observer que l'adhésion à long terme à la metformine ( $\geq 4$  ans) en situation réelle, est associée à une meilleure survie parmi les nouveaux utilisateurs de metformine. Cette association tend à être davantage prononcée avec le temps ( $\geq 6$  ans) et les bénéfices de survie ont aussi été observés dans l'ensemble des sous-groupes d'âge et de comorbidités. Les effets ont été particulièrement significatifs parmi les patients qui n'utilisaient pas d'antihypertenseur / médicaments cardiovasculaires ni de statines. Les banques de données médico-administratives utilisées dans cette étude ont contribué à étudier l'effet de la metformine en situation réelle d'une manière efficiente à l'aide des données détaillées sur le moment d'utilisation des médicaments. Mais l'utilisation de telles banques de données a également certaines limites et la possibilité de confusion résiduelle peut persister. Néanmoins, nous avons tenté de minimiser ce biais notamment par l'évaluation de l'association parmi des nouveaux utilisateurs d'antidiabétiques et considérant l'adhésion à d'autres thérapies chroniques. Cette démarche conduit à des

résultats valides, soutenus par la concordance avec ceux d'autres études. Nos résultats soulignent l'importance de réaliser des recherches visant à améliorer l'adhésion à long terme à la metformine et aux antidiabétiques. Ainsi, l'élaboration d'interventions visant à augmenter l'adhésion et à évaluer les bénéfices de celle-ci sur la mortalité devrait être valorisée, dans un objectif de pratique de la pharmacie fondée sur les données probantes. Cela permettra ultérieurement d'évaluer les effets d'intervention sur les patients les plus à risque de non-adhésion et d'éclairer sur les interventions à privilégier pour diminuer les complications dans le but d'optimiser le traitement du diabète.

## Bibliographie

1. Diabetes Canada. History of Diabetes. 2016; <http://www.diabetes.ca/about-diabetes/history-of-diabetes - sthash.4UKYnHbf.dpuf>. Accessed April 23rd, 2017.
2. Triplitt CL, Repas T, Alvarez C. Diabetes Mellitus. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach*. 9th edition. ed. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2014:xxxviii, 2586 pages.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committees. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S1-598.
4. Agence de la santé publique du Canada. *Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres*. Ottawa 2011.
5. Statistics Canada. Table 105-0501 - Health indicator profile for Diabetes, annual estimates, by age group and sex, Canada, provinces, territories, health regions and peer groups, occasional, CANSIM (database). Date modified: 2016-03-07 ed. Ottawa: Statistics Canada, Government of Canada; 2016.
6. American Diabetes Association. Statistics about diabetes: overall numbers, diabetes and pre-diabetes. Arlington, VA: American Diabetes Association; 2016.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Sixth Edition. 2014.
8. Powers AC. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical; 2014:1 ressource en ligne (2000 pages).
9. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S1-112.
11. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*. 2013;34(31):2436-2443.
12. Powers AC. Diabetes Mellitus: Complications. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical; 2014:1 ressource en ligne (2000 pages).
13. Wang CCL, Goalstone ML, Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance That Impact Cardiovascular Biology. *Diabetes*. 2004;53(11):2735.
14. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab* 2015;6(5):- -.
15. Gore MO, McGuire DK. A Test in Context: Hemoglobin A1c and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(22):2479-2486.
16. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;40(Supplement 1):S11.
17. Robinson CA, Agarwal G, Nerenberg K. Validating the CANRISK prognostic model for assessing diabetes risk in Canada's multi-ethnic population. *Chronic Dis Inj Can*. 2011;32(1):19-31.
18. Castro AVB, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014;58(6):600-609.
19. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Sedentary behavior as a mediator of type 2 diabetes. *Medicine and sport science*. 2014;60:11-26.
20. Mazidi M, Pennathur S, Afshinnia F. Link of dietary patterns with metabolic syndrome: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrition & Diabetes*. 2017;7:e255.

21. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ : British Medical Journal*. 2015;351.
22. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition*. 2007;7(1a):147-165.
23. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(2):123-132.
24. The InterAct Consortium. Physical activity reduces the risk of incident type 2 diabetes in general and in abdominally lean and obese men and women: the EPIC-InterAct Study. *Diabetologia*. 2012;55(7):1944-1952.
25. Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6(1):50.
26. American Diabetes Association. High risk populations. Lien internet consulté en décembre 2016. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/high-risk-populations/>.
27. Australian Institute of Health and Welfare. Diabetes. Lien internet accédé en décembre 2016; <http://www.aihw.gov.au/diabetes/>.
28. Liburd LC. *Diabetes and Health Disparities: Community-Based Approaches for Racial and Ethnic Populations*. Springer Publishing Company; 2009.
29. Rabi DM, Edwards AL, Southern DA, et al. Association of socio-economic status with diabetes prevalence and utilization of diabetes care services. *BMC Health Services Research*. 2006;6:124-124.
30. Field LL. Genetic linkage and association studies of Type I diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia*. 2002;45(1):21-35.
31. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). <http://WWW.endotext.org>. South Dartmouth,MA 02748: MDText Inc.com; Updated: May 19, 2015.
32. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
33. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015;2:17.
34. The Eye Diseases Prevalence Research G. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the united states. *Archives of Ophthalmology*. 2004;122(4):552-563.
35. Preiss D, Sattar N, McMurray JJ. A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: The importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *American Heart Journal*. 2011;161(1):210-219.e211.
36. American Heart Association. *Cardiovascular Disease & Diabetes*. Dallas, TX: American Heart Association,; 2015.
37. Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(18):449-461.
38. Canadian Diabetes Association. Diabetes Charter for Canada. 2016; <https://www.diabetes.ca/getmedia/513a0f6c-b1c9-4e56-a77c-6a492bf7350f/diabetes-charter-background-national-english.pdf.aspx>. Accessed August 5th 2017].
39. Canadian Institute for Health Information. *National Health Expenditure Trends, 1975 to 2016*. Ottawa, ON: CIHI. 2016.
40. Rosella LC, Lebenbaum M, Fitzpatrick T, et al. Impact of diabetes on healthcare costs in a population - based cohort: a cost analysis. *Diabetic Medicine*. 2016;33(3):395-403.

41. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033.
42. Powers AC. Diabetes Mellitus: Management and Therapies. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical; 2014:1 ressource en ligne (2000 pages).
43. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The Evidence for the Effectiveness of Medical Nutrition Therapy in Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2002;25(3):608.
44. Umpierre D, Ribeiro PB, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with hba1c levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-1799.
45. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:6.
46. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(11):1106-1118.
47. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1547-1554.
48. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012;22(11):820-827.
49. Bosi E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab*. 2009;11 Suppl 2:3-8.
50. Wulffélé MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(1):1-14.
51. Hampf C, Borders-Hemphill V, Moeny DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003-2012. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1367-1374.
52. Wang TY, Egualé T, Tamblyn R. Guidelines adherence in the treatment of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a historical cohort comparing the use of metformin in Quebec pre and post-Canadian Diabetes Association guidelines. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:442.
53. Hyphantis T, Kaltsouda A, Triantafyllidis J, et al. Personality correlates of adherence to type 2 diabetes regimens. *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2005;35(1):103-107.
54. Booth G, Lipscombe L, Butalia S, et al. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Canadian Journal of Diabetes*.40(6):484-486.
55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
56. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012;55(3):636-643.
57. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2010;375(9713):481-489.
58. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *American Journal of Cardiology*. 1995;75(14):894-903.
59. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
60. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.

61. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet*. 2010;376(9739):419-430.
62. The Accord Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1575-1585.
63. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(2):129-139.
64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128.
65. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-322.
66. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
67. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-2653.
68. The Writing Team for the Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002;287(19):2563-2569.
69. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1577-1589.
70. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(15):1392-1406.
71. The ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):701.
72. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2197-2206.
73. Fung CS, Wan EY, Wong CK, Jiao F, Chan AK. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:137.
74. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation*. 2017.
75. Morgan CL, Poole CD, Evans M, Barnett AH, Jenkins-Jones S, Currie CJ. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4605-4612.
76. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46(2):145-154.
77. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900-1908.
78. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.
79. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-986.
80. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.

81. Schwartz TB, Meinert CL. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect Biol Med.* 2004;47(4):564-574.
82. Triggler CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2014;5(6):245-268.
83. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-2471.
84. Hsiao F-Y, Huang W-F, Wen Y-W, Chen P-F, Kuo KN, Tsai Y-W. Thiazolidinediones and Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Safety.* 2009;32(8):675-690.
85. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 366(9493):1279-1289.
86. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2070-2080.
87. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med.* 2011;154(9):602-613.
88. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9677):1765-1772.
89. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151(6):394-403.
90. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-2298.
91. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001204.
92. Yazdanyar A, Newman AB. The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clinics in geriatric medicine.* 2009;25(4):563-vii.
93. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559.
94. Rosen CJ. Revisiting the Rosiglitazone Story — Lessons Learned. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(9):803-806.
95. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Review article: Thiazolidinediones and heart failure. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2009;6(3):146-152.
96. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2016;10(2):S176-S183.
97. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59(7):1333-1339.
98. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Canadian Journal of Diabetes.* 40(3):193-195.
99. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2244-2248.
100. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22(4):497-502.



101. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006;49(5):930-936.
102. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(9):803-809.
103. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention - a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2010;9:54-54.
104. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010;53(12):2546-2553.
105. Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(4):335-342.
106. Kahler KH, Rajan M, Rhoads GG, et al. Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1689-1693.
107. Gosmanova EO, Canada RB, Mangold TA, Rawls WN, Wall BM. Effect of metformin-containing antidiabetic regimens on all-cause mortality in veterans with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2008;336(3):241-247.
108. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved Clinical Outcomes Associated With Metformin in Patients With Diabetes and Heart Failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345-2351.
109. Evans JMM, Doney ASF, AlZadjali MA, et al. Effect of Metformin on Mortality in Patients With Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(7):1006-1010.
110. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(2):169-174.
111. Sillars B, Davis WA, Hirsch IB, Davis TM. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):757-765.
112. Gulliford M, Latinovic R. Mortality in type 2 diabetic subjects prescribed metformin and sulphonylurea drugs in combination: cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(3):239-245.
113. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia*. 2000;43(5):558-560.
114. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1892-1899.
115. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L, Investigators D. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*. 2008;29(2):166-176.
116. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Medicine*. 2011;5(1):e35-e48.
117. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. IN BRIEF A Summary of the Therapeutic Review Project Second-Line Therapy for Type 2 Diabetes. site web consulté le 2017-07-31; <https://www.cadth.ca/drugs-type-2-diabetes-second-and-third-line-therapy-review-update>.

118. Public Health Agency of Canada. Hypertension in Canada: Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System. Ottawa 2010.
119. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes*. 2014;5(4):444-470.
120. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ : British Medical Journal*. 1998;316(7134):823-828.
121. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetologica*. 2005;42(1):s17-s25.
122. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Advances in chronic kidney disease*. 2011;18(1):28-41.
123. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603-615.
124. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-1762.
125. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
126. Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-840.
127. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713.
128. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Neph*. 2007;3(8):428-438.
129. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(1):29-35.
130. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410-1419.
131. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *The Lancet*. 2000;355(9200):253-259.
132. The Allhat Officers Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997.
133. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.
134. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):713-720.

135. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *Journal of Hypertension*. 2000;18(11):1671-1675.
136. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non—insulin-dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Archives of Internal Medicine*. 1996;156(3):286-289.
137. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-860.
138. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869.
139. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):77-85.
140. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol Lowering With Simvastatin Improves Prognosis of Diabetic Patients With Coronary Heart Disease: A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997;20(4):614.
141. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(14):1001-1009.
142. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425-1435.
143. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1220.
144. Moreau A, Aroles V, Souweine G, et al. Patient versus general practitioner perception of problems with treatment adherence in type 2 diabetes: from adherence to concordance. *Eur J Gen Pract*. 2009;15(3):147-153.
145. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9374):2005-2016.
146. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
147. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(5):383-393.
148. Gæde P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *The Lancet*. 1999;353(9153):617-622.
149. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(6):580-591.
150. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298-2307.
151. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2016;378(9786):156-167.

152. Seidu S, Achana FA, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. *Diabetic Medicine*. 2016;33(3):280-289.
153. Fisman EZ, Tenenbaum A, Adler Y, et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: Time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clinical Cardiology*. 2001;24(2):151-158.
154. McCaffrey DJ. Chapter 8. Medication Utilization Patterns. In: Yang Y, West-Strum D, eds. *Understanding Pharmacoepidemiology*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
155. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):565-574; discussion 575-567.
156. World Health Organization. Adherence to long-term therapies - evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
157. Cramer J. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1218-1224.
158. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(1):44-47.
159. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013;51(8 Suppl 3):S11-21.
160. Acri T, Gross R. Studies of Medication Adherence. *Textbook of Pharmacoepidemiology*: John Wiley & Sons Ltd; 2013:314-323.
161. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.
162. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*. 2008;11(1):44-47.
163. Grégoire J-P, Moisan J. Assessment of adherence to drug treatment in database research. *Drug Utilization Research*: John Wiley & Sons, Ltd; 2016:369-380.
164. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047.
165. Ahmed R, Aslani P. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an update on medication adherence and persistence in children, adolescents and adults. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2013;13(6):791-815.
166. Elseviers M, Vrijens B. Assessment of medication adherence in field research. *Drug Utilization Research*: John Wiley & Sons, Ltd; 2016:361-368.
167. Whalley Buono E, Vrijens B, Bosworth HB, Liu LZ, Zullig LL, Granger BB. Coming full circle in the measurement of medication adherence: opportunities and implications for health care. *Patient preference and adherence*. 2017;11:1009-1017.
168. Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J*. 2002;95(1):68-71.
169. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD003638.
170. Pérez-Escamilla B, Franco-Trigo L, Moullin JC, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. *Patient preference and adherence*. 2015;9:569-578.
171. Sattler ELP, Lee JS, Perri M. Medication (Re)fill Adherence Measures Derived from Pharmacy Claims Data in Older Americans: A Review of the Literature. *Drugs & Aging*. 2013;30(6):383-399.
172. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1):105-116.

173. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health*. 2007;10(1):3-12.
174. Nichol MB, Venturini F, Sung JC. A critical evaluation of the methodology of the literature on medication compliance. *Ann Pharmacother*. 1999;33(5):531-540.
175. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. 2015;2015:12.
176. Lisa MH, Marsha AR, Douglas AC, Daniel CM. Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(7-8):1280-1288.
177. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(9):2303-2310.
178. Balasubramanian A, Brookhart MA, Goli V, Critchlow CW. Discontinuation and reinitiation patterns of osteoporosis treatment among commercially insured postmenopausal women. *International Journal of General Medicine*. 2013;6:839-848.
179. Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, et al. Gaps in Treatment Among Users of Osteoporosis Medications: The Dynamics of Noncompliance. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(3):251-256.
180. Vrijens B. An introduction to adherence research. *Drug Utilization Research*: John Wiley & Sons, Ltd; 2016:355-360.
181. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):437-443.
182. Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy: evaluation of a population of type 2 diabetic patients. *The Journal of international medical research*. 2002;30(1):71-79.
183. O'Shea MP, Teeling M, Bennett K. An observational study examining the effect of comorbidity on the rates of persistence and adherence to newly initiated oral anti-hyperglycaemic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(12):1336-1344.
184. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(9):728-740.
185. Odegard P, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*. 2007;33(6):1014-1029; discussion 1030-1011.
186. Guenette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Gregoire JP. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):250-257.
187. Grégoire J-P, Sirois C, Blanc G, Poirier P, Moisan J. Persistence Patterns with Oral Antidiabetes Drug Treatment in Newly Treated Patients—A Population-Based Study. *Value in Health*. 2010;13(6):820-828.
188. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clinical Therapeutics*. 2005;27(7):1064-1073.
189. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(1):55-61.
190. Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2011;13(2):217-224.
191. Gossec L, Tubach F, Dougados M, Ravaud P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am J Med Sci*. 2007;334(4):248-254.

