



HAL
open science

Adaptation thérapeutique ciblée pour les patients diabétiques de type 2 atteints de pathologies cardiovasculaires : expérience pilote de téléexpertise au CHU de Caen

Paul-Antoine Bompain

► **To cite this version:**

Paul-Antoine Bompain. Adaptation thérapeutique ciblée pour les patients diabétiques de type 2 atteints de pathologies cardiovasculaires : expérience pilote de téléexpertise au CHU de Caen. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03593700

HAL Id: dumas-03593700

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03593700v1>

Submitted on 2 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : **22 octobre 2021**

par

M. Paul-Antoine BOMPAIN

Né le 07/08/1993 à CAEN (*Calvados*)

TITRE DE LA THÈSE :

Adaptation thérapeutique ciblée pour les patients diabétiques de type 2 atteints de pathologies cardiovasculaires : expérience pilote de téléexpertise au CHU de Caen.

Président : Monsieur le Professeur Yves REZNIK

Membres : Monsieur le Professeur Michaël JOUBERT

Monsieur le Docteur Damien LEGALLOIS

Madame le Docteur Katrien BLANCHART

Directeur de thèse : Pr Michaël JOUBERT

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUCZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale

Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
-------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, le Professeur Michaël Joubert, soutien indéfectible, d'une profonde pédagogie. Vous êtes à l'origine du choix de mon sujet de thèse et de son aboutissement. L'ensemble de ce travail s'est déroulé avec rigueur et bonne humeur. Je vous en remercie profondément.

A mon président de jury, le Professeur Yves Reznik, sans qui mon internat n'aurait pas eu la même saveur. Cette période importante de ma vie a été ponctuée par votre enseignement et votre humanité à mon égard. J'en suis très touché et vous en remercie.

A l'ensemble des cardiologues, les Docteurs Damien Legallois, Katrien Blanchart, qui ont gentiment accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ainsi qu'aux Docteurs Gaëlle Verdier-Joubert, Amir Hodzic, Adrien Lemaitre, Charles Dolladille, Virginie Loizeau, Rémi Sabatier, Nicolas Junqua, Anne-Flore Plane, qui ont contribué à ma thèse et qui pour la plupart ont participé à mon enseignement lorsque j'étais jeune externe dans le service de cardiologie.

A toute l'équipe du service d'endocrinologie du CHU de Caen, les Professeurs précédemment cités, les Docteurs Anne Rod, Julia Morera, Bleuenn Dreves, qui ont grandement participé à l'étude en formulant des avis diabétologiques par téléexpertise et qui ont participé à mon enseignement dans cette spécialité. Evidemment, j'ai aussi une pensée affectueuse pour nos infirmières, secrétaires médicales et aides-soignantes qui nous aident au quotidien.

A mes parents, chère maman et cher papa, le petit Paul-Antoine est devenu grand, en grande partie grâce à votre amour que vous m'avez porté, mais aussi votre éducation et votre soutien. Je vous aime tendrement.

A ma grande sœur Caro, qui supporte son frère depuis de nombreuses années. Tu as toi aussi accompli un cursus supérieur exemplaire. « Taline » et « Patane » sont désormais lancés dans la vie.

A ma chérie Lise, ma lycéenne de cœur, avec qui je partage les meilleurs moments de ma vie. Mon projet de thèse a évolué à tes côtés. Je t'aime très fort.

A mes grand-parents, Colette, Jacques, Charles et Renée. J'ai une pensée toute particulière à mon papi Jacques, parti pendant mon internat. Tu n'auras pas été de ce monde pour assister à cet accomplissement, mais si j'y suis arrivé, c'est aussi grâce à toi et à vous tous. Je vous aime.

A ma famille, mon oncle Michel, jumeau de mon père François, et pourtant quelque peu différent de mon père, je sais que tu es fier de moi, les moments partagés à tes côtés sont formidables. A ta femme Claire, tes enfants qui sont donc mes cousins, Zoé et Axel, mes autres cousins Rudy, Laura et Agathe. Du côté maternel, j'ai une pensée pour Clément, Thomas, Nicolas, Valérie, Hélène, Florence, Julien, Arthur et Louise. A ma marraine Catherine et son mari Stéphane, toujours attentionnés à mon égard, je vous aime.

Spéciale dédicace à mes amis, Gauthier, Paul « cookie », Emerick, Guillaume, José, Alia, Arthur et sa femme Léa, Paul mon ancien coloc' pendant mon externat, François, Harold, Thibault, Baptiste, Inès. J'ai passé des superbes moments avec vous, et cela n'est pas fini. A mes amis d'enfance, Nicolas Abadie, Arthur Sarazin, Ilia Zelitchonok, même si on ne se voit plus trop, je ne vous oublie pas.

A mes anciens co-internes et amis, Victoria Opigez, Cécile Desoubeaux, Claire Gourbesville, Nicolas Gautier (alias « Nico »), Frédéric Cousin (alias « Fredo »), Guillaume Briard (alias « Guigui »). Pour vous messieurs, ces histoires auront été des véritables « bromances » entre nous. Pour vous mesdames, il n'y a pas de terme pour désigner ça, mais je vous aime tout autant.

A tous mes anciens chefs, ceux précédemment cités, le Professeur Marie-Astrid Piquet, et l'équipe de l'UTNC, le service de Néphrologie de Cherbourg dirigé par le Docteur Guillaume Queffeulou, le service de médecine nucléaire du centre François Baclesse dirigé par le Docteur Stéphane Bardet, aux Docteurs Aïni Haddouche, Sophie Hamon, Barbara Lireux, qui m'ont fait découvrir le milieu libéral. Je vous remercie sincèrement.

A Madame Patricia Leplay, cadre de santé du service d'endocrinologie, toujours bienveillante à mon égard, qui se rend souvent disponible et à l'écoute de mes soucis. Votre travail efficace m'a aussi permis d'évoluer dans de bonnes conditions durant mon internat. J'ai donc une tendre pensée pour vous.

A Thierry Lhiver et François Chesnel, mes profs de jazz, qui m'ont beaucoup aidé en pleine adolescence, à devenir l'homme que je suis aujourd'hui. Je vous en suis très reconnaissant.

A Jean-Paul Belmondo, sa personnalité à travers les écrans m'aura aussi aidé à construire la mienne...

Abréviations

ADA : American diabetes association / Association américaine du diabète

ADO : antidiabétiques oraux

ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ARNi : angiotensin receptor neprilysin inhibitor

ARS : agence régionale de santé

CHU : centre hospitalier universitaire

CMD : cardiomyopathie dilatée

CVOT : CardioVascular outcome trial

DPP4 : dipeptidylpeptidase-4

DREES : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

DT2 : diabète de type 2

EMA : European Medicines Agency / Agence européenne du médicament

FDA : food and drug administration

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

FID : fédération internationale du diabète

FO : Fond d'œil

GLP1-Ra : analogue des récepteurs glucagon-like peptide de type 1

HAS : Haute autorité de santé

HR : hazard ratio

IDF : International diabetes federation / Fédération internationale du diabète

InVS : institut national de veille sanitaire

IRDES : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

MACE : major adverse cardiovascular events

OCT : tomographie par cohérence optique

OMS : organisation mondiale de la santé

RGPD : règlement général sur la protection des données

SFD : société française de diabétologie

iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2

TE : téléexpertise

Sommaire

I.	Introduction.....	1
II.	Contexte	4
A.	Les nouvelles modalités thérapeutiques du diabète de type 2	4
1.	Un point sur les CVOT et le score de MACE.....	4
2.	Les agonistes des récepteurs au GLP1	5
3.	Les inhibiteurs du SGLT2.....	9
4.	Les dernières recommandations de l'ADA et l'EASD	15
B.	Le développement de la télémédecine	16
1.	Le cadre réglementaire	16
2.	Les définitions	16
3.	La télémédecine en France.....	17
4.	Les avantages et inconvénients de la télémédecine	19
5.	La télémédecine dans le reste du monde.....	20
III.	Rationnel de l'étude	23
IV.	Matériels et méthodes	24
V.	Résultats	25
VI.	Discussion	32
VII.	Conclusion.....	36
VIII.	Annexes	37
IX.	Bibliographie	41
X.	Tableaux et figures.....	45

I. Introduction

Le diabète est une maladie chronique dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Selon le dernier rapport édité en 2019 de la Fédération internationale du diabète (IDF), les modèles statistiques estiment de dépasser les 700 millions de patients diabétiques dans la population mondiale d'ici 2045. ⁽¹⁾ En France, les relevés de l'InVS en 2017 ⁽²⁾ comptabilisaient plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète, soit 5 % de la population. Le diabète de type 2 (DT2) représente 90% de l'ensemble des patients diabétiques. Cette maladie chronique représente un enjeu majeur de santé publique, devant la chronicité et le coût qu'elle représente, mais aussi des potentielles complications micro et macro-vasculaires qu'elle peut engendrer.

Le DT2 est associé à une morbi-mortalité cardiovasculaire élevée, avec un risque relatif quasiment doublé, indépendamment des autres facteurs de risque. ⁽³⁾ Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque est plus fréquente chez le patient DT2, le plus souvent avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée, et cette complication, généralement sous-estimée, est actuellement en progression, notamment en raison d'une population DT2 devenant plus âgée. ⁽⁴⁾ Il est en effet important de souligner que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée représente la principale cause d'insuffisance cardiaque. Il s'agit d'un syndrome hétérogène, composé majoritairement de patients diabétiques, de l'ordre de 45%. ⁽⁵⁾ Les mécanismes physiopathologiques retenus sont notamment, la rétention hydrosodée favorisée par l'absorption rénale du sodium au niveau du tubule proximal par les cotransporteurs sodium-glucose de type 2, une activation amplifiée du système sympathique et rénine/angiotensine favorisé par le syndrome métabolique, un état pro inflammatoire lié à l'insulinorésistance menant à une altération des cellules musculaires cardiaques et endothéliales, ainsi que de multiples autres mécanismes physiopathologiques. ⁽⁶⁾

Les modalités thérapeutiques antidiabétiques progressent de façon fulgurante ces dernières années, et les dernières recommandations françaises de janvier 2013 de la Haute autorité de santé (HAS), ne sont plus en adéquation avec la personnalisation du traitement de chaque patient diabétique selon ses comorbidités. ⁽⁷⁾

Effectivement, l'approche thérapeutique, en diabétologie, a longtemps été centrée sur l'équilibre glycémique, avec l'objectif primaire de corriger l'hyperglycémie pour prévenir les complications. Alors que cette stratégie s'est révélée efficace pour prévenir les complications microangiopathiques, elle s'est révélée insuffisante quant à la protection cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2. ⁽⁸⁾

La metformine garde une place prépondérante dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. De fait, l'étude anglaise UKPDS ⁽⁹⁾ en 1998 avait démontré des résultats favorables quant à l'utilisation de la metformine sur la morbidité cardiovasculaire, et notamment avec un meilleur contrôle de la pression artérielle. D'un autre côté, les résultats de cette étude étaient relativement décevants lorsque le contrôle glycémique était plus intensif, avec l'utilisation de l'insuline ou des sulfamides hypoglycémifiants, notamment sur les événements coronariens. Les résultats décevants de la correction de l'hyperglycémie pourraient s'expliquer par le fait que les médicaments antihyperglycémifiants utilisés, à l'exception de la metformine, étaient associés à des effets potentiellement délétères sur le plan cardiovasculaire, que ce soient les sulfamides ou l'insuline, telles que la survenue d'hypoglycémies (activant le système sympathique et responsable de troubles rythmiques) ou la prise de poids (aggravant les facteurs de risque liés au syndrome métabolique). ⁽¹⁰⁾

Deux nouvelles classes thérapeutiques pour le traitement du DT2 sont apparues dans le paysage diabétologique français ces dix dernières années, les agonistes des récepteurs au GLP1 (GLP1-Ra) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). Au-delà de leurs effets métaboliques, ces traitements ont été largement étudiés pour leurs effets favorables cardiovasculaires. Ces propriétés de protection cardiovasculaire sont responsables d'un changement d'approche thérapeutique du DT2 qui n'est plus uniquement gluco-centrée mais également guidée par les profils de risque cardiovasculaire et de comorbidité des patients. La multiplicité des classes médicamenteuses et des enjeux clinico-biologiques (contrôle métabolique et protection d'organes) rendent de façon plus complexe la prise en charge thérapeutique des patients DT2. Plus spécifiquement, les preuves récentes de cardioprotection avec les iSGLT2 et les GLP1-Ra incitent les cardiologues à ré-évaluer les traitements anti-diabétiques de leurs patients coronariens et/ou insuffisants cardiaque, mais les adaptations thérapeutiques ne sont le plus souvent pas réalisées du fait de difficultés à réajuster l'ensemble du traitement du diabète.

Afin de guider au mieux ces adaptations thérapeutiques, la SFD (Société française de diabétologie), l'ADA (American Diabetes Association), l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et l'ESC (European Society of Cardiology) mettent à jour régulièrement les recommandations sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2, en mettant notamment en avant les situations cardiologiques qui doivent motiver des changements de traitements du diabète. En revanche, les situations cliniques étant très diverses et la personnalisation du traitement devant être au premier plan, les médecins non-diabétologues restent le plus souvent en difficulté et doivent avoir recours à l'expertise diabétologique pour l'adaptation pertinente des traitements.

La télémédecine est un outil innovant, permettant désormais aux médecins d'interagir différemment avec leurs patients, ainsi que de communiquer simplement et de façon réglementée avec leurs confrères. Elle s'est développée progressivement en France à partir des années 1980. C'est à la fin de l'année 2010 que la télémédecine trouve une définition réglementaire en droit français, qui permet la mise en place d'expérimentations régionales (d'abord sur un périmètre restreint de régions pilotes), élargies progressivement à l'ensemble du territoire. ⁽¹¹⁾ Ces expérimentations ont permis aux Agences Régionales de Santé (ARS) d'impulser des dynamiques en finançant des projets d'expérimentations, et en développant des plateformes régionales permettant l'exercice de la télémédecine. En 2018, le cadre expérimental est abandonné pour certains types d'actes (téléconsultation et téléexpertise) au profit d'une entrée dans le droit commun au remboursement par l'Assurance Maladie. ⁽¹²⁾ Cette évolution réglementaire a permis l'entrée sur le marché d'une multitude d'acteurs privés proposant des plateformes et services de télémédecine.

Lors de la crise sanitaire liée au virus SARS-Cov-2, cet outil a connu un développement majeur. Au premier semestre 2020, le nombre de téléconsultations facturées à l'Assurance Maladie a explosé, il est passé de 40 000 actes en février 2020 à 4,5 millions en avril 2020. Au moment du confinement, la téléconsultation représentait 1 consultation sur 4. ⁽¹³⁾ De nos jours, plus d'1 médecin sur 2 y a recours et elle concerne des patients de tous âges, car 1 patient sur 5 y recourant a plus de 70 ans. Par ailleurs, 96 % des téléconsultations sont facturées par des médecins libéraux dont 80% sont des médecins généralistes. ⁽¹³⁾

II. Contexte

A. Les nouvelles modalités thérapeutiques du diabète de type 2

1. Un point sur les CVOT et le score de MACE

En mars 2008, la FDA (Food Drug Administration) recommande aux industriels pharmaceutiques d'établir des essais cliniques de grande envergure, afin d'assurer la sécurité cardiovasculaire des nouveaux traitements antidiabétiques.