192. Zhang Z, Peluso MJ, Gross CP, Viscoli CM, Kernan WN. Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clinical Trials*. 2014;11(2):195-204.
193. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2015;32(6):725-737.
194. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1283-1296.
195. Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JCY, Shah AB, Kim J. Utilization of Oral Hypoglycemic Agents in a Drug-Insured U.S. Population. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1411-1415.
196. Pollack M, Chastek B, Williams SA, Moran J. Impact of treatment complexity on adherence and glycemic control: an analysis of oral antidiabetic agents. *JCOM*. 2010;17(6):257-265.
197. Wong MC, Kong AP, So WY, Jiang JY, Chan JC, Griffiths SM. Adherence to oral hypoglycemic agents in 26,782 Chinese patients: a cohort study. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(10):1474-1482.
198. Kim N, Agostini J, Justice A. Measuring Persistence to Oral Hypoglycemic Agents in Type 2 Diabetic Veterans. *The Journal of pharmacy technology : jPT : official publication of the Association of Pharmacy Technicians*. 2009;25(4):223-229.
199. Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. *Clinical therapeutics*. 2010;32(7):1308-1319.
200. Lima-Dellamora EdC, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LGdSL, Azeredo TB. Use of pharmacy records to measure treatment adherence: a critical review of the literature. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017;33.
201. Perreault S, Dragomir A, Roy L, et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(1):74-84.
202. Perreault S, Ellia L, Dragomir A, et al. Effect of Statin Adherence on Cerebrovascular Disease in Primary Prevention. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(7):647-655.
203. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie L-G, Fernandes JC, Perreault S. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;66(1):117-127.
204. Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Radican L, Seck T. Compliance and persistence with concomitant statin and oral antihyperglycemic therapy. *Am J Manag Care*. 2011;17(11):746-752.
205. Lokhandwala T, Smith N, Sternhufvud C, Sorstadius E, Lee WC, Mukherjee J. A retrospective study of persistence, adherence, and health economic outcomes of fixed-dose combination vs. loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs. *J Med Econ*. 2016;19(3):203-212.
206. Barron J, Wahl P, Fisher M, Plauschinat C. Effect of prescription copayments on adherence and treatment failure with oral antidiabetic medications. *P T*. 2008;33(9):532-553.
207. Plat A, Penning-van Beest F, Kessabi S, Groot M, Herings R. Change of initial oral antidiabetic therapy in type 2 diabetic patients. *Pharm World Sci*. 2009;31(6):622-626.
208. Grimes RT, Bennett K, Tilson L, Usher C, Smith SM, Henman MC. Initial therapy, persistence and regimen change in a cohort of newly treated type 2 diabetes patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(6):1000-1009.
209. Jermendy G, Wittmann I, Nagy L, et al. Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit*. 2012;18(2):CR72-77.
210. Catalan VS, Couture JA, LeLorier J. Predictors of persistence of use of the novel antidiabetic agent acarbose. *Arch Intern Med*. 2001;161(8):1106-1112.
211. Farr AM, Sheehan JJ, Curkendall SM, Smith DM, Johnston SS, Kalsekar I. Retrospective Analysis of Long-Term Adherence to and Persistence with DPP-4 Inhibitors in US Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Advances in Therapy*. 2014;31(12):1287-1305.
212. Greevy RA, Huizinga MM, Roumie CL, et al. Comparisons of Persistence and Durability Among Three Oral Antidiabetic Therapies Using Electronic Prescription-Fill Data: The Impact of

- Adherence Requirements and Stockpiling. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(6):813-819.
213. Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Refill persistence with chronic medication assessed from a pharmacy database was influenced by method of calculation. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59(1):11-17.
  214. Gregoire JP, Sirois C, Blanc G, Poirier P, Moisan J. Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients--a population-based study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(6):820-828.
  215. Perreault S, Lamarre D, Blais L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother*. 2005;39(9):1401-1408.
  216. Perreault S, Blais L, Dragomir A, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;61(9):667-674.
  217. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication. *The Diabetes Educator*. 2016;42(1):34-71.
  218. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers in Pharmacology*. 2013;4:91.
  219. Jaam M, Awaisu A, Mohamed Ibrahim MI, Kheir N. A holistic conceptual framework model to describe medication adherence in and guide interventions in diabetes mellitus. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2017.
  220. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther*. 2003;25(11):2958-2971.
  221. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Shenolikar RA, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Healthcare costs and prescription adherence with introduction of thiazolidinedione therapy in Medicaid type 2 diabetic patients: a retrospective data analysis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(10):1633-1640.
  222. Haupt D, Weitoft GR, x00E, ck, Nilsson JLG. Refill adherence to oral antihyperglycaemic drugs in Sweden. *Acta Diabetologica*. 2009;46(3):203-208.
  223. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):331-342.
  224. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Dickson WM, Kozma CM, Reeder CE. Sulfonylurea pharmacotherapy regimen adherence in a Medicaid population: influence of age, gender, and race. *Diabetes Educator*. 25(4):531-532.
  225. Walker EA, Molitch M, Kramer MK, et al. Adherence to preventive medications: predictors and outcomes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006;29(9):1997-2002.
  226. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, et al. Determinants of adherence to diabetes medications: findings from a large pharmacy claims database. *Diabetes Care*. 2015;38(4):604-609.
  227. Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1275-1286.
  228. Yang Y, Thumula V, Pace PF, Banahan BF, 3rd, Wilkin NE, Lobb WB. Predictors of medication nonadherence among patients with diabetes in Medicare Part D programs: a retrospective cohort study. *Clin Ther*. 2009;31(10):2178-2188; discussion 2150-2171.
  229. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, et al. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care*. 2010;16(8):589-600.
  230. Zhu VJ, Tu W, Marrero DG, Rosenman MB, Overhage JM. Race and medication adherence and glycemic control: findings from an operational health information exchange. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:1649-1657.
  231. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care*. 2008;14(2):71-75.

232. Stephens JM, Blak BT, Gold KF, et al. Persistence Patterns with Oral Hypoglycemic Agents in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Outcomes Management*. 2002;9(9):491-499.
233. Gimenes HT, Zanetti ML, Haas VJ. Factors related to patient adherence to antidiabetic drug therapy. *Revista Latino Americana de Enfermagem Vol*. 2009;17(1):46-51.
234. Nau DP, Aikens JE, Pacholski AM. Effects of gender and depression on oral medication adherence in persons with type 2 diabetes mellitus. *Gen Med*. 2007;4(3):205-213.
235. Thunander Sundbom L, Bingefors K. Women and men report different behaviours in, and reasons for medication non-adherence: a nationwide Swedish survey. *Pharmacy Practice*. 2012;10(4):207-221.
236. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of Patient Sex and Gender on Medication Use, Adherence, and Prescribing Alignment with Guidelines. *Journal of Women's Health (15409996)*. 2014;23(2):112-119.
237. Trinacty CM, Adams AS, Soumerai SB, et al. Racial differences in long-term adherence to oral antidiabetic drug therapy: a longitudinal cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:24.
238. Shenolikar RA, Balkrishnan R, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Race and medication adherence in Medicaid enrollees with type-2 diabetes. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(7):1071-1077.
239. Peeters B, Van Tongelen I, Boussery K, Mehuys E, Remon JP, Willems S. Factors associated with medication adherence to oral hypoglycaemic agents in different ethnic groups suffering from type 2 diabetes: a systematic literature review and suggestions for further research. *Diabet Med*. 2011;28(3):262-275.
240. Williams DR, Mohammed SA, Leavell J, Collins C. Race, Socioeconomic Status and Health: Complexities, Ongoing Challenges and Research Opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1186:69-101.
241. Aljaseem LI, Peyrot M, Wissow L, Rubin RR. The impact of barriers and self-efficacy on self-care behaviors in type 2 diabetes. *Diabetes Educator*. 2001;27(3):393-404.
242. Williams GC, Patrick H, Niemiec CP, et al. Reducing the health risks of diabetes: How self-determination theory may help improve medication adherence and quality of life. *The Diabetes Educator*. 2009;35(3):484-492.
243. Ahmed AT, Karter AJ, Liu J. Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med*. 2006;23(7):795-802.
244. Bryson CL, Au DH, Sun H, Williams EC, Kivlahan DR, Bradley KA. Alcohol screening scores and medication nonadherence. *Ann Intern Med*. 2008;149(11):795-804.
245. Kurlander JE, Kerr EA, Krein S, Heisler M, Piette JD. Cost-related nonadherence to medications among patients with diabetes and chronic pain: factors beyond finances. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2143-2148.
246. Whitley HP, Fermo JD, Ragucci K, Chumney EC. Assessment of patient knowledge of diabetic goals, self-reported medication adherence, and goal attainment. *Pharmacy Practice*. 2006;4(4):183-190.
247. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1408-1412.
248. Mann DM, Ponieman D, Leventhal H, Halm EA. Predictors of adherence to diabetes medications: the role of disease and medication beliefs. *Journal of Behavioral Medicine*. 2009;32(3):278-284.
249. Hsiao L-CD, Salmon JW. Predicting Adherence to Prescription Medication Purchase Among HMO Enrollees With Diabetes. *J Managed Care Pharm*. 1999;5(4):336-341.
250. Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(3):314-322.
251. Kalsekar ID, Madhavan SS, Amonkar MM, et al. Impact of depression on utilization patterns of oral hypoglycemic agents in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(2):306-318.
252. Kalsekar ID, Madhavan SS, Amonkar MM, et al. Depression in patients with type 2 diabetes: impact on adherence to oral hypoglycemic agents. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4):605-611.



253. Chao J, Nau DP, Aikens JE. Patient-reported perceptions of side effects of antihyperglycemic medication and adherence to medication regimens in persons with diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007;29(1):177-180.
254. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, et al. Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine.* 2011;26(10):1175-1182.
255. Kreyenbuhl J, Leith J, Medoff DR, et al. A comparison of adherence to hypoglycemic medications between Type 2 diabetes patients with and without serious mental illness. *Psychiatry research.* 2011;188(1):109-114.
256. Guisasola FÁ, Povedano ST, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2008;10:25-32.
257. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med.* 2009;26(4):416-424.
258. Yusuff KB, Obe O, Joseph BY. Adherence to anti-diabetic drug therapy and self management practices among type-2 diabetics in Nigeria. *Pharm World Sci.* 2008;30(6):876-883.
259. Alvarez Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2008;10 Suppl 1:25-32.
260. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther.* 2008;30(10):1893-1907.
261. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour A. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5(6):424-431.
262. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med.* 2002;19(4):279-284.
263. Mateo JF, Gil-Guillen VF, Mateo E, Orozco D, Carbayo JA, Merino J. Multifactorial approach and adherence to prescribed oral medications in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2006;60(4):422-428.
264. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther.* 2002;24(3):460-467.
265. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *Journal of General Internal Medicine.* 2008;23(5):611-614.
266. Morningstar BA, Sketris IS, Kephart GC, Sclar DA. Variation in pharmacy prescription refill adherence measures by type of oral antihyperglycaemic drug therapy in seniors in Nova Scotia, Canada. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(3):213-220.
267. Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson-Heidari T, Perry A. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. *Clinical therapeutics.* 2004;26(12):2066-2075.
268. Van Bruggen R, Gorter K, Stolk RP, Zuithoff P, Klungel OH, Rutten GE. Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(11):983-991.
269. Nau DP, Garber MC, Herman WH. The intensification of drug therapy for diabetes and its complications: evidence from 2 HMOs. *Am J Manag Care.* 2004;10(2 Pt 2):118-123.