Ces études sont regroupées sous l'acronyme anglo-saxon CVOT (CardioVascular Outcomes Trial) et ont une durée minimale de 2 ans. Elles se basent notamment sur l'évaluation d'un critère composite, le score de MACE (major adverse cardiovascular events), analysant 3 critères :

- Mortalité cardiovasculaire
- Survenue d'infarctus du myocarde non fatal
- Survenue d'accident vasculaire cérébral non fatal

Ces essais ont vu le jour grâce aux interrogations quant à l'utilisation d'une classe de médicaments antidiabétiques, les thiazolidinediones (glitazones), qui n'induit pas d'hypoglycémie et réduit l'insulinorésistance. Cette classe apparaissait séduisante pour réduire les événements cardiovasculaires dans la population DT2. Hélas, elle est connue pour augmenter le risque d'insuffisance cardiaque, en favorisant une rétention hydrosodée. L'étude PROactive ⁽¹⁴⁾ avec la pioglitazone a donné des résultats mitigés, bien que plutôt positifs, sur un panel d'événements cardiovasculaires, tout en confirmant le risque d'insuffisance cardiaque. Enfin, une méta-analyse des essais cliniques avec la rosiglitazone a jeté la suspicion en rapportant une augmentation, et non une diminution, des événements coronariens. ⁽¹⁵⁾

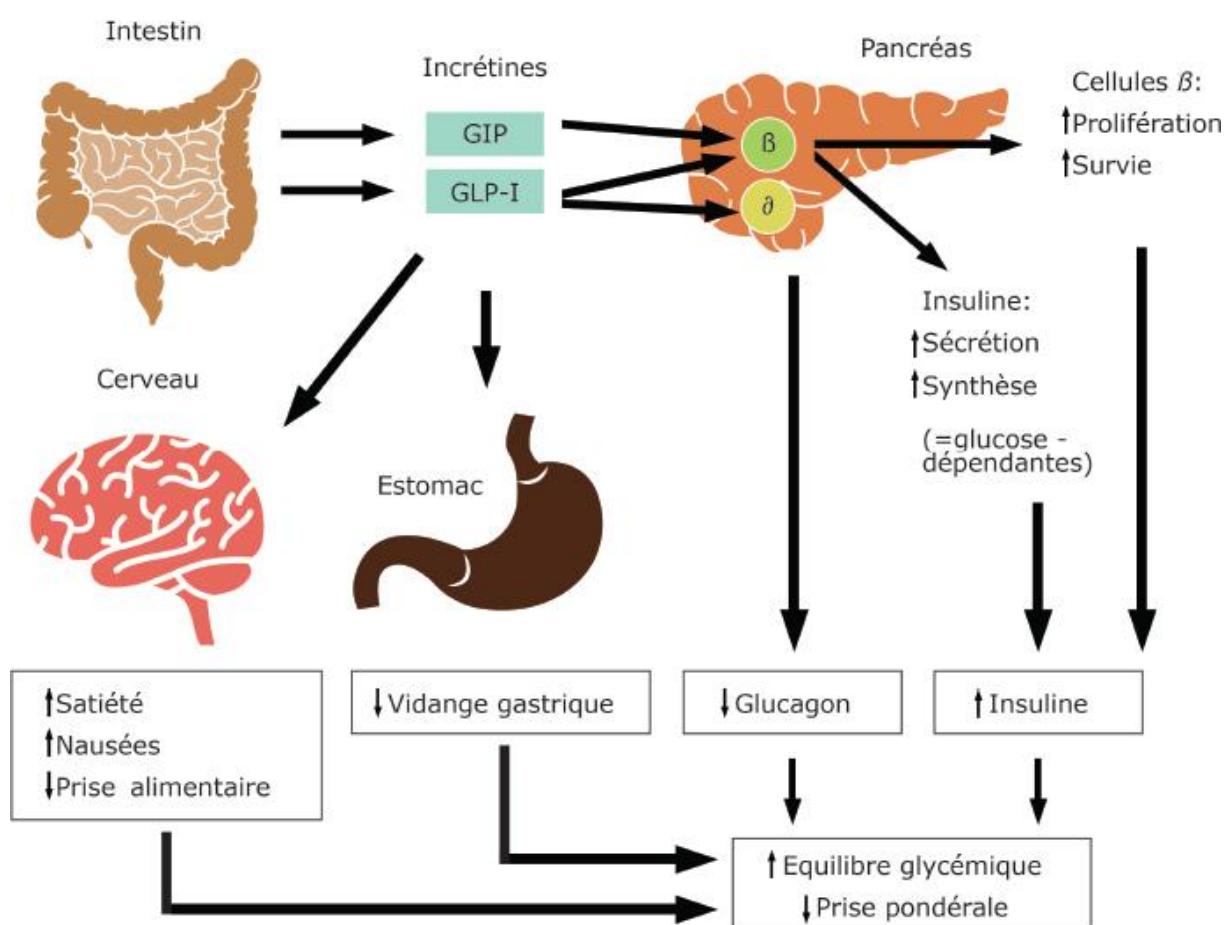
À la suite de cette problématique, la FDA a exigé que tout nouveau médicament antidiabétique doit apporter la preuve de sa sécurité cardiovasculaire, ce qui a donné lieu à un nombre impressionnant d'essais cliniques prospectifs versus placebo.

2. Les agonistes des récepteurs au GLP1

• Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des GLP1-Ra vise à mimer une hormone de la famille des incrétines, le GLP1, produite physiologiquement par les cellules endocrines de l'intestin lors du repas. Le GLP1 stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Les incrétines endogènes sont dégradées en quelques minutes après leur sécrétion par le dipeptidylpeptidase-4 (DPP4). La structure chimique des GLP1-Ra permet d'empêcher l'action du DPP4.

Ils ralentissent la vidange gastrique diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose. Ils réduisent la sensation de faim et la prise alimentaire et permettent ainsi une perte de poids d'en moyenne 2,9 kg, contrairement à l'insulinothérapie. ⁽¹⁶⁾



A l'opposé de certains traitements antidiabétiques, ces médicaments provoquent peu d'hypoglycémies. En effet, la sécrétion d'insuline est dépendante de la glycémie et la stimulation des récepteurs du GLP-1 associée à une glycémie normale ou basse, ne provoque pas de réponse insulinaire.

Ces molécules ont un impact bénéfique sur le bilan lipidique, avec une diminution modeste du LDL-c (en moyenne 0,2 mmol/l), du cholestérol total et des triglycérides, sans impact sur le HDL-c. ⁽¹⁷⁾ Ils ont un effet modeste sur la diminution de la pression artérielle, avec une réduction de 2 à 4 mmHg de la pression artérielle systolique. ⁽¹⁸⁾ Leurs effets vasodilatateurs et centraux ainsi que la perte pondérale semblent jouer un rôle sur la pression artérielle, mais le mode d'action précis n'est pas connu.

- ***Bénéfices cardiovasculaires des GLP1-Ra***

L'étude LEADER ⁽¹⁹⁾ publiée en 2016 fut la première à démontrer le bénéfice cardiovasculaire du liraglutide, avec une réduction de 13% du score 3P-MACE et de 22% du risque de survenue de décès d'origine cardiovasculaire. La dose utilisée était de 1.8 mg par jour (pleine dose actuellement recommandée à visée antidiabétique).

La méta-analyse ⁽²⁰⁾ publiée en 2021, révèle qu'en moyenne les GLP-Ra réduisent le MACE de 14%, mais avec une disparité d'efficacité selon les molécules utilisées, ainsi qu'un effet inhomogène sur les différentes composantes du MACE. L'effet protecteur dominant concerne la réduction de survenue d'accidents vasculaires cérébraux, avec une baisse d'en moyenne 16%, contre 9% pour les infarctus du myocarde. ⁽²⁰⁾

L'albiglutide montre une réduction de 22% du MACE ⁽²¹⁾, avec une réduction significative sur la survenue d'infarctus du myocarde, sans réduction significative des décès d'origine cardiovasculaire, ni de la survenue d'AVC, cependant cette molécule n'est pas commercialisée en France. Quant aux lixisénatide, l'exénatide et le sémaglutide oral, ils n'ont pas démontré de réduction significative du MACE.

Insuffisance cardiaque et GLP1-Ra

Pour l'instant, les GLP1-Ra sont à éviter chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à FEVG diminuée < 30%, devant le signal défavorable observé

avec le liraglutide dans l'étude LIVE ⁽²²⁾ et FIGHT ⁽²³⁾, notamment en lien avec leur capacité à accélérer la fréquence cardiaque.

L'utilisation de l'efpéglénatide dans l'étude AMPLITUDE-O ⁽²⁴⁾, est la seule étude à démontrer une réduction significative d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque en tant que critère secondaire. Cependant, dans cette étude, une proportion d'au moins 20% de la population était traitée par un iSGLT2. La méta-analyse la plus récente montre donc un bénéfice modeste mais significatif de la classe des GLP1-Ra sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec cependant une grande hétérogénéité parmi les études. ⁽²⁰⁾

En conclusion, les GLP1-Ra réduisent d'en moyenne 10% les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, une réduction bien inférieure à celle de l'ordre de 30% obtenue avec les gliflozines, dont les bénéfices seront exposés un peu plus loin.

- ***Néphroprotection et GLP1-Ra***

D'un point de vue néphroprotecteur, il existe une réduction de 26% du critère composite de protection rénale (apparition d'une macroalbuminurie, doublement de la créatinine ou diminution d'au moins 40% du DFG, progression de la maladie rénale au stade d'insuffisance rénale terminale, décès attribuable à une origine rénale). A noter que, cette réduction significative porte sur le critère composite rénal uniquement lorsque la macroalbuminurie est incluse. ⁽²⁰⁾

- ***Inconvénients et profil de tolérance***

Ces molécules possèdent certains inconvénients, comme des effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) variables selon les patients (entre 20 et 50%) et s'atténuant dans les semaines qui suivent l'introduction du traitement, ce qui ne doit pas forcément pousser à arrêter le traitement.

Les GLP1-Ra sont à éviter lors d'insuffisance rénale sévère (DFG < 15 mL/min), de pathologies gastro-intestinales et d'antécédents de pancréatite, bien que la survenue de pancréatite sous ce traitement reste controversée. ⁽²¹⁾

D'un point de vue médico-économique, ces traitements sont plus chers que les ADO conventionnels.

- **Mise au point sur la commercialisation en France**

Les molécules présentent actuellement sur le marché en France sont le liraglutide (VICTOZA ® quotidien), le dulaglutide (TRULICITY ® hebdomadaire), le sémaglutide (OZEMPIC ® hebdomadaire) et l'exénatide (BYETTA ® et BYDUREON ®), cette dernière molécule perd de son intérêt devant les résultats décevants sur l'absence de protection cardio-rénale de l'étude EXSCEL. A noter que le sémaglutide existe en forme orale (RYBELSUS ®), mais l'HAS a émis un avis défavorable en décembre 2020 quant à sa commercialisation, devant la seule démonstration de la non-infériorité du sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo sur le score 3P-MACE et de l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo sur ce critère de jugement cardiovasculaire dans l'étude PIONEER 6 ⁽²⁵⁾ avec un hazard ratio à 0,79 (IC 95% [0,57-1,11]).

Globalement pour les autres molécules que le liraglutide, disponibles en France :

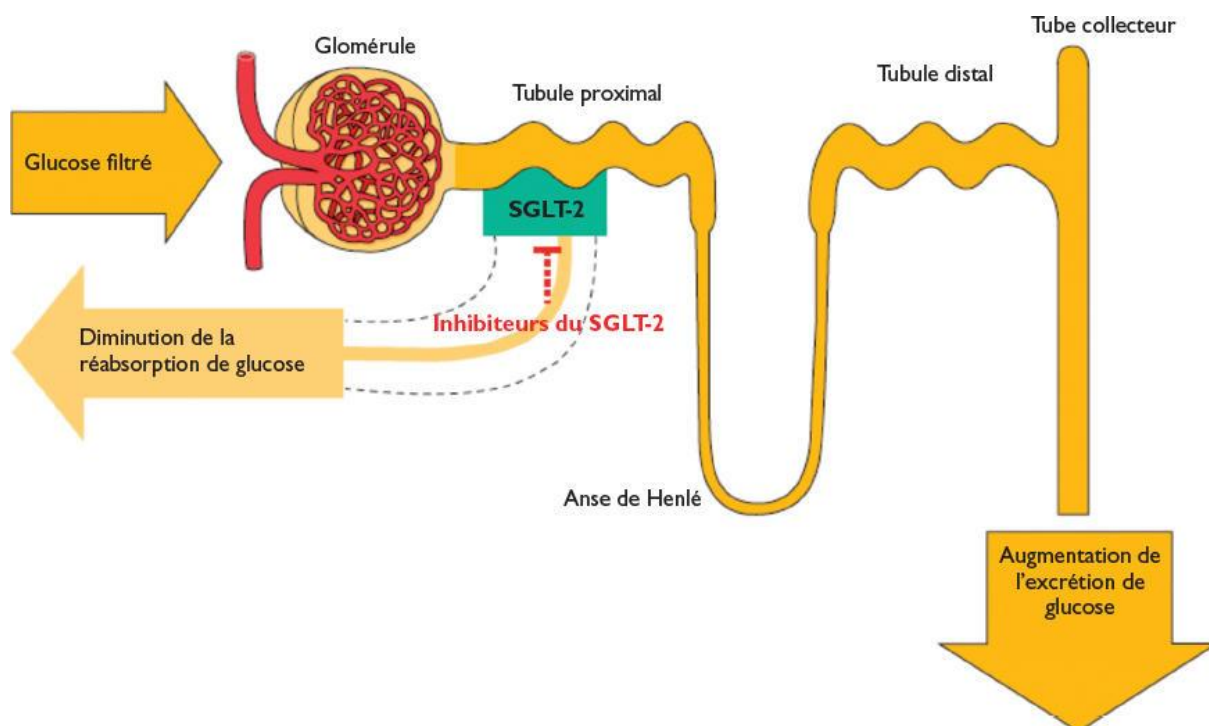
- Le sémaglutide injectable OZEMPIC ® a démontré une réduction significative de 26% du 3P-MACE, sans réduction significative sur les décès d'origine cardiovasculaire, ni sur la survenue d'infarctus du myocarde, mais une réduction significative de 35% sur la survenue d'AVC, selon l'étude SUSTAIN 6. ⁽²⁶⁾
- Le dulaglutide TRULICITY ® a démontré une réduction significative de 12% du 3P-MACE, sans réduction significative sur les décès d'origine cardiovasculaire, ni sur la survenue d'infarctus du myocarde, mais une réduction significative de 24% sur la survenue d'AVC, selon l'étude REWIND. ⁽²⁷⁾

Récemment en France, les indications des GLP1-Ra se sont élargies. En effet, au mois de février 2021, le liraglutide (SAXENDA ®) a obtenu l'AMM dans l'indication de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ou en cas de surpoids (IMC > 27 kg/m²) associé à des comorbidités (troubles de régulation glycémique, hypertension artérielle, dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil). Cependant dans cette indication, ce médicament est non remboursable.

3. Les inhibiteurs du SGLT2

- **Mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2**

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines sont la classe la plus récente des antidiabétiques. Les représentants de cette classe bloquent en partie la réabsorption rénale du glucose. A titre d'information, les reins filtrent et réabsorbent quotidiennement environ 180 g de glucose. Les récepteurs SGLT2 se trouvent dans les tubules rénaux proximaux et permettent la réabsorption de 90% du glucose filtré par le glomérule (le reste est réabsorbé par les récepteurs SGLT1). Lorsque la glycémie franchit un certain seuil (environ 11 mmol/L, équivalent à 2 g/L, mais ce seuil est variable d'un individu à l'autre), la capacité de réabsorption des SGLT est dépassée, ce qui mène à une glycosurie. Chez les patients diabétiques, le nombre de récepteurs SGLT2 augmente, ce qui accroît la réabsorption du glucose et favorise l'hyperglycémie. Les inhibiteurs du SGLT2 permettent donc de diminuer la réabsorption du glucose filtré en provoquant une glycosurie.



- **Bénéfices cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2**

L'étude EMPA-REG OUTCOME ⁽²⁸⁾ publiée en 2015, a démontré pour la première fois le bénéfice cardiovasculaire de l'empagliflozine. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire sur le score de 3P-MACE chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. Elle portait sur 7 020 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, c'est-à-dire des patients avec antécédent de maladie cardiovasculaire (une atteinte coronarienne pour 75,6% des patients, un antécédent d'AVC pour 23,3%, une atteinte artérielle périphérique pour 20,8%). Cette étude a mis en évidence que l'association de l'empagliflozine à un traitement antidiabétique standard était non inférieure au placebo, en association à un traitement antidiabétique standard concernant le risque de survenue d'évènements cardiaques majeurs avec un HR de 0,86 (IC95% : [0,74 ; 0,99]).