270. King DE, Ellis TM, Everett CJ, Mainous AG, 3rd. Medication use for diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia from 1988-1994 to 2001-2006. *South Med J*. 2009;102(11):1127-1132.
271. Scheen A, Lefèbvre P. Oral Antidiabetic Agents. *Drugs*. 1998;55(2):225-236.
272. Chong E, Wang H, King-Shier KM, Quan H, Rabi DM, Khan NA. Prescribing patterns and adherence to medication among South-Asian, Chinese and white people with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Diabet Med*. 2014;31(12):1586-1593.
273. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Shenolikar RA, Camacho FT, Anderson RT. Outcomes associated with introduction of thiazolidinedione therapy in Medicaid enrolled patients with type 2 diabetes: an updated and expanded retrospective analysis. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(3):551-559.
274. Patel I, Chang J, Shenolikar RA, Balkrishnan R. Medication adherence in low income elderly type-2 diabetes patients: A retrospective cohort study. *International Journal of Diabetes Mellitus*. 2010;2(2):122-124.
275. Colombo GL, Rossi E, De Rosa M, Benedetto D, Gaddi AV. Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:653-661.
276. Adeyemi AO, Rascati KL, Lawson KA, Strassels SA. Adherence to oral antidiabetic medications in the pediatric population with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Clin Ther*. 2012;34(3):712-719.
277. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Systematic review of adherence rates by medication class in type 2 diabetes: a study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010469.
278. Vittorino Gaddi A, Benedetto D, Capello F, et al. Oral antidiabetic therapy in a large Italian sample: drug supply and compliance for different therapeutic regimens. *Public Health*. 2014;128(1):70-76.
279. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(9):814-822.
280. Chernew ME, Shah MR, Wegh A, et al. Impact of decreasing copayments on medication adherence within a disease management environment. *Health Affairs*. 2008;27(1):103-112.
281. Colombi AM, Yu-Isenberg K, Priest J. The effects of health plan copayments on adherence to oral diabetes medication and health resource utilization. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2008;50(5):535-541.
282. Piette J, Wagner T, Potter M, Schillinger D. Health insurance status, cost-related medication underuse, and outcomes among diabetes patients in three systems of care. *Med Care*. 2004;42(2):102-109.
283. Hunt J, Rozenfeld Y, Shenolikar R. Effect of patient medication cost share on adherence and glycemic control. *Manag Care*. 2009;18(7):47-53.
284. Piette JD, Schillinger D, Potter MB, Heisler M. Dimensions of patient-provider communication and diabetes self-care in an ethnically diverse population. *J Gen Intern Med*. 2003;18(8):624-633.
285. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Walker EA. The patient-provider relationship: attachment theory and adherence to treatment in diabetes. *Am J Psychiatry*. 2001;158(1):29-35.
286. Kalsekar I, Sheehan C, Peak A. Utilization patterns and medication adherence in patients with type 2 diabetes: Variations based on type of pharmacy (chain vs independent). *Research in Social & Administrative Pharmacy*. 2007;3(4):378-391.
287. Hsu C, Lemon JM, Wong ES, et al. Factors affecting medication adherence: patient perspectives from five veterans affairs facilities. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:533.
288. Al-Qazaz H, Sulaiman SA, Hassali MA, et al. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(6):1028-1035.
289. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab*. 2003;29(1):79-81.
290. Raum E, Kramer HU, Ruter G, et al. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):377-384.

291. Wong MCS, Wu CHM, Wang HHX, et al. Association between the 8-item Morisky medication adherence scale (MMAS-8) score and glycaemic control among Chinese diabetes patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(3):279-287.
292. Krapek K, King K, Warren SS, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1357-1362.
293. Loke SC, Jong M. Metabolic control in type 2 diabetes correlates weakly with patient adherence to oral hypoglycaemic treatment. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(1):15-20.
294. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMPLIANCE and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(6):722-728.
295. Farmer AJ, Rodgers LR, Lonergan M, et al. Adherence to Oral Glucose-Lowering Therapies and Associations With 1-Year HbA1c: A Retrospective Cohort Analysis in a Large Primary Care Database. *Diabetes Care*. 2016;39(2):258-263.
296. Kindmalm L, Melander A, Nilsson JL. Refill adherence of antihyperglycaemic drugs related to glucose control (HbA1c) in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2007;44(4):209-213.
297. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):562-570.
298. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educ*. 2005;31(2):240-250.
299. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1015-1021.
300. Aikens JE, Piette JD. Longitudinal association between medication adherence and glycaemic control in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(3):338-344.
301. McAdam-Marx C, Bellows BK, Unni S, et al. Impact of adherence and weight loss on glycemic control in patients with type 2 diabetes: cohort analyses of integrated medical record, pharmacy claims, and patient-reported data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(7):691-700.
302. Feldman BS, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, et al. Defining the role of medication adherence in poor glycemic control among a general adult population with diabetes. *PLoS One*. 2014;9(9):e108145.
303. Nichols GA, Rosales AG, Kimes TM, et al. Impact on glycosylated haemoglobin of a biological response-based measure of medication adherence. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):843-848.
304. Lawrence DB, Ragucci KR, Long LB, Parris BS, Helfer LA. Relationship of oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a diabetes disease management program. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(6):466-471.
305. Horswell RL, Wascom CK, Cerise FP, Besse JA, Johnson JK. Diabetes mellitus medication assistance program: relationship of effectiveness to adherence. *J Health Care Poor Underserved*. 2008;19(3):677-686.
306. Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, et al. Medication adherence and racial differences in A1C control. *Diabetes Care*. 2008;31(5):916-921.
307. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2800-2805.
308. Krapek K, King K, Warren SS, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes (**Morisky survey**). *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(9):1357-1362.
309. Horswell RL, Wascom CK, Cerise FP, Besse JA, Johnson JK. Diabetes mellitus medication assistance program: relationship of effectiveness to adherence. *Journal of Health Care for the Poor & Underserved*. 2008;19(3):677-686.
310. Doggrell SA, Warot S. The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):488-497.

311. Yu AP, Yu YF, Nichol MB. Estimating the effect of medication adherence on health outcomes among patients with type 2 diabetes--an application of marginal structural models. *Value Health*. 2010;13(8):1038-1045.
312. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Chiou HY, Chiu WT. Nonadherence of Oral Antihyperglycemic Medication Will Increase Risk of End-Stage Renal Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2051.
313. Kuo Y, Raji M, Markides K, Ray L, Espino D, Goodwin J. Inconsistent use of diabetes medications, diabetes complications, and mortality in older mexican americans over a 7-year period: data from the Hispanic established population for the epidemiologic study of the elderly. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3054-3060.
314. Simpson SH, Lin M, Eurich DT. Medication Adherence Affects Risk of New Diabetes Complications: A Cohort Study. *Ann Pharmacother*. 2016;50(9):741-746.
315. An J, Nichol MB. Multiple medication adherence and its effect on clinical outcomes among patients with comorbid type 2 diabetes and hypertension. *Med Care*. 2013;51(10):879-887.
316. Kogut SJ, Andrade SE, Willey C, Larrat EP. Nonadherence as a predictor of antidiabetic drug therapy intensification (augmentation). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004;13(9):591-598.
317. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care*. 2007;30(4):807-812.
318. Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, Denig P. Medication adherence affects treatment modifications in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2011;33(1):121-134.
319. Spoelstra JA, Stolk RP, Heerdink ER, et al. Refill compliance in type 2 diabetes mellitus: a predictor of switching to insulin therapy? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2003;12(2):121-127.
320. Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(3):289-299.
321. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836-1841.
322. Egede LE, Lynch CP, Gebregziabher M, et al. Differential impact of longitudinal medication non-adherence on mortality by race/ethnicity among veterans with diabetes. *J Gen Intern Med*. 2013;28(2):208-215.
323. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1279-1284.
324. Hong JS, Kang HC. Relationship between oral antihyperglycemic medication adherence and hospitalization, mortality, and healthcare costs in adult ambulatory care patients with type 2 diabetes in South Korea. *Med Care*. 2011;49(4):378-384.
325. Zhu VJ, Tu W, Rosenman MB, Overhage JM. Nonadherence to Oral Antihyperglycemic Agents: Subsequent Hospitalization and Mortality among Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:60-63.
326. Huber CA, Rapold R, Brungger B, Reich O, Rosemann T. One-year adherence to oral antihyperglycemic medication and risk prediction of patient outcomes for adults with diabetes mellitus: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e3994.
327. Da Silva RB, Contandriopoulos A-P, Pineault R, Tousignant P. A Global Approach to Evaluation of Health Services Utilization: Concepts and Measures. *Healthcare Policy*. 2011;6(4):e106-e117.
328. Sun P, Lian J. Treatment adherence in newly diagnosed type 2 diabetes: patient characteristics and long-term impact of adherence on inpatient care utilization. *Postgraduate Medicine*. 2016;128(4):338-345.
329. Cheng SH, Chen CC, Tseng CH. Does medication adherence lead to lower healthcare expenses for patients with diabetes? *Am J Manag Care*. 2013;19(8):662-670.

330. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. An empirical basis for standardizing adherence measures derived from administrative claims data among diabetic patients. *Med Care*. 2008;46(11):1125-1133.
331. Sokol M, McGuigan K, Verbrugge R, Epstein R. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-530.
332. Hepke KL, Martus MT, Share DA. Costs and utilization associated with pharmaceutical adherence in a diabetic population. *Am J Manag Care*. 2004;10(2 Pt 2):144-151.
333. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2149-2153.
334. Encinosa WE, Bernard D, Dor A. Does prescription drug adherence reduce hospitalizations and costs? The case of diabetes. *Advances in health economics and health services research*. 2010;22:151-173.
335. White TJ, Vanderplas A, Chang E, Dezii CM, Abrams GD. The Costs of Non-Adherence to Oral Antihyperglycemic Medication in Individuals with Diabetes Mellitus and Concomitant Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease in a Managed Care Environment. *Disease Management and Health Outcomes*. 2004;12(3):181-188.
336. Wong ES, Bryson CL, Hebert PL, Liu C-F. Estimating the Impact of Oral Diabetes Medication Adherence on Medical Costs in VA. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(8):978-985.
337. Shenolikar RA, Balkrishnan R. Oral antidiabetes medication adherence and health care utilization among Medicaid-enrolled type 2 diabetic patients beginning monotherapy. *Diabetes Care*. 2008;31(2):e5.
338. Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, et al. Medication Nonadherence in Diabetes: Longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2533-2539.
339. Stuart BC, Dai M, Xu J, E. Loh F-H, S. Dougherty J. Does Good Medication Adherence Really Save Payers Money? *Medical Care*. 2015;53(6):517-523.
340. Shenolikar RA, Balkrishnan R, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Comparison of medication adherence and associated health care costs after introduction of pioglitazone treatment in African Americans versus all other races in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective data analysis. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(8):1199-1207.
341. Breitscheidel L, Stamenitis S, Dippel FW, Schoffski O. Economic impact of compliance to treatment with antidiabetes medication in type 2 diabetes mellitus: a review paper. *J Med Econ*. 2010;13(1):8-15.
342. Salas M, Hughes D, Zuluaga A, Vardeva K, Lebmeier M. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health*. 2009;12(6):915-922.
343. Schneeweiss S, Patrick AR, Stürmer T, et al. Increasing Levels of Restriction in Pharmacoepidemiologic Database Studies of Elderly and Comparison With Randomized Trial Results. *Medical Care*. 2007;45(10):S131-S142.
344. Gentil L, Vasiliadis H-M, Prévaille M, Berbiche D. Adherence to Oral Antihyperglycemic Agents Among Older Adults With Mental Disorders and Its Effect on Health Care Costs, Quebec, Canada, 2005–2008. *Preventing Chronic Disease*. 2015;12:E230.
345. Hagen SE, Wright DW, Finch R, Talamonti WJ, Edington DW. Impact of compliance to oral hypoglycemic agents on short-term disability costs in an employer population. *Popul Health Manag*. 2014;17(1):35-41.
346. Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C, et al. Adherence to Lipid-lowering Therapy and the Use of Preventive Health Services: An Investigation of the Healthy User Effect. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(3):348-354.
347. Shrank WH, Patrick AR, Alan Brookhart M. Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *Journal of General Internal Medicine*. 2011;26(5):546-550.