L'étude DECLARE TIMI 58 ⁽²⁹⁾ a évalué l'efficacité cardiovasculaire et rénale de la dapagliflozine dans une large population de patients DT2 avec une maladie cardiovasculaire athéromateuse avérée (40%) ou avec plusieurs facteurs de risque (60%). Mais hélas, cette étude n'a pas prouvé de différence significative sur le critère de jugement principal composite 3P-MACE de la dapagliflozine avec un HR de 0.93 (IC95% [0,84 - 1,03]).

Le programme CANVAS ⁽³⁰⁾, issu du regroupement des études CANVAS et CANVAS-R, a comparé la canagliflozine versus placebo sur le critère de jugement composite 3P-MACE. Au total, 10 143 patients ont été randomisés (4 347 dans le groupe placebo et 5 795 dans le groupe canagliflozine), tous deux associés au traitement standard. Dans chaque groupe, 46% des patients avaient au moins une complication microvasculaire du diabète. Environ deux tiers des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire. Environ 15% des patients avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque. La réduction du critère composite 3P-MACE est significative avec un HR de 0,86 (IC95% [0,75 - 0,97]).

Pour résumer, en reprenant les nombreux essais cliniques évaluant ce critère primaire, le bénéfice des iSGLT2 sur le score 3P-MACE est inhomogène selon les molécules utilisées. Seules l'empagliflozine et la canagliflozine se démarquent sur ce critère, avec une réduction significative d'en moyenne 14% pour ces deux molécules. ⁽³¹⁾

- ***Inhibiteur du SGLT2 et néphroprotection***

Une extension de l'étude EMPA-REG OUTCOME ⁽³²⁾ en 2016, a été la première à démontrer une diminution du critère composite rénal de 46% contre placebo (HR 0,54 ; IC 95% [0.40 - 0.75]), cependant il s'agissait d'un critère secondaire. Puis ont suivi, les études CANVAS ⁽³⁰⁾ et DECLARE TIMI 58 ⁽²⁹⁾ qui ont montré respectivement une réduction de 40% et 47% concernant la survenue du critère composite rénal secondaire.

L'étude CREDENCE ⁽³³⁾, publiée en juin 2019, a comparé la canagliflozine versus placebo, sur un critère de jugement principal composite rénal (doublement de la créatinine sérique pendant au moins 30 jours, insuffisance rénale chronique terminale, dialyse, transplantation rénale, mortalité rénale, mortalité cardiovasculaire) chez des patients atteints de DT2 avec une maladie rénale chronique et une albuminurie (DFG \geq 30 et $<$ 90 mL/min, un rapport albumine/créatinine urinaire $>$ 300 mg/g et \leq 5 000 mg/g), traités par IEC ou sartan au moins 4 semaines avant la randomisation. Tous les patients avaient une maladie rénale chronique. Le DFG moyen était de 56,2 mL/min avec 60 % de la population avec un DFG moyen inférieur à 60,0 mL/min et 40 % avec un DFG \geq 60,0 mL/min. Une proportion de 88% des patients avait une albuminurie. La moitié (50,4%) des patients avait un antécédent de maladie cardiovasculaire. La posologie de la canagliflozine dans cette étude était de 100 mg/jour. Après analyse intermédiaire, avec un suivi médian de 2,7 ans, la supériorité de la canagliflozine par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal composite avec une réduction significative de 30% (HR 0,70 ; IC95% [0,59 - 0,82]).

L'étude DAPA-CKD ⁽³⁴⁾ publiée en septembre 2020, a évalué l'efficacité de la dapagliflozine contre placebo chez une population de patients (4304 patients) atteints d'insuffisance rénale (DFG de 25 à 75 mL/min) avec ou sans diabète de type 2 (68% des patients dans le groupe dapagliflozine étaient diabétiques). Le critère principal de jugement est un critère composite évaluant la dégradation de la fonction rénale (diminution d'au moins 50% de la clairance, insuffisance rénale terminale, mortalité rénale et mortalité cardiovasculaire). L'analyse intermédiaire a permis de très bons résultats d'arrêter l'étude, comme pour l'étude CREDENCE. En effet la dapagliflozine a montré une réduction significative de 39% du critère de jugement principal (HR 0,61 ; IC 95% [0,51 - 0,72]), et de 44% du critère composite spécifique de la fonction rénale (en retirant le critère décès d'origine cardiovasculaire du critère primaire). Les analyses en sous-groupes de cette étude, montrent qu'il existe une réduction significative du critère primaire même chez les

patients avec une clairance < 45 mL/min (HR 0,63 ; IC 95% [0,51 - 0,78]). De plus, cette étude démontre que chez une population de patients non diabétiques, il existe une réduction significative de 50% de la survenue du critère primaire (HR 0,50 ; IC 95% [0,35 - 0,72]).

Actuellement en France, la dapagliflozine est indiquée chez les patients diabétiques de type 2 avec une clairance > 60 mL/min à l'instauration du traitement, et ne devant pas s'abaisser en dessous de 45 mL/min durant le traitement. Cependant pour les indications de protection cardio-rénale, la dapagliflozine peut être instaurée jusqu'à un DFG de 25 mL/min.

A noter, l'étude EMPA-KIDNEY ⁽³⁵⁾, relativement similaire à DAPA-CKD est en cours. La randomisation a débuté en avril 2021, avec un suivi escompté de 3 à 4 ans, pour une population d'environ 6000 patients atteints d'insuffisance rénale chronique diabétiques ou non, dont les résultats seront attendus quant à l'effet néphroprotecteur probable de l'empagliflozine.

- ***Inhibiteur du SGLT2 et insuffisance cardiaque***

En reprenant l'ensemble des CVOT, ayant analysé comme critère secondaire le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, il existe une diminution du risque homogène quelles que soient les molécules d'environ 30%.

Les études de grande ampleur ayant analysé le critère principal composite d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire, dans une population de patients insuffisants cardiaques (FEVG < 40%) sont les études DAPA-HF ⁽³⁶⁾ et EMPEROR-Reduced ⁽³⁷⁾.

En octobre 2020, le champ d'indication des inhibiteurs du SGLT2 s'est élargi. L'agence européenne du médicament (EMA) a approuvé la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cette décision s'est basée sur l'étude DAPA-HF ⁽³⁶⁾, publiée en novembre 2019, portant sur une population à la fois DT2 et non diabétique, présentant une insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG < 40%). Le critère de jugement principal est un critère composite (hospitalisation ou une consultation pour insuffisance cardiaque nécessitant en urgence l'utilisation d'un traitement intraveineux ou décès d'origine cardiovasculaire). Le suivi

médian était de 18 mois. Le critère primaire est survenu chez 386 des 2373 patients du groupe dapagliflozine et chez 502 des 2371 patients du groupe placebo, soit une réduction de 26% (HR 0.74; IC 95%, [0.65 - 0.85]).

Un tournant a eu lieu en août 2021, devant les résultats de l'étude EMPEROR-Preserved ⁽³⁸⁾ qui a démontré une réduction significative du critère primaire composite (taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire) chez une population de patients avec une FEVG préservée considérée comme une FEVG > 40% (HR 0,79, IC 95% [0,69 - 0,90]).

A noter, que l'essai DELIVER ⁽³⁹⁾ est en cours. Cette étude porte sur l'éventuel bénéfice de la dapagliflozine chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Les résultats sont attendus pour janvier 2022.

Les effets bénéfiques des iSGLT2 dans le cadre de l'insuffisance cardiaque sont tels que cette classe thérapeutique est arrivée en première ligne de traitement des nouvelles recommandations 2021 de l'ESC (European Society of Cardiology), parallèlement aux bêtabloquants, IEC et antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes. ⁽⁴⁰⁾

- ***Inconvénients et profil de tolérance des inhibiteurs du SGLT2***

Le profil de tolérance comporte toutefois le risque de survenue d'événements rares. Il s'agit notamment du risque de survenue d'infections génitales, qui est un effet indésirable fréquent commun à ces 3 molécules en lien avec la glycosurie, et devant faire partie de l'information délivrée au patient lors de la prescription ou de la délivrance de ces molécules.

La prescription chez les patients âgés doit être prudente, car ils présentent plus souvent des effets indésirables, tels qu'une hypotension orthostatique, une diminution de la clairance rénale. Dans la population générale, une augmentation réversible de la créatininémie est attendue en début de traitement.

Un surrisque d'acidocétose a été identifié avec la canagliflozine dans les études CANVAS (0,62 versus 0,29 pour 1 000 patients-années) et CREDENCE (2,17 versus 0,20 pour 1 000 patients-années) ainsi qu'avec la dapagliflozine dans l'étude DECLARE-TIMI

(0,9 versus 0,4 pour 1 000 patients-année). Il s'agit d'acidocétose euglycémique, rendant difficile le diagnostic et dont les mécanismes ne sont pas clairs. Ces molécules agissent indépendamment de l'insuline. L'augmentation de l'excrétion rénale de glucose par les inhibiteurs de SGLT2 conduit à une diminution de la glycémie, permettant la réduction des doses d'insuline habituelle. En revanche, un état de résistance ou de besoins accrus en insuline (stress, sepsis, opération...) peut faire pencher la balance vers une cétose. De plus, ces molécules prédisposent à un bilan hydrosodé négatif et peuvent aggraver l'état hypovolémique rencontré dans l'acidocétose diabétique. L'hypovolémie conduit à une élévation des hormones du stress (glucagon, cortisol, adrénaline) qui vont accentuer la résistance à l'insuline, la lipolyse et la cétonogénèse. ⁽⁴¹⁾

En ce qui concerne le surrisque d'amputation et de fracture, seul le programme CANVAS ⁽³⁰⁾ a mis en évidence chez les patients traités par canagliflozine un surrisque. Ce surrisque n'a pas été mis en évidence dans l'étude CREDENCE de durée plus courte et réalisée à la posologie de 100 mg/jour. Une analyse approfondie des données a identifié un certain nombre de facteurs de risque d'amputation (notamment l'antécédent d'amputation qui multiplie par 20 le risque d'amputation ⁽⁴²⁾, comparativement à un patient non amputé) qui sont à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par gliflozine. En revanche, l'étude observationnelle CVD-REAL ⁽⁴³⁾ n'a pas montré de surrisque d'amputation chez les patients traités par iSGLT2.

- ***Mise au point sur la commercialisation en France***

Actuellement les molécules disponibles sur le marché en France sont la dapagliflozine (FORXIGA ®, XIGDUO ® en association à la metformine) et l'empagliflozine (JARDIANCE ®, SYNJARDY ® en association à la metformine).

Elles ont obtenu l'AMM en 2014, mais sont longtemps restées indisponibles à la suite d'un échec de négociation du prix de vente entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et les laboratoires pharmaceutiques. De plus des données de tolérance, plus particulièrement la survenue d'infections génitales graves (gangrènes de Fournier) et d'amputation des membres inférieurs ainsi que d'acidocétose chez des patients exposés aux gliflozines, ont retardé la commercialisation de ces molécules en France. Les premières spécialités FORXIGA ® (dapagliflozine) et XIGDUO ® (association dapagliflozine/metformine) ont été inscrites au remboursement le 1^{er} avril 2020.

4. Les dernières recommandations de l'ADA et l'EASD

Les recommandations publiées en 2019, ont modifié incontestablement la prise en charge thérapeutique chez le patient diabétique de type 2. Désormais en première intention, l'objectif est d'établir une personnalisation du traitement selon les comorbidités du patient, indépendamment de l'HbA1c.

- Premièrement, il est nécessaire de connaître le profil du patient selon 2 sous-types (Annexe 1) :
 - Patients à risque cardiovasculaire et/ou facteurs de risque (âge > 55 ans, hypertrophie ventriculaire gauche, sténose coronarienne, carotidienne ou des artères des membres inférieurs > 50%), chez qui il sera préférable d'introduire un analogue du GLP1.
 - Patients atteints d'insuffisance cardiaque et/ou d'une insuffisance rénale chronique, éventuellement associée à une atteinte glomérulaire (microalbuminurie comprise entre 30 et 300 mg/g), chez qui il sera préférable d'introduire un inhibiteur de SGLT2.

- Si le patient ne présente aucun de ces critères, alors la stratégie de prise en charge se base sur l'HbA1c, ainsi que des critères complémentaires (Annexe 2) :
 - Diminuer le risque d'hypoglycémies
 - Favoriser la perte de poids
 - Favoriser une vision économique en diminuant les coûts

Notons que les dernières recommandations révisées en janvier 2021 ⁽⁴⁴⁾ n'ont globalement pas été modifiées comparativement à celles de 2019.

B. Le développement de la télémédecine

1. Le cadre réglementaire

Initialement définie par le décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémédecine, ⁽¹¹⁾ en application de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (dite "loi HPST"), la télémédecine regroupe cinq types d'actes médicaux : téléconsultation, téléexpertise, télésurveillance médicale, téléassistance et régulation médicale.

2. Les définitions

- ***La téléconsultation***

Il s'agit d'une consultation entre un médecin de toutes spécialités médicales confondues et d'un patient, réalisée à distance par vidéotransmission. Tous les patients peuvent bénéficier d'une téléconsultation si le médecin estime que l'état du patient le permet. L'accord du patient est bien entendu nécessaire à la réalisation d'une téléconsultation. Le patient peut être à son domicile ou dans un lieu équipé, il peut aussi être seul ou accompagné d'un autre professionnel de santé si besoin (médecin, infirmiers...). Le médecin invite le patient à se connecter via une interface dédiée, et doit être équipé de la vidéo. Le médecin téléconsultant doit au préalable connaître le patient, suggérant donc que la première consultation subsiste un entretien présentiel.

- ***La téléexpertise***

Elle correspond à une expertise sollicitée par un médecin, dit "médecin requérant" auprès d'un autre médecin, dit "médecin requis". Elle est réalisée à distance et sans la présence du patient. Les échanges sont sur la base d'informations ou d'éléments médicaux (photos, radiographies, résultats d'examen...) via une messagerie sécurisée de santé.

- ***La télésurveillance***

Elle permet à un professionnel médical d'interpréter à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, de prendre des décisions relatives à la prise en charge de ce patient.

- **La téléassistance**

Elle a pour objet de permettre à un professionnel médical d'assister à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte.

- **La régulation médicale**

Elle concerne une administration chargée de gérer l'envoi des moyens médicaux ainsi que les évacuations dans le cadre de d'une situation médicale urgente.

3. **La télémédecine en France**

- **La téléconsultation**

La possibilité de facturer des téléconsultations a été initiée depuis septembre 2018. Elle n'engendre pas de surcoût pour l'assurance maladie car ces actes se substituent à priori aux consultations en présentiel à tarifs identiques.

Le coût est de 25€ pour les médecins généralistes de secteur 1 et de 30€ pour les médecins spécialistes de secteur 1. A noter, l'existence d'une possibilité de dépassements d'honoraires pour les médecins de secteur 2 sur les actes de téléconsultations.

En 2019, les médecins ont pu commencer à bénéficier d'une aide à l'équipement via le forfait structure. Cela représentait une enveloppe de 350€ pour l'équipement de vidéo-transmission et de 175€ pour l'équipement d'appareils médicaux connectés (stéthoscope, otoscope, échographe...)

- **La téléexpertise**

Il existe 2 niveaux de téléexpertise définis par l'assurance maladie :

- **Niveau 1** : Avis donné sur une question circonscrite sans nécessité de réaliser une étude approfondie de la situation médicale du patient, dont une liste a été définie dans la convention.
- **Niveau 2** : Avis en réponse à une situation médicale complexe après étude approfondie.

Une nouvelle cotation a été créée afin de rémunérer le médecin requis. Les actes de niveau 1 sont rémunérés à hauteur de 12€ par téléexpertise, dans la limite de 4 actes

par an et par médecin, pour un même patient. Les actes de niveau 2 sont rémunérés à hauteur de 20€ par téléexpertise dans la limite de 2 actes par an et par médecin, pour un même patient. Les dépassements d'honoraire sont quant à eux impossibles sur ces actes, contrairement à la téléconsultation. En revanche, il est possible de cumuler les deux niveaux de téléexpertise pour un même patient. De plus, le médecin requérant bénéficie aussi d'une rémunération par un forfait annuel, à hauteur de 5€ pour une téléexpertise de niveau 1 et s'élevant à 10€ pour un acte de niveau 2. La rémunération maximale est plafonnée à 500€ par an (versement annuel par l'assurance maladie).

- ***La télésurveillance et le programme ETAPES***

Le programme ETAPES est à l'heure actuelle en cours d'expérimentation et reste limité à 5 champs particuliers : télésurveillance des patients porteurs de prothèse cardiaque, des patients diabétiques, insuffisants cardiaques chroniques, insuffisants rénaux chroniques, et insuffisants respiratoires chroniques.

Le programme ETAPES encourage et soutient financièrement le déploiement de projets de télésurveillance sur l'ensemble du territoire avec les objectifs suivants :

- Cibler les patients à risque d'hospitalisations récurrentes ou des patients à risque de complications à moyen et long terme
- Parvenir à un état de stabilité de la maladie, voire à une amélioration par un accès rapide à l'avis d'un spécialiste ou d'un expert dans son domaine
- Améliorer la qualité des soins et leur efficacité
- Améliorer la qualité de vie des patients.

L'évaluation du programme ETAPES est réalisée par l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES) et doit permettre d'apporter un appui scientifique et indépendant d'aide à la décision des pouvoirs publics en vue de l'entrée dans le droit commun. Un rapport d'évaluation finale était attendu pour le 30 juin 2021, mais l'échéance a été reportée compte tenu de la crise sanitaire.

4. **Les avantages et inconvénients de la télémédecine**

- ***Avantages***

Les avantages de la télémédecine sont multiples, elle permet en effet d'éviter les transports pour des personnes qui ne peuvent se déplacer, soit par difficulté de mobilité ou par éloignement géographique. Elle peut donc représenter une des solutions dans la lutte contre les déserts médicaux.

De plus, elle permet d'améliorer les délais de prise en charge, notamment chez des médecins spécialistes, qui sont de plus en plus longs. A titre d'exemple, une consultation chez un ophtalmologue en France, peut parfois être obtenue après un délai d'environ 6 mois, selon les statistiques de la DREES en 2018. ⁽⁴⁵⁾

En outre, la télémédecine optimise le suivi des patients chroniques en alternant les consultations présentes et téléconsultations en fonction des besoins. L'hypothèse d'une télémédecine efficace et généralisée pourrait aussi réduire le recours de certains patients aux urgences. Enfin, cet outil permet de partager entre professionnels de santé un système de communication commun et simplifié, notamment pour la téléexpertise.

- ***Inconvénients***

De nos jours, de nombreuses structures hospitalières souffrent de cyberattaques se multipliant. La télémédecine comporte par nature des risques liés aux technologies sur lesquelles elle repose. Il reste donc important d'être vigilant à propos du respect du secret médical et d'entreprendre des logiciels et bases de données les plus sécurisés possibles. En principe, les dispositions du RGPD (règlement général sur la protection des données) encadrent l'activité de télémédecine afin de protéger au mieux les patients.

De plus, le modèle de développement des plateformes régionales de télémédecine est dépassé, et trouve de fortes limites dans le manque de mutualisation, la multiplication des investissements parallèles et une difficulté conséquente à atteindre des niveaux d'usage satisfaisant. En effet, le manque d'interopérabilité entre les outils de télémédecine et les systèmes informatiques utilisés au quotidien par les professionnels de santé constitue encore un frein important au déploiement efficient de la télémédecine.

5. La télémédecine dans le reste du monde ⁽⁴⁶⁾

- **L'exemple de nos voisins européens, le Royaume-Uni et l'Allemagne**
 - **En Allemagne**

En Allemagne, 90% des allemands sont équipés d'internet (contre 77% en France). La densité médicale est de 4.1 médecins pour 1000 habitants (contre 3.37 en France).

En dehors d'une base de données publiques le « Health IT Portal », les principales réalisations en matière de télémédecine sont privées et portent sur le diagnostic et le traitement à distance :

- **Teleclinic** : premier projet pilote de consultation 100% à distance apparu en Bavière, cette plateforme privée fondée en 2015 à Munich met en relation patients et médecins pour des rendez-vous par téléphone ou en vidéo, en partenariat avec des assurances.
- **Auschein** : plateforme permettant au patient d'envoyer par SMS (messagerie instantanée WhatsApp) ses symptômes sans visite, et de recevoir en retour une ordonnance, service très controversé qui propose notamment au patient d'obtenir un arrêt maladie en quelques heures sans visite chez le médecin pour la somme de 9€.
- **Patientus** : créé en 2013, il s'agit d'un site de téléconsultation par vidéoconférence et de partage de photos, en coopération avec les cliniques et les caisses d'assurance privées. Service utilisé par 6 millions de patients et plusieurs milliers de médecins.
- **Justanswer** : plateforme de questions / réponses mettant en relation patients et médecins.

La carte de santé électronique allemande (Gesundheitskarte) a remplacé la carte d'assurance maladie et contient des données administratives mais également des données médicales, si l'assuré le souhaite (antécédents médicaux, traitements actuels, dossier d'urgence). Elle pourrait également devenir un support d'échange entre les médecins impliqués dans la prise en charge du patient.

▪ **Au Royaume-Uni**

Au Royaume-Uni, 87% des britanniques sont équipés d'internet. La densité médicale est de 2.82 médecins pour 1000 habitants. Le NHS (système de santé publique au Royaume-Uni) offre une situation unique au monde en termes de stockage électronique des données de santé : les dossiers médicaux de chaque patient sont stockés de façon à pouvoir accéder à ces derniers en toute situation, cela permet une harmonisation malgré la diversité des organisations liées à la santé dans chaque nation (Angleterre, Pays de Galle, Ecosse et Irlande du Nord). En 2018, près d'une quarantaine d'acteurs étaient présents sur le marché de la télémédecine au Royaume-Uni, ce qui en fait un des pays avec le paysage le plus concurrentiel.

Quelques exemples des principales offres de télémédecine au Royaume-Uni :

- **NHS App** : Application publique du NHS pleinement, destinée à être la porte d'entrée par laquelle les citoyens pourront accéder à leurs données de santé et à leurs fournisseurs de soins.
- **Immedicare** : Solution clé du secteur, présente sur le marché depuis plus de 10 ans, qui se charge de connecter les services de soins locaux entre eux, pour améliorer la prise en charge des personnes en établissement et en milieu infirmier.
- **Push doctor** : Start-up de télémédecine avec de multiples services (prise de rendez-vous, téléconsultations, prescriptions et conseils, possibilité d'avoir accès un médecin NHS), elle domine majoritairement le marché de la télémédecine.
- ***Outre-Atlantique, l'exemple des Etats-Unis et du Canada***

▪ **Au Canada**

Le système de santé canadien est connu sous le nom de « Medicare ». Ce système est décentralisé ce qui favorise un développement en parallèle de plusieurs systèmes de dossiers médicaux électroniques, manquant d'interopérabilité. Par conséquent, il n'existe pas de cadre réglementaire national à la télémédecine au Canada.

Quelques exemples des principales offres de télémédecine au Canada :

- **Maple** : application permettant d'accéder à la demande, 24h/24 et 7j/7, par conversation sécurisée ou par échange vidéo avec un professionnel de santé, afin

de recueillir un avis médical, d'établir un diagnostic ou d'obtenir une prescription ou un certificat médical.

- **Livecare** : entreprise canadienne fondée et dirigée par des médecins dont l'objectif est de donner aux patients l'accès à des soins de santé de qualité en temps réel, quelle que soit leur localisation. Avec Livecare, il est possible de réaliser des téléconsultations et d'échanger via messagerie sécurisée avec des médecins.

En 2016, le Canada atteint un record, le temps moyen d'attente entre l'orientation du médecin généraliste vers un médecin spécialiste, et la réalisation de la consultation spécialisée est de 20 semaines. La question de l'équité d'accès aux soins se pose alors, ainsi que celle de la qualité de prise en charge inhérente à l'utilisation de ces services, les médecins n'ayant par exemple pas accès à l'historique médical des personnes traitées.

▪ *Aux États-Unis*

En 2019, sur les 50 états américains, seulement la moitié avait une politique de remboursement de la téléconsultation. Concernant la téléexpertise, elle n'est pas de pratique courante aux États-Unis, car elle pratiquée et remboursée que dans 14 états. Seuls 4 États acceptent qu'elle soit indifféremment synchrone ou asynchrone. La majorité exige qu'elle soit synchrone et que le patient soit présent auprès du médecin demandeur afin de réaliser une téléconsultation spécialisée immédiatement si le médecin requis le demande.

Quelques exemples des principales offres de télémédecine aux États-Unis :

- **Pager** : une application smartphone apparue pour la première fois en juillet 2014. L'application téléchargeable sur smartphone promet l'arrivée d'un médecin chez soi en moins de 2 heures. Dans un système de santé très onéreux, Pager annonce un soin au meilleur coût. (Une visite à domicile est facturée en moyenne 200 dollars, alors qu'une consultation en urgence peut être facturée jusqu' à 1233 dollars).
- **Heal** : créé par une start-up californienne, ce dispositif fonctionne selon le même principe. La société facture 99 dollars la visite ordinaire. Un réseau plus indépendant comparativement à Pager qui a construit son propre réseau de médecins.

III. Rationnel de l'étude

Le large arsenal médicamenteux disponible pour le traitement du DT2 et les nouvelles stratégies centrées sur le profil des complications/comorbidités ont considérablement complexifié les choix thérapeutiques pour les patients DT2.

Une majorité de ces patients est suivi en médecine générale, sans prise en charge par un diabétologue. En revanche, ces patients ont plus fréquemment des contacts avec la cardiologie, soit du fait de leurs complications ou pour de simples examens de dépistages. Les preuves de cardioprotection des nouvelles classes thérapeutiques suscitent l'envie, chez les cardiologues, de modifier les traitements du diabète selon les dernières recommandations. Cependant, ces derniers n'ont souvent pas l'expertise nécessaire en diabétologie pour réaliser ces adaptations thérapeutiques, principalement du fait des autres médications antidiabétiques concomitantes qu'il faut souvent modifier, voire interrompre.

L'équipe de diabétologie du CHU de Caen a ainsi souhaité mettre en place une assistance opérationnelle pour les cardiologues dans ce contexte, et compte tenu de l'émergence de la télémédecine, il nous a paru pragmatique d'élaborer un programme de téléexpertise diabétologique pour le service de cardiologie du CHU de Caen.

IV. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive monocentrique réalisée au CHU de Caen, portant sur la réalisation de téléexpertises diabétologiques de janvier à juin 2021. La population étudiée concerne des patients diabétiques de type 2 suivis en cardiologie. Le nombre total de sujets était de 44 patients.

Pour chaque patient, le cardiologue était amené à remplir un formulaire (Annexe 3), contenant des informations détaillées sur le profil médical du patient. Ce formulaire était ensuite envoyé par mail sécurisé au service de diabétologie du CHU de Caen. Le diabétologue, après analyse de ces informations, rendait son avis par courrier informatisé accessible sur le logiciel informatique « Reference » du CHU, mais aussi au format papier auprès du médecin traitant, ainsi qu'au cardiologue habituel et au diabétologue référent le cas échéant (Annexe 4).

Chaque adaptation thérapeutique proposée par la téléexpertise, était colligée selon 4 grands critères :

- Arrêt d'un traitement
- Introduction d'un traitement
- Poursuite à l'identique d'un traitement
- Modification posologique d'un traitement

Les conseils donnés dans le courrier de téléexpertise étaient laissés à l'appréciation des médecins prenant en charge le patient, et la prescription des modifications thérapeutiques leur incombait, s'ils souhaitaient suivre nos recommandations.

Nous avons ensuite joint chaque patient par téléphone pendant l'été 2021, afin d'évaluer si l'adaptation thérapeutique avait bien été réalisée selon nos recommandations et si elle avait permis d'améliorer certains critères (biologiques et anthropométriques). Nous avons aussi pu évaluer si l'observance des potentiels nouveaux traitements était bonne, avec l'apparition possible d'éventuels effets indésirables. De plus, nous avons renseigné le délai entre le rendu de l'avis par téléexpertise et la prescription. Toutes les données étaient déclaratives et ensuite enregistrées dans un tableur informatisé, afin d'être traitées.

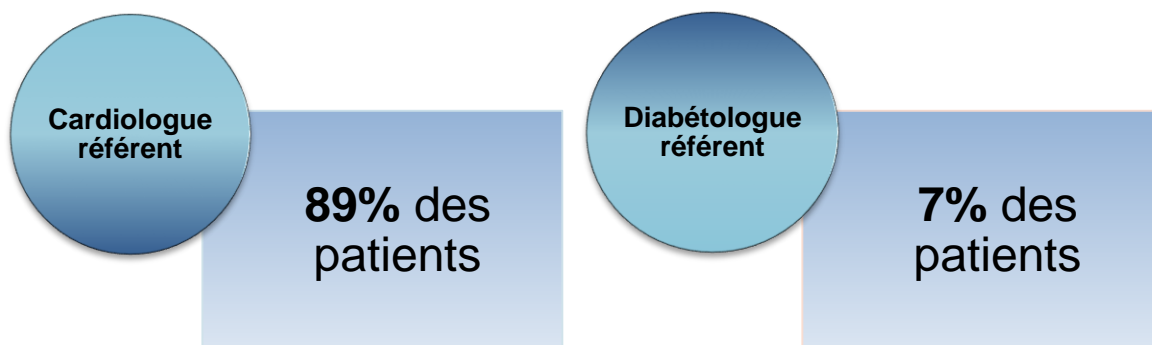
Cette étude a reçu l'avis favorable du comité local d'éthique de la recherche en santé (CLERS), autorisation n°2655, afin de traiter les données médicales personnelles de chaque patient.

V. Résultats

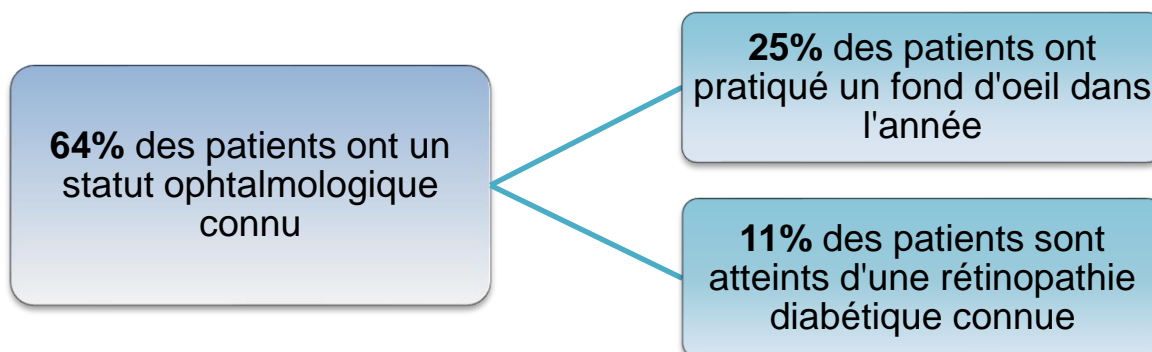
Tout d'abord, les caractéristiques générales de la population (Tableau 1) révèlent que la population globale de patients est composée majoritairement d'hommes à 72%, âgés d'en moyenne 68 ans. Une proportion de 39% des patients ont été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque. La FEVG moyenne est de 51% (+/- 14). La grande majorité des patients (80%) sont suivis pour une cardiopathie ischémique. Concernant l'équilibre glycémique des patients, l'HbA1c moyenne est de 7,6% (+/- 1,3).

Population globale (n = 44 patients)		
Âge (années)		68 (+/- 9)
Sexe (H / F)		72 % / 18 %
IMC (kg/m ²)		29,0 (+/- 4,5)
HbA1c (%)		7,6 (+/- 1,3)
DFG (mL/min)		77 (+/- 18,9)
Pression artérielle (mmHg)		
	<i>PA systolique</i>	138 (+/- 20)
	<i>PA diastolique</i>	76 (+/- 8)
FEVG (%)		51 (+/- 14)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque		39 %
Cardiopathie		
	<i>Ischémique</i>	80 %
	<i>CMD</i>	14 %
	<i>Hypertrophique</i>	7 %
	<i>Valvulaire</i>	9 %
	<i>Rythmique</i>	7 %
Traitement antidiabétique initial		
	<i>Aucun</i>	5 %
	<i>Mono- / Bi- / Trithérapie</i>	34 % / 34 % / 27 %
	<i>Insuline</i>	14 %
	<i>Metformine</i>	73 %
	<i>SU/Glinides</i>	36 %
	<i>iDPP4</i>	43 %
	<i>GLP1-Ra</i>	7 %
	<i>iSGLT2</i>	0 %
Traitement insuffisance cardiaque		
	<i>Aucun</i>	5 %
	<i>Mono- / Bi- / Tri- / Quadrithérapie</i>	14 % / 36 % / 36 % / 9 %
	<i>IEC / ARA2</i>	59 %
	<i>Bêtabloquants</i>	77 %
	<i>Diurétiques</i>	41 %
	<i>MRA</i>	27 %
	<i>ARNi</i>	11 %
	<i>Ivabradine</i>	2 %

Parmi tous ces patients, très peu déclaraient un suivi diabétologique (Figure 1), car seulement 3 patients (soit 7% de la population globale) ont un diabétologue référent. Cela laisse suggérer, que la plupart des patients ont un suivi diabétologique par l'intermédiaire de leur médecin traitant, ou qu'ils n'ont tout simplement aucun suivi pour certains.

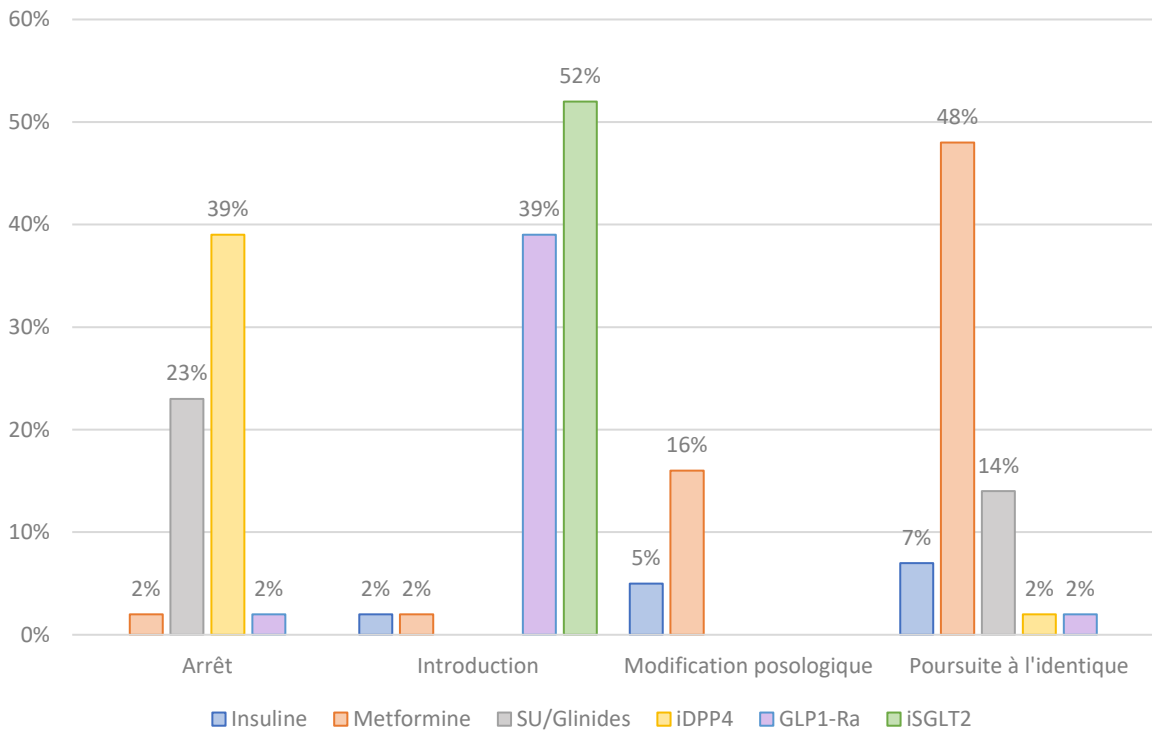


Concernant le statut de surveillance des complications ophtalmologiques (Figure 2), seulement 64% des patients font état d'un suivi régulier. Parmi eux, 25% ont subi un fond d'œil dans l'année et 11% souffrent d'une rétinopathie diabétique connue.



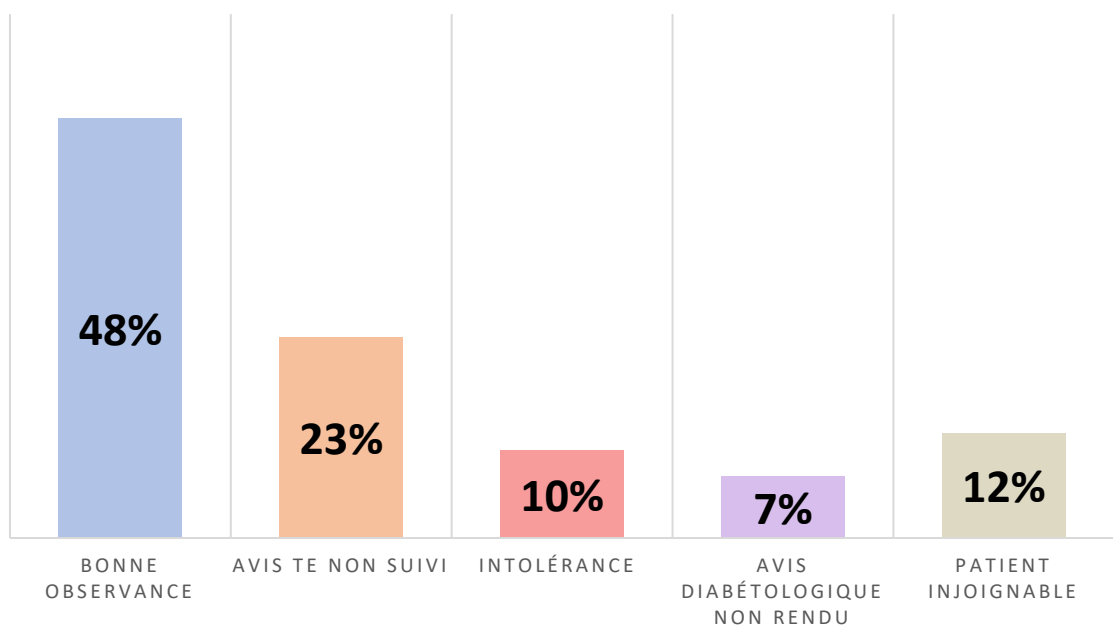
Lorsque nous nous intéressons aux modifications apportées par la téléexpertise (Figure 3), il n'est pas étonnant de voir que chez la grande majorité des patients, nous avons introduit un GLP1-Ra dans 39% des cas, et un iSGLT2 dans 52% des cas. La metformine a bien évidemment encore sa place, car il a été proposé de la poursuivre chez plus de la moitié des patients. Une adaptation posologique de la metformine était préconisée dans 16% des cas. Enfin, les iDPP4 ont largement été arrêtés chez 39% des patients, au profit des GLP1-Ra et des iSGLT2.

Préconisation d'adaptation thérapeutique après téléexpertise (n = 44 patients)



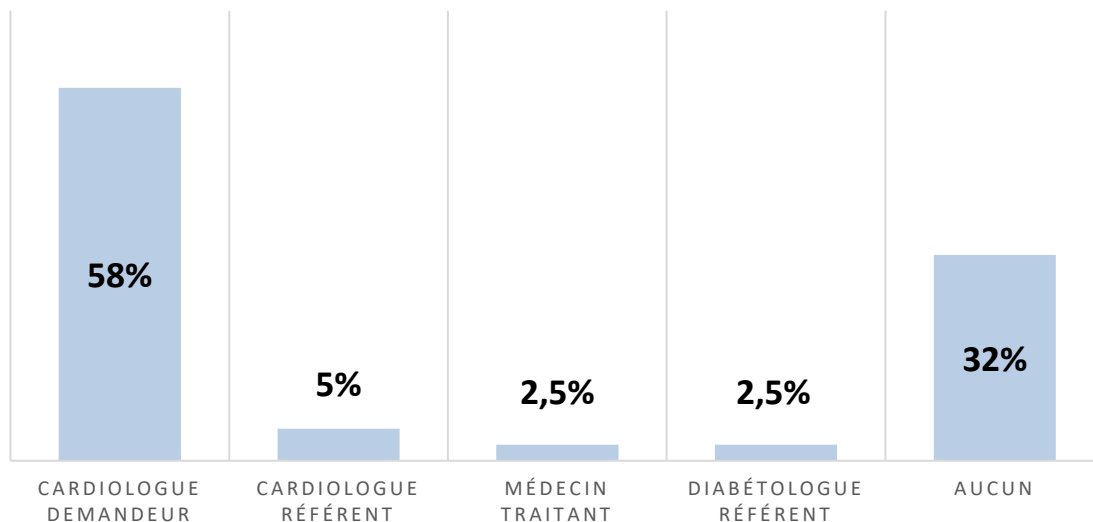
Concernant l'observance des traitements et leur mise en œuvre (Figure 4), 48% des patients ont une bonne observance du traitement et 10% des patient ont arrêté leur traitement devant l'apparition d'effets indésirables. Cependant, 23% des avis diabétologiques n'ont pas été suivis et 3 avis n'ont pas été rendus (soit 7%).

Observance à distance (n = 40 patients)

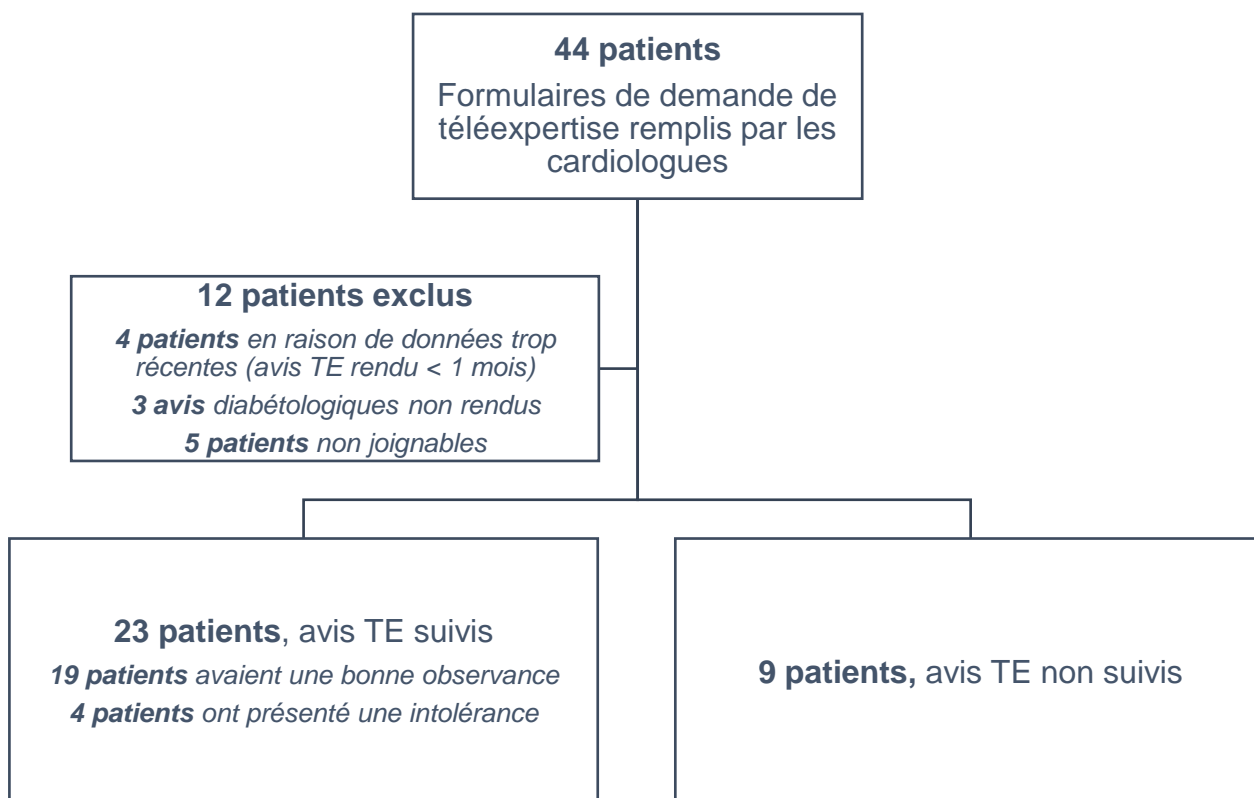


Parmi l'ensemble des prescripteurs (Figure 5), nous constatons que la grande majorité des prescriptions est assurée par le cardiologue demandeur. En revanche, seul 1 médecin traitant a suivi les recommandations proposées par la téléexpertise.

Répartition des prescripteurs (n = 40 patients)



A distance de ces préconisations d'adaptation thérapeutique, en vue d'une analyse comparative, nous avons exclu 12 patients, comme le montre le flow-chart (Figure 6) :



Nous avons ensuite comparé les 2 groupes de patients, chez qui les avis avaient été suivis (23 patients) versus les avis non suivis (9 patients). Tout d'abord, nous avons comparé les données de base chez ces patients (Tableau 2). Ces données nous révèlent que les avis ont été significativement plus suivis chez des patients avec une FEVG en moyenne plus basse (de façon significative), une proportion d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque plus élevée (de façon non significative), les patients souffrant de cardiomyopathie dilatée (de façon significative $p < 0,001$), ainsi qu'un traitement de l'insuffisance cardiaque plus intensif (de façon significative $p < 0,0001$, pour les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, de façon non significative pour les ARNi).

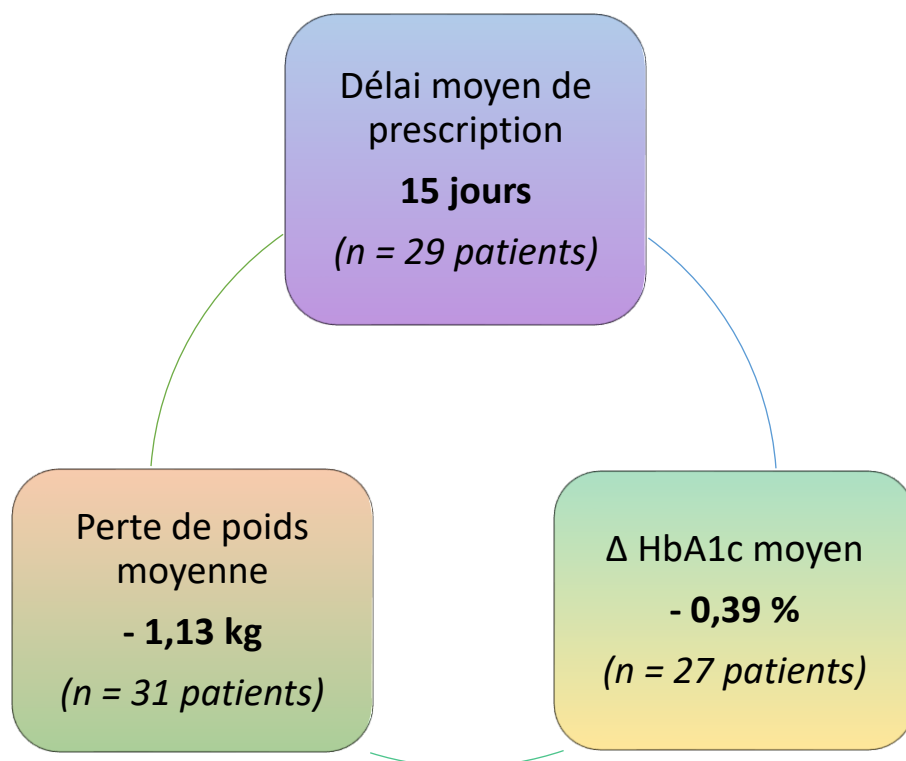
Données de base	TE suivie (n = 23)	TE non suivie (n = 9)	Valeur p
Âge (années)	68,3 (+/- 7,7)	69 (+/- 8,0)	NS
IMC (kg/m ²)	28,6 (+/- 3,9)	28,7 (+/- 4,0)	NS
HbA1c (%)	7,2 (+/- 1,0)	8,0 (+/- 1,6)	NS
DFG (mL/min)	78,8 (+/- 19,8)	66,4 (+/- 17)	NS
Pression artérielle (mmHg)			
<i>PA systolique</i>	133 (+/- 19)	138 (+/- 16)	NS
<i>PA diastolique</i>	74 (+/- 9)	76 (+/- 5)	NS
FEVG (%)	46 (+/- 16)	52 (+/- 12)	NS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (%)	48 %	44 %	NS
Traitement antidiabétique initial			
<i>Aucun</i>	0 %	11 %	***
<i>Insuline</i>	9 %	22 %	*
<i>Metformine</i>	78 %	67 %	NS
<i>SU/Glinides</i>	30 %	44 %	NS
<i>iDPP4</i>	61 %	22 %	****
<i>GLP1-Ra</i>	4 %	11 %	NS
<i>iSGLT2</i>	0 %	0 %	NS
Statut ophtalmologique			
<i>FO < 1 an</i>	17 %	11 %	NS
<i>Rétinopathie</i>	13 %	11 %	NS
Cardiopathie			
<i>Ischémique</i>	70 %	89 %	**
<i>CMD</i>	26 %	0 %	****
<i>Hypertrophique</i>	9 %	11 %	NS
<i>Valvulaire</i>	9 %	0 %	NS
<i>Rythmique</i>	13 %	0 %	***
Traitement insuffisance cardiaque			
<i>Aucun</i>	4 %	11 %	NS
<i>IEC / ARA2</i>	52 %	67 %	*
<i>Bêta-bloquants</i>	74 %	78 %	NS
<i>Diurétiques</i>	39 %	44 %	NS
<i>MRA</i>	48 %	0 %	****
<i>ARNi</i>	17 %	11 %	NS
<i>Ivabradine</i>	4 %	0 %	NS
NS : non significatif			
* $p < 0,05$			
** $p < 0,01$			
*** $p < 0,001$			
**** $p < 0,0001$			

Par la suite, nous avons comparé ces 2 populations sur les résultats de l'étude (Tableau 3). Cette comparaison met en évidence une différence nettement significative ($p < 0,0001$) entre l'association d'un avis correctement suivi et la préconisation d'instauration d'un traitement par iSGLT2. A l'inverse, lorsqu'un traitement injectable par GLP1-Ra était proposé par téléexpertise, une majorité d'avis n'était pas suivie ($p < 0,0001$). La proportion d'arrêt médicamenteux majoritairement significative ($p < 0,0001$) de la classe des iDPP4, est aussi un reflet de ce résultat. Effectivement, cette classe a été majoritairement arrêtée au profit d'un traitement par iSGLT2. De même lorsqu'une introduction d'insulinothérapie était préconisée par la téléexpertise, les avis étaient significativement non suivis. ($p < 0,001$)

A noter, la variation de perte de poids, entre le début de l'étude et l'appel téléphonique, est significativement plus importante dans le groupe des avis suivis. Ceci est vraisemblablement en lien avec l'effet connu de la classe des iSGLT2 en grand majorité présente dans cette population, et bien évidemment dans une moindre mesure l'effet bénéfique des GLP1-Ra.

Résultats	TE suivie (n = 23)	TE non suivie (n = 9)	Valeur p
Arrêt d'un traitement			
<i>Insuline</i>	0 %	0 %	NS
<i>Metformine</i>	4 %	0 %	NS
<i>SU/Glinides</i>	22 %	11 %	NS
<i>iDPP4</i>	57 %	22 %	****
<i>GLP1-Ra</i>	4 %	0 %	NS
<i>iSGLT2</i>	0 %	0 %	NS
Introduction d'un traitement			
<i>Insuline</i>	0 %	11 %	***
<i>Metformine</i>	4 %	0 %	NS
<i>SU/Glinides</i>	0 %	0 %	NS
<i>iDPP4</i>	0 %	0 %	NS
<i>GLP1-Ra</i>	22 %	56 %	****
<i>iSGLT2</i>	78 %	33 %	****
Modification posologique			
<i>Metformine</i>	22 %	11 %	NS
Δ HbA1c (%)	- 0,35 (+/- 0,80)	- 0,23 (+/- 0,57)	NS
Δ Perte de poids (kg)	- 1,59 (+/- 3,02)	0,143 (+/- 0,9)	*
NS : non significatif			
* p < 0,05			
** p < 0,01			
*** p < 0,001			
**** p < 0,0001			

Enfin, concernant le suivi post-téléexpertise, même si les données comportent des données manquantes dans au moins 1/3 des cas, il est intéressant de constater que la téléexpertise a eu un effet bénéfique sur l'équilibre glycémique et la perte de poids moyenne des patients. Concernant le délai entre l'avis par téléexpertise et la prescription, il s'établit en moyenne à 15 jours.



VI. Discussion

Cette étude a permis d'apprécier en pratique courante l'utilisation de la téléexpertise. Cet outil novateur permet de faciliter l'adaptation thérapeutique des traitements antidiabétiques chez une population à risque, en évitant une consultation physique.

Nous avons montré que cette organisation est faisable, avec 44 téléexpertises demandées par les cardiologues du CHU sur une période de 6 mois. Il faut souligner que seuls 4 ou 5 cardiologues (sur un total d'une vingtaine) ont pris l'habitude d'avoir recours à la téléexpertise, ce qui suggère une activité potentiellement croissante.

Il semble particulièrement important de faciliter la prescription des nouvelles classes thérapeutiques chez les patients diabétiques de type 2 car une étude épidémiologique récente a montré que ces traitements sont très largement sous-utilisés dans la population diabétique à haut risque cardiovasculaire, malgré les niveaux de preuves importants et les recommandations internationales mettant en avant les GLP1-Ra et les iSGLT2. ⁽⁴⁴⁾ En effet, dans l'étude CAPTURE ⁽⁴⁷⁾, analysant un ensemble de 9823 patients DT2 à travers 13 pays, les résultats démontrent que les GLP1-Ra et iSGLT2 ayant démontré un bénéfice sur la réduction de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs, ne sont prescrits que dans 22% des cas, chez une population composée de 35% de patients présentant un antécédent de pathologie cardiovasculaire, et 86% à haut risque cardiovasculaire.

En ce qui concerne la partie descriptive de l'étude, nous avons montré que, majoritairement à 39%, les inhibiteurs de DPP4 (iDPP4) ont été arrêtés au profit des traitements par iSGLT2 et GLP1-Ra. En effet, la classe médicamenteuse des iDPP4, permet certes une amélioration de l'équilibre glycémique tout aussi importante que les iSGLT2, cependant elle a prouvé une neutralité sur le plan de la protection cardiovasculaire, et non une supériorité. ⁽⁴⁸⁾ Par ailleurs, lorsqu'un traitement par GLP1-Ra est envisagé, la question d'arrêt des iDPP4 ne se pose pas, car ces 2 classes médicamenteuses possèdent des mécanismes d'action similaires.

Concernant la préconisation d'adaptation thérapeutique préférentielle entre les GLP1-Ra et les iSGLT2, celle-ci était motivée par le profil de comorbidités du patient. Même si ces 2 classes médicamenteuses possèdent une réduction quasi similaire au sujet du score de MACE, les iSGLT2 possèdent un effet bénéfique plus marqué sur la

prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et sur la réduction de la progression d'une maladie rénale. ⁽⁴⁹⁾

Quant aux nombreux arrêts concernant la classe des sulfamides, à hauteur de 23% dans notre étude, ceux-ci étaient motivés par leurs effets connus sur l'augmentation du risque d'hypoglycémies sévères et d'une augmentation du risque de survenue d'évènements coronariens lorsqu'ils sont notamment comparés à une utilisation de la metformine en monothérapie. ⁽⁵⁰⁾

Enfin, dans 18% des cas, la téléexpertise a proposé d'interrompre la metformine ou d'adapter sa dose en raison le plus souvent d'une inadaptation de la posologie de ce traitement à la fonction rénale du patient, l'exposant alors à un risque d'acidose lactique en cas d'événement intercurrent. ⁽⁵¹⁾

Concernant la partie analytique de comparaison des patients pour lesquels la téléexpertise a été suivie ou non suivie, nous avons tout d'abord montré une différence dans le profil cardiologique de ces deux populations. Les patients pour lesquels la téléexpertise n'était pas suivie était plus souvent atteints de cardiopathie d'origine ischémique et avaient un traitement moins complet de l'insuffisance cardiaque.

De plus, la comparaison des résultats entre les 2 populations, révèle qu'il existe une probable réticence quant à la prescription d'un traitement injectable. En effet, il existe une différence significative de la proportion des préconisations de mise en route des GLP1-Ra et de l'insuline dans le groupe des avis non suivis. Cela laisse suggérer qu'une téléexpertise n'est pas la méthode la plus adaptée lorsqu'on envisage l'instauration d'un traitement injectable. Une des raisons les plus probables, s'avère être en lien avec l'éducation thérapeutique qu'un tel traitement implique, et ne relevant souvent pas du ressort ou de la compétence du médecin requérant. A l'inverse, une proposition d'introduction d'un traitement oral par iSGLT2 est majoritairement mieux suivie, certainement en lien avec la galénique, mais aussi avec des effets bénéfiques attendus très prometteurs, rendant plus facile l'argumentation déployée lors de son instauration dans cette population particulière. Nous pouvons aussi suggérer que la relation médecin-malade n'est pas la même chez ces patients du fait de la chronicité et la sévérité de leur pathologie. L'hypothèse d'une compliance plus importante vis-à-vis des prescriptions de leurs médecins spécialistes habituels, pourrait potentiellement être à prendre en considération.

En l'état actuel, les délais de consultations de spécialistes restent un problème majeur dans notre système de soins. Les nouvelles technologies permettent de proposer une alternative, par la rapidité de leur utilisation et plus spécifiquement d'un délai moyen de prescription rapide, d'en moyenne 15 jours dans notre étude.

En ce qui concerne la place du médecin traitant, celle-ci pose des questions quant à son rôle dans le parcours de soin. Effectivement, seulement 1 médecin avait suivi les recommandations de téléexpertise lors de sa prescription. Néanmoins, cette donnée est sous réserve que la plupart des avis rendus proposaient une introduction d'un iSGLT2, molécule ne pouvant actuellement pas être prescrite par un médecin généraliste.

Le point fort de cette étude est son caractère innovant, peu d'études évaluent la téléexpertise. Seule la France semble s'emparer de cette avancée, car elle dispose d'un cadre réglementaire national et une base de remboursement, contrairement aux autres pays. A titre d'exemple, quelques études sont en cours concernant la téléexpertise, notamment dans le domaine de la diabétologie. Au CHU de Strasbourg, les équipes étudient l'effet d'un avis diabétologique rendu par téléexpertise sur un objectif d'amélioration du temps dans la cible glycémique des patients atteint du COVID et traité par corticostéroïde versus une prise en charge habituelle dans le service d'infectiologie où ils se trouvent hospitalisés. ⁽⁵²⁾ Dans cette étude, 2 groupes de patients sont analysés : le premier groupe concerné par la téléexpertise, chez lequel les patients disposent d'un capteur de mesure continue de la glycémie interstitielle, et pour lequel les données sont collectées par le service de diabétologie toutes les 48h afin d'adapter l'insulinothérapie. Dans le deuxième groupe, les adaptations thérapeutiques de l'insulinothérapie sont laissées à la discrétion du service de maladie infectieuse dans lequel les patients se trouvent hospitalisés. Dans ce groupe, la surveillance glycémique doit être composée d'au minimum 3 contrôles glycémiques capillaires par jour pour adapter l'insulinothérapie. Par ailleurs, ce groupe de patients est aussi équipé de capteurs de mesure continue du glucose, mais leurs données ne sont pas interprétables par le service où ils se trouvent prises en charge. Ce capteur est uniquement utilisé pour l'analyse du critère primaire du temps dans la cible à la fin de l'hospitalisation.

Une autre étude en cours, nommée TELERETINO, menée par le centre hospitalier Sud Francilien, évalue quant à elle le bénéfice d'un avis par téléexpertise au sujet de la surveillance d'une rétinopathie diabétique modérée. ⁽⁵³⁾ Cette étude compare 2 stratégies de surveillance, l'une conventionnelle après une consultation avec un orthoptiste pour la mesure de l'acuité visuelle, la mesure de la tonalité oculaire par tonomètre à air pulsé, les images de rétinographie et la tomographie par cohérence optique (OCT), les résultats sont évalués sur place par un ophtalmologue, puis les données sont envoyées via une application médicale sécurisée en ligne à un ophtalmologue expert en rétinopathie diabétique pour évaluation.

Dans le domaine de l'ophtalmologie, cet outil pourrait devenir prometteur, car comme le montre notre étude, une grande partie des patients n'ont pas de dépistage régulier de la rétinopathie diabétique. En France, selon les données de la ROSP ⁽⁵⁴⁾ des médecins généralistes fin 2020, 1/3 des patients diabétiques n'ont pas eu de contact avec un ophtalmologue depuis plus de 2 ans. La lecture différée de rétinoographies est un parfait exemple de télémédecine en pratique courante en France, et elle s'y développe progressivement. D'ailleurs, elle est même remboursée par l'Assurance maladie pour des patients âgés de moins de 70 ans, sans rétinopathie diabétique connue.

Les limites de cette étude sont, d'une part, son caractère observationnel, sans analyse comparative à un modèle conventionnel de parcours de soin. De plus, le monocentrisme de l'étude ne reflète pas non plus les habitudes des autres centres hospitaliers français. D'autre part, le groupe des avis non suivis n'était composé que de seulement 9 patients, ce qui confère une moindre représentativité à ce groupe. Enfin, le fait de joindre téléphoniquement le patient et le recueil de données en partie déclarative peut représenter une source de biais sur les données recueillies.

VII. Conclusion

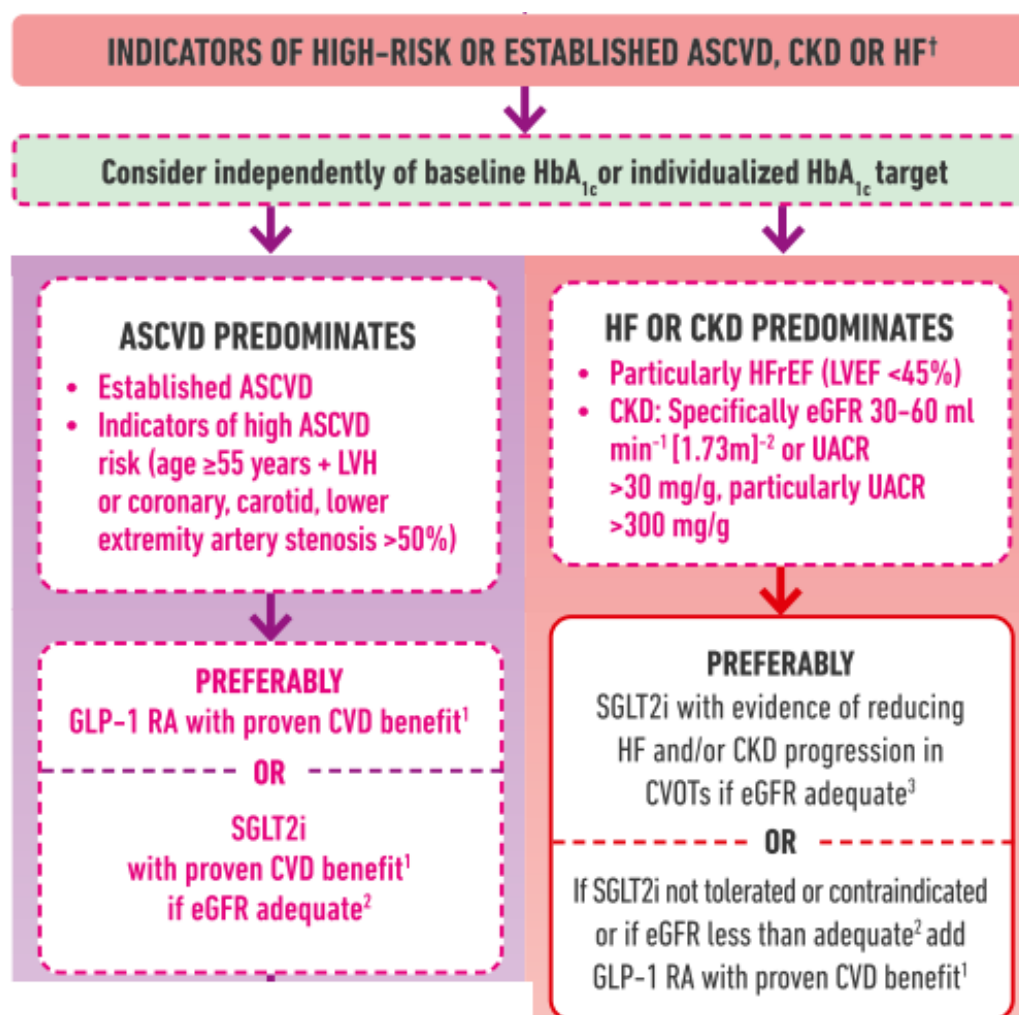
Depuis quelques années, deux nouvelles classes de médicaments antidiabétiques, les agonistes des récepteurs du GLP1 et les inhibiteurs du SGLT2 ont démontré leur capacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs et l'insuffisance cardiaque, indépendamment de l'amélioration glycémique, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Ces résultats ont donc révolutionné l'approche thérapeutique du patient DT2 à haut risque et ouvrent des perspectives nouvelles. Cependant, ces traitements sont actuellement sous-utilisés et des organisations nouvelles sont à mettre en place afin de faire bénéficier ces patients de la double expertise diabétologique et cardiologique.

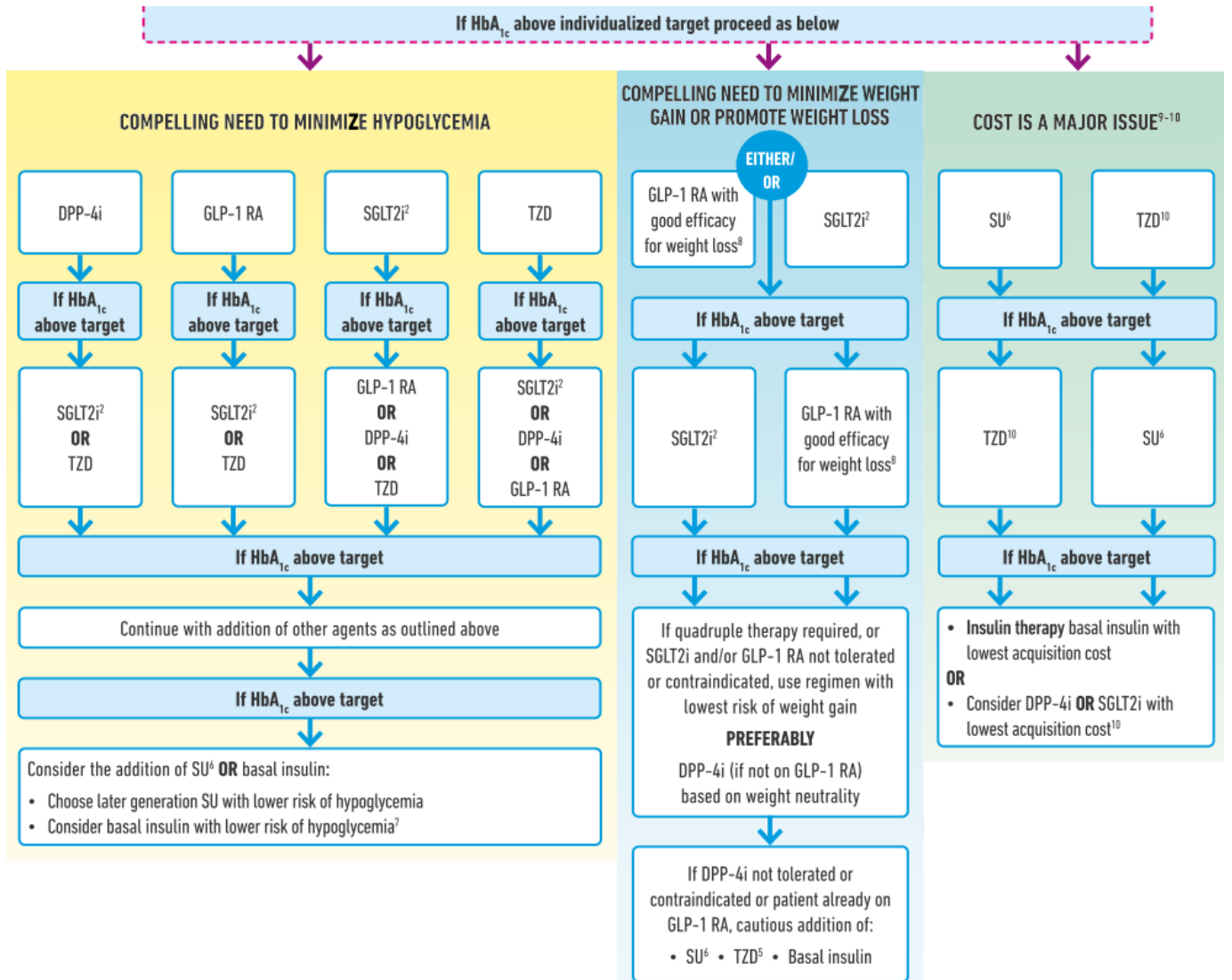
Notre expérience de téléexpertise diabétologique montre des résultats encourageants pour faciliter la prescription des traitements diabétologiques cardioprotecteurs. Néanmoins, nos résultats sont quelque peu hétérogènes selon le profil des patients. Ainsi, un travail complémentaire sera nécessaire pour tenter d'optimiser le succès de la téléexpertise chez un plus grand nombre de patients.

VIII. Annexes

Annexe 1



Annexe 2



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.

2. Be aware that SGLT2i labeling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use

3. Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF

4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

6. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia. Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i

7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide

9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Updates to the 2018 consensus report are indicated in magenta font

Annexe 3

Formulaire de demande de télé-expertise diabétologique

Cardiologue demandeur : _____

Médecin traitant : _____

Cardiologue traitant : _____

Diabétologue traitant : _____

Identité patient

Nom : _____ Prénom : _____ DDN : _____

Situation diabétologique

HbA1c < 3 mois : OUI/NON ; _____% DFG < 3 mois : OUI/NON ; _____mL/min

Poids : _____Kg (Optionnel : photo de la dernière page du carnet glycémique en pj du mail)

Fond d'œil < 1 an : OUI/NON Rétinopathie : OUI/NON LASER récent : OUI/NON

Situation cardiologique

Type de cardiopathie : _____ FEVG : _____%

Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque : OUI / NON

Traitement de l'insuffisance cardiaque :

IEC/ARA2 : OUI/NON BB : OUI/NON MRA : OUI/NON

ARNI : OUI/NON diurétiques : OUI/NON Ivabradine :

OUI/NON

DAI : OUI/NON Resynchronisation : OUI/NON

PAS/PAD moyenne : _____mmHg

Traitement du diabète en cours (oral et/ou injectable) (Thésaurus disponible au verso)

	Molécule	Dosage	Posologie
1-	_____	_____	_____
2-	_____	_____	_____
3-	_____	_____	_____
4-	_____	_____	_____
5-	_____	_____	_____

Commentaire libre

Annexe 4

Le 01/04/2021

Cher Confrère,

J'ai été amené à analyser le dossier de [REDACTED], né le [REDACTED] dans le cadre d'une télé expertise diabétologique.

Ce patient est actuellement en réadaptation cardiaque ambulatoire à la clinique de la Miséricorde. Il a une cardiomyopathie dilatée non ischémique avec une fraction d'éjection à 23%. Il est traité au long cours par TAHOR 20, ENTRESTO 49/51x2, BISOPROLOL 5, KARDEGIC 75. Il a un diabète de type 2 connu depuis plusieurs années traité uniquement par METFORMINE 500 1/jour avec une HbA1c qui était en janvier à 6,3%. Sa fonction rénale est parfaite avec un DFG à 101ml/minute. Son poids est de 84kg. Il n'y a pas de notion de rétinopathie ou de neuropathie. Sa pression artérielle est à 130/80mmHg.

Compte tenu de son insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, il serait pertinent de mettre en route de la DAPAGLIFLOZINE 10mg par jour en complément de METFORMINE 500mg/jour. Cette bithérapie n'entraîne aucun risque hypoglycémique.

Il faut informer le patient du risque faible mais possible de mycose génitale (moins de 5% de risque chez l'homme). La pression artérielle devra être surveillée à la mise en route du traitement (possible potentialisation de l'effet hypotensif de l'ENTRESTO).

La surveillance diabétologique usuelle doit être poursuivie avec un contrôle de l'hémoglobine glyquée trois à quatre fois par an et annuellement un bilan plus complet avec fonction rénale, micro albuminurie, bilan lipidique, bilan hépatique, et fond d'oeil.

Je reste à disposition pour tout renseignement complémentaire.

Bien confraternellement.

[REDACTED]

IX. Bibliographie

1. Atlas du diabète de la FID 9ème édition 2019 [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
2. Mandereau-Bruno L. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. 2017;6.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 7 janv 2020;41(2):255-323.
4. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. oct 2014;2(10):843-51.
5. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 12 févr 2019;73(5):602-11.
6. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. janv 2018;61(1):21-8.
7. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
8. Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2018;47(1):81-96.
9. 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 Lond Engl*. 12 sept 1998;352(9131):854-65.
10. Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: a critical reappraisal. *Diabetes Metab*. juin 2014;40(3):176-85.
11. Décret n° 2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémédecine. 2010-1229 oct 19, 2010.
12. Arrêté du 1er août 2018 portant approbation de l'avenant n° 6 à la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016.
13. Plus d'1 médecin sur 2 a recours à la téléconsultation [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/plus-d1-medecin-sur-2-recours-la-teleconsultation>
14. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep*. 27 nov 2019;19(12):151.
15. Wallach JD, Wang K, Zhang AD, Cheng D, Grossetta Nardini HK, Lin H, et al. Updating insights into rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: individual patient and summary level meta-analyses. *The BMJ*. 5 févr 2020;368:17078.

16. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 10 janv 2012;344:d7771.
17. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 1 janv 2015;37(1):225-241.e8.
18. Stranges P, Khanderia U. Diabetes and cardiovascular disease: focus on glucagon-like peptide-1 based therapies. *Ther Adv Drug Saf*. août 2012;3(4):185-201.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
20. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 15 sept 2021;20(1):189.
21. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. oct 2019;7(10):776-85.
22. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. janv 2017;19(1):69-77.
23. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 août 2016;316(5):500-8.
24. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2 sept 2021;385(10):896-907.
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 29 août 2019;381(9):841-51.
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1834-44.
27. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 13 juill 2019;394(10193):121-30.
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
29. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 janv 2019;380(4):347-57.

30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 août 2017;377(7):644-57.
31. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol*. 5 août 2019;18(1):99.
32. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):323-34.
33. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1436-46.
35. Boehringer Ingelheim. A Multicentre International Randomized Parallel Group Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial of EMPagliflozin Once Daily to Assess Cardio-renal Outcomes in Patients With Chronic KIDNEY Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 sept [cité 3 oct 2021]. Report No.: NCT03594110. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1413-24.
38. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 27 août 2021;
39. AstraZeneca. An International, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 oct [cité 3 oct 2021]. Report No.: NCT03619213. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213>
40. McDonagh T. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 30 août 2021;
41. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem*. 16 oct 2020;295(42):14379-90.
42. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia*. juin 2019;62(6):926-38.

43. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Wilding JP, Khunti K, et al. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol*. 5 juin 2018;71(22):2497-506.
44. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. janv 2021;44(Suppl 1):S111-24.
45. DREES. La moitié des rendez-vous sont obtenus en 2 jours chez le généraliste, en 52 jours chez l'ophtalmologiste. oct 2018; Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-08/er1085-2.pdf>
46. ASIP Santé. Etude pour l'accompagnement au déploiement de la télémédecine : Etude comparative sur le développement de la télémédecine à l'international [Internet]. 2019. Disponible sur: https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/ASIP_TLM_Etude_comparative_developpement_telemedecine_international_VF2.pdf
47. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol*. 27 juill 2021;20(1):154.
48. Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, Cavender MA, Norhammar A, Jørgensen ME, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2020;8(7):606-15.
49. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 23 avr 2019;139(17):2022-31.
50. Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ*. 18 juill 2018;362:k2693.
51. Briet C, Saraval-Gross M, Kajbaf F, Fournier A, Hary L, Lalau J-D. Erythrocyte metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying severity of chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. févr 2012;5(1):65-7.
52. University Hospital, Strasbourg, France. Tele-expertise for Glycemic Control Monitoring in Patients With Diabetes Hospitalized for Covid-19 Infection [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv. Report No.: NCT04726163. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04726163>
53. Centre Hospitalier Sud Francilien. COMPARISON OF MONITORING OF MODERATE DIABETIC RETINOPATHY BY TELE-EXPERTISE AND CONVENTIONAL OPHTHALMOLOGICAL CONSULTATION [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 déc. Report No.: NCT03437018. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03437018>
54. Dépistage de la rétinopathie diabétique [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/soin-depistage-retinopathie-diabetique/soin-depistage-retinopathie-diabetique>

X. Tableaux et figures

Tableau 1

Population globale (n = 44 patients)	
Âge (années)	68 (+/- 9)
Sexe (H / F)	72 % / 18 %
IMC (kg/m ²)	29,0 (+/- 4,5)
HbA1c (%)	7,6 (+/- 1,3)
DFG (mL/min)	77 (+/- 18,9)
Pression artérielle (mmHg)	
<i>PA systolique</i>	138 (+/- 20)
<i>PA diastolique</i>	76 (+/- 8)
FEVG (%)	51 (+/- 14)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	
Cardiopathie	
<i>Ischémique</i>	80 %
<i>CMD</i>	14 %
<i>Hypertrophique</i>	7 %
<i>Valvulaire</i>	9 %
<i>Rythmique</i>	7 %
Traitement antidiabétique initial	
<i>Aucun</i>	5 %
<i>Mono- / Bi- / Trithérapie</i>	34 % / 34 % / 27 %
<i>Insuline</i>	14 %
<i>Metformine</i>	73 %
<i>SU/Glinides</i>	36 %
<i>iDPP4</i>	43 %
<i>GLP1-Ra</i>	7 %
<i>iSGLT2</i>	0 %
Traitement insuffisance cardiaque	
<i>Aucun</i>	5 %
<i>Mono- / Bi- / Tri- / Quadrithérapie</i>	14 % / 36 % / 36 % / 9 %
<i>IEC / ARA2</i>	59 %
<i>Bêtabloquants</i>	77 %
<i>Diurétiques</i>	41 %
<i>MRA</i>	27 %
<i>ARNi</i>	11 %
<i>Ivabradine</i>	2 %

Tableau 2

Données de base	TE suivie (n = 23)	TE non suivie (n = 9)	Valeur p
Âge (années)	68,3 (+/- 7,7)	69 (+/- 8,0)	NS
IMC (kg/m ²)	28,6 (+/- 3,9)	28,7 (+/- 4,0)	NS
HbA1c (%)	7,2 (+/- 1,0)	8,0 (+/- 1,6)	NS
DFG (mL/min)	78,8 (+/- 19,8)	66,4 (+/- 17)	NS
Pression artérielle (mmHg)			
<i>PA systolique</i>	133 (+/- 19)	138 (+/- 16)	NS
<i>PA diastolique</i>	74 (+/- 9)	76 (+/- 5)	NS
FEVG (%)	46 (+/- 16)	52 (+/- 12)	NS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (%)	48 %	44 %	NS
Traitement antidiabétique initial			
<i>Aucun</i>	0 %	11 %	***
<i>Insuline</i>	9 %	22 %	*
<i>Metformine</i>	78 %	67 %	NS
<i>SU/Glinides</i>	30 %	44 %	NS
<i>iDPP4</i>	61 %	22 %	****
<i>GLP1-Ra</i>	4 %	11 %	NS
<i>iSGLT2</i>	0 %	0 %	NS
Statut ophtalmologique			
<i>FO < 1 an</i>	17 %	11 %	NS
<i>Rétinopathie</i>	13 %	11 %	NS
Cardiopathie			
<i>Ischémique</i>	70 %	89 %	**
<i>CMD</i>	26 %	0 %	****
<i>Hypertrophique</i>	9 %	11 %	NS
<i>Valvulaire</i>	9 %	0 %	NS
<i>Rythmique</i>	13 %	0 %	***
Traitement insuffisance cardiaque			
<i>Aucun</i>	4 %	11 %	NS
<i>IEC / ARA2</i>	52 %	67 %	*
<i>Bêtabloquants</i>	74 %	78 %	NS
<i>Diurétiques</i>	39 %	44 %	NS
<i>MRA</i>	48 %	0 %	****
<i>ARNi</i>	17 %	11 %	NS
<i>Ivabradine</i>	4 %	0 %	NS

NS : non significatif
* p < 0,05
** p < 0,01
*** p < 0,001
**** p < 0,0001

Tableau 3

Résultats	TE suivie (n = 23)	TE non suivie (n = 9)	Valeur p
Arrêt d'un traitement			
<i>Insuline</i>	0 %	0 %	NS
<i>Metformine</i>	4 %	0 %	NS
<i>SU/Glinides</i>	22 %	11 %	NS
<i>iDPP4</i>	57 %	22 %	****
<i>GLP1-Ra</i>	4 %	0 %	NS
<i>iSGLT2</i>	0 %	0 %	NS
Introduction d'un traitement			
<i>Insuline</i>	0 %	11 %	***
<i>Metformine</i>	4 %	0 %	NS
<i>SU/Glinides</i>	0 %	0 %	NS
<i>iDPP4</i>	0 %	0 %	NS
<i>GLP1-Ra</i>	22 %	56 %	****
<i>iSGLT2</i>	78 %	33 %	****
Modification posologique			
<i>Metformine</i>	22 %	11 %	NS
Δ HbA1c (%)	- 0,35 (+/- 0,80)	- 0,23 (+/- 0,57)	NS
Δ Perte de poids (kg)	- 1,59 (+/- 3,02)	0,143 (+/- 0,9)	*
NS : non significatif			
* p < 0,05			
** p < 0,01			
*** p < 0,001			
**** p < 0,0001			

Figure 1

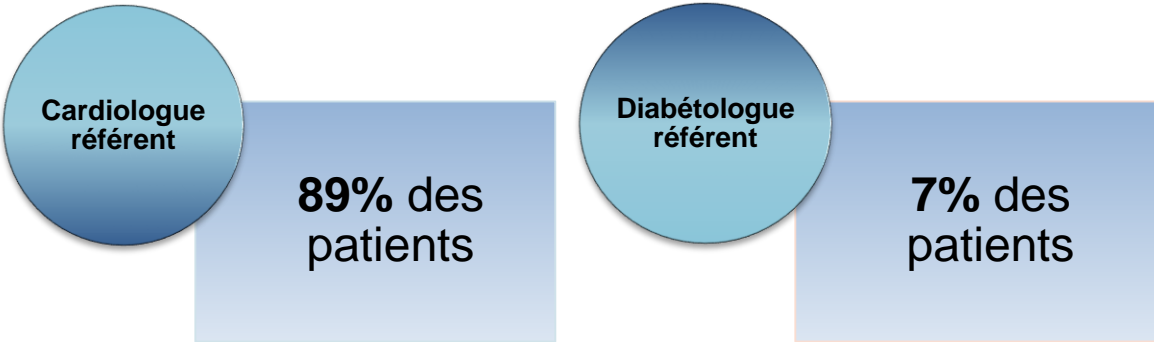


Figure 2

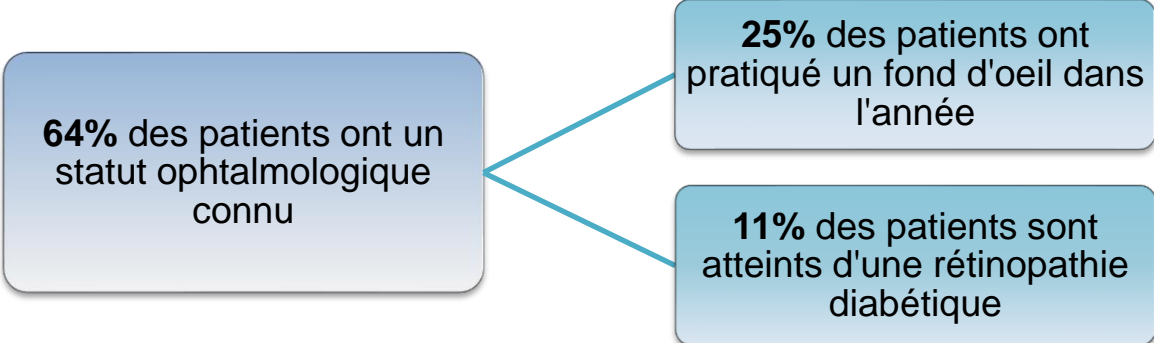


Figure 3

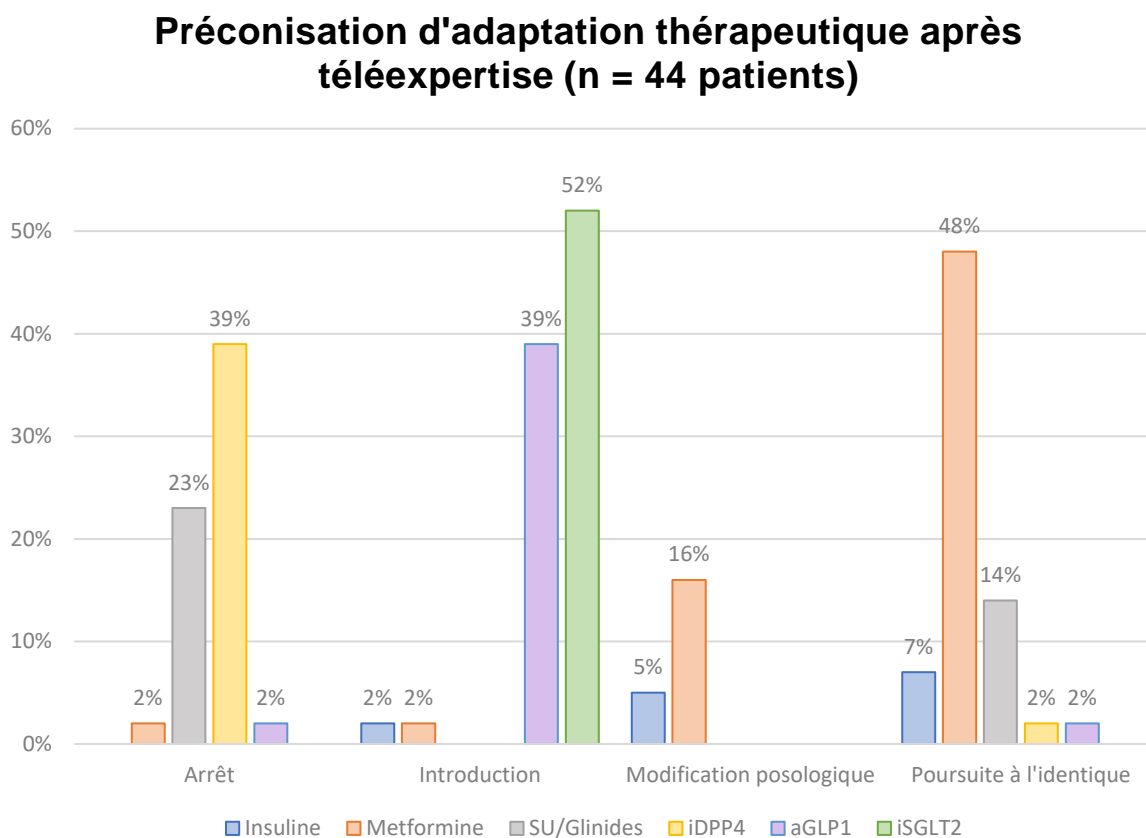


Figure 4

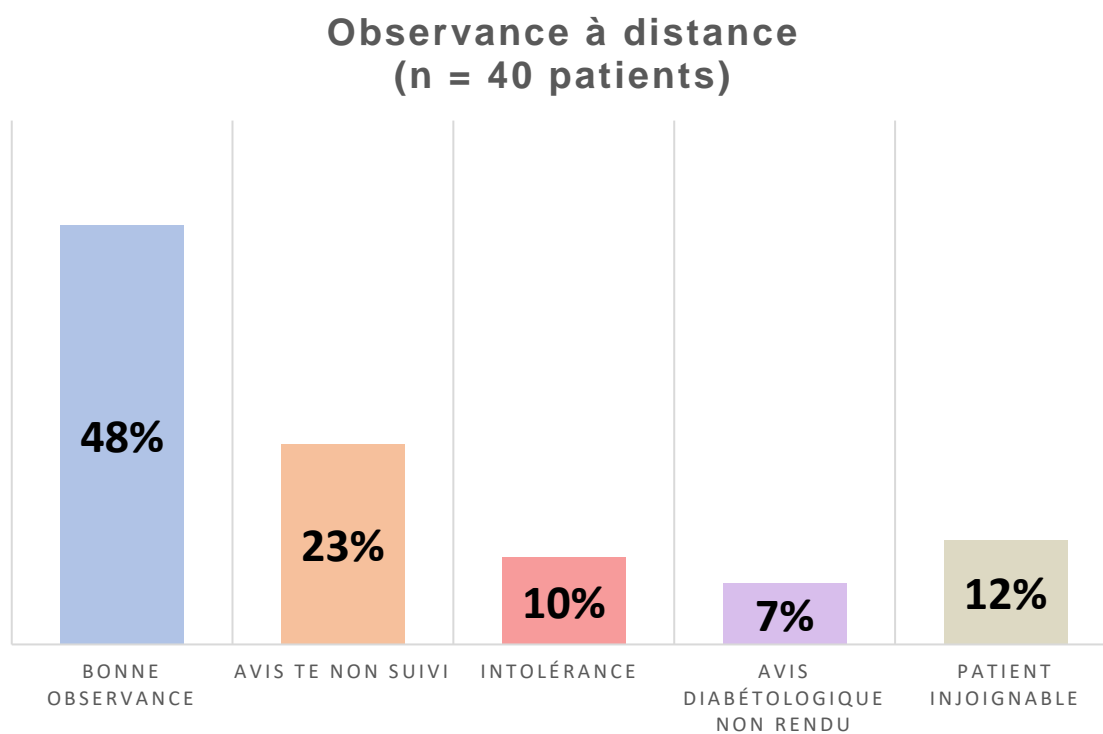


Figure 5

Répartition des prescripteurs (n = 40 patients)

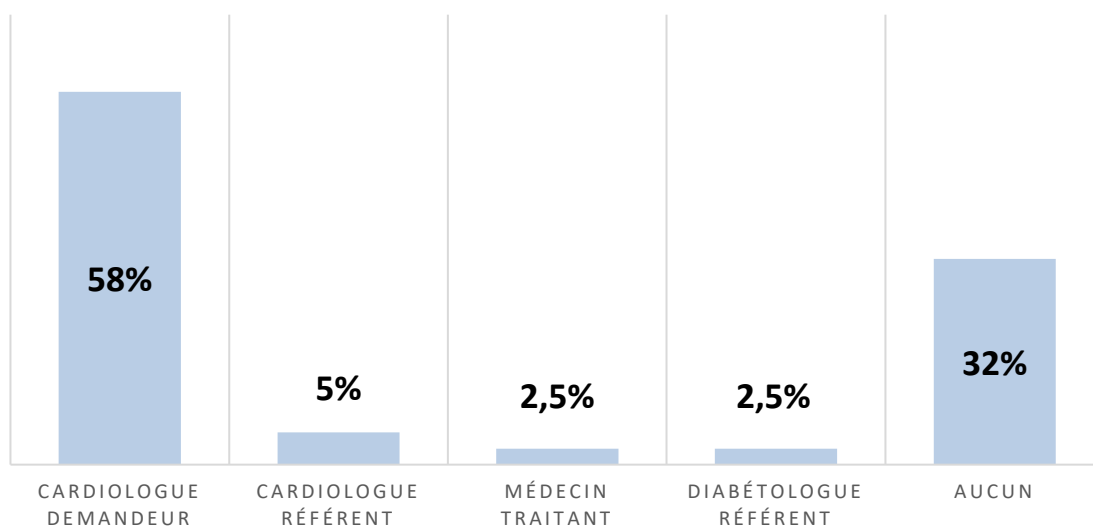


Figure 6

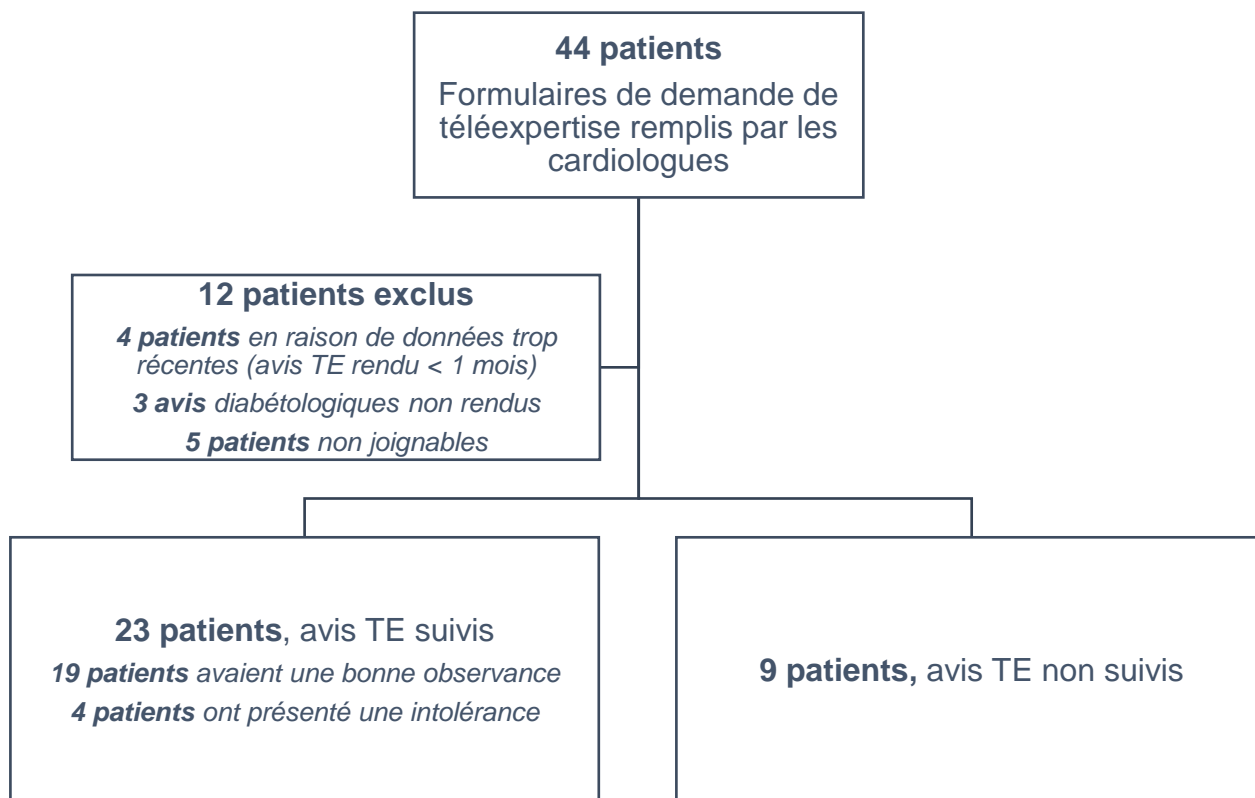