348. LaFleur J, Nelson RE, Sauer BC, Nebeker JR. Overestimation of the effects of adherence on outcomes: a case study in healthy user bias and hypertension. *Heart*. 2011;97(22):1862.
349. Implementation of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10). *Epidemiological bulletin*. 1997;18(1):1-4.
350. Hughes C. ICD-9 update 2011: approaching the change to ICD-10. *Family practice management*. 2010;17(5):15-16.
351. Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(7):731-737.
352. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):999-1009.
353. Dorais M, Chirovsky D, Ambegaonkar B, et al. Utilization patterns of extended-release niacin in Canada: analysis of an administrative claims database. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(7):e229-235.
354. Balasubramanian A, Brookhart MA, Goli V, Critchlow CW. Discontinuation and reinitiation patterns of osteoporosis treatment among commercially insured postmenopausal women. *International journal of general medicine*. 2013;6:839-848.
355. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Prospective validation of eight different adherence measures for use with administrative claims data among patients with schizophrenia. *Value Health*. 2009;12(6):989-995.
356. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother*. 2009;43(1):36-44.
357. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Medical Research Methodology*. 2005;5(1):5.
358. Hosmer JDW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. *Applied Logistic Regression*: John Wiley & Sons, Inc.; 2013:89-151.
359. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
360. Lalonde L, Choinière M, Martin É, Berbiche D, Perreault S, Lussier D. Costs of moderate to severe chronic pain in primary care patients – a study of the ACCORD Program. *Journal of Pain Research*. 2014;7:389-403.
361. Rombach I, Rivero-Arias O, Gray AM, Jenkinson C, Burke Ó. The current practice of handling and reporting missing outcome data in eight widely used PROMs in RCT publications: a review of the current literature. *Quality of Life Research*. 2016;25(7):1613-1623.
362. Carpenter JR, Kenward MG. Multiple Imputation of Quantitative Data. *Multiple Imputation and its Application*: John Wiley & Sons, Ltd; 2013:75-89.
363. Gorczynski P, Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D. Are people with schizophrenia adherent to diabetes medication? A comparative meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2017;250(Supplement C):17-24.
364. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965;58(5):295-300.
365. F. Craun G, L. Calderon R. *How to interpret epidemiological associations in World Health Organization - Guidelines for drinking-water quality [electronic resource] : incorporating first addendum. Vol. 1, Recommendations. – 3rd ed*. 2005.
366. Dragomir A, Côté R, White M, et al. Relationship between Adherence Level to Statins, Clinical Issues and Health-Care Costs in Real-Life Clinical Setting. *Value in Health*. 2010;13(1):87-94.
367. Perreault S, Yu AYY, Côté R, Dragomir A, White-Guay B, Dumas S. Adherence to antihypertensive agents after ischemic stroke and risk of cardiovascular outcomes. *Neurology*. 2012;79(20):2037-2043.

368. Roy L, White-Guay B, Dorais M, Dragomir A, Lessard M, Perreault S. Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney International*. 2013;84(3):570-577.
369. Perreault S, Nuevo J, Baumgartner S, Morlock R. Compliance With Allopurinol Among Hypertensive Patients With Gout Diagnosis and The Relationship to Onset of End-Stage Renal Disease. *Value in Health*. 2015;18(7):A634-A635.
370. Goeree R, Lim ME, Hopkins R, et al. Prevalence, Total and Excess Costs of Diabetes and Related Complications in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2009;33(1):35-45.
371. Strom BL. Overview of Automated Databases in Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology*: Wiley-Blackwell; 2012:158-162.
372. Gandhi S, Salmon JW, Kong SX, Zhao SZ. Administrative Databases and Outcomes Assessment: An Overview of Issues and Potential Utility. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 1999;5(3):215-222.
373. Lambert L, Blais C, Hamel D, et al. Evaluation of Care and Surveillance of Cardiovascular Disease: Can We Trust Medico-administrative Hospital Data? *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(2):162-168.
374. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2005;58(4):323-337.
375. Allin S, Bayoumi AM, Law MR, Laporte A. Comparability of self-reported medication use and pharmacy claims data. *Health Rep*. 2013;24(1):3-9.
376. Grymonpre R, Cheang M, Fraser M, Metge C, Sitar DS. Validity of a prescription claims database to estimate medication adherence in older persons. *Med Care*. 2006;44(5):471-477.
377. Gagne JJ, Fireman B, Ryan PB, et al. Design considerations in an active medical product safety monitoring system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21 Suppl 1:32-40.
378. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application. *Current epidemiology reports*. 2015;2(4):221-228.
379. Gagnon R. Bureau d'information et d'études en santé des populations. Cadre de qualité des données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec - rapport méthodologique. Institut national de santé publique du Québec, Gouvernement du Québec, ed2017.
380. Tanaka S, Tanaka S, Kawakami K. Methodological issues in observational studies and non-randomized controlled trials in oncology in the era of big data. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015;45(4):323-327.
381. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation des soins et surveillance des maladies cardiovasculaires : Pouvons-nous faire confiance aux données médico-administratives hospitalières ? Rédigé par Claudia Blais, Laurie Lambert, Denis Hamel, Kevin Brown, Stéphane Rinfret, Raymond Cartier, Maude Giguère, Céline Carroll, Christiane Beauchamp et Peter Bogaty. Montréal, Qc : INESSS;. 2012.
382. Kern EFO, Maney M, Miller DR, et al. Failure of ICD-9-CM Codes to Identify Patients with Comorbid Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Health Services Research*. 2006;41(2):564-580.
383. West SL, Ritchey ME, Poole C. Validity of Pharmacoepidemiologic Drug and Diagnosis Data. *Pharmacoepidemiology*: Wiley-Blackwell; 2012:757-794.
384. Quan H, Khan N, Hemmelgarn BR, et al. Validation of a Case Definition to Define Hypertension Using Administrative Data. *Hypertension*. 2009;54(6):1423.
385. Kadhim-Saleh A, Green M, Williamson T, Hunter D, Birtwhistle R. Validation of the Diagnostic Algorithms for 5 Chronic Conditions in the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network (CPCSSN): A Kingston Practice-based Research Network (PBRN) Report. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2013;26(2):159-167.
386. Moride Y, Metge CJ. Canadian Provincial Databases. *Pharmacoepidemiology*: Wiley-Blackwell; 2012:259-269.

387. Franklin JM, Krumme AA, Shrank WH, Matlin OS, Brennan TA, Choudhry NK. Predicting adherence trajectory using initial patterns of medication filling. *Am J Manag Care.* 2015;21(9):e537-544.
388. Chen CC, Cheng SH. Continuity of care and changes in medication adherence among patients with newly diagnosed diabetes. *Am J Manag Care.* 2016;22(2):136-142.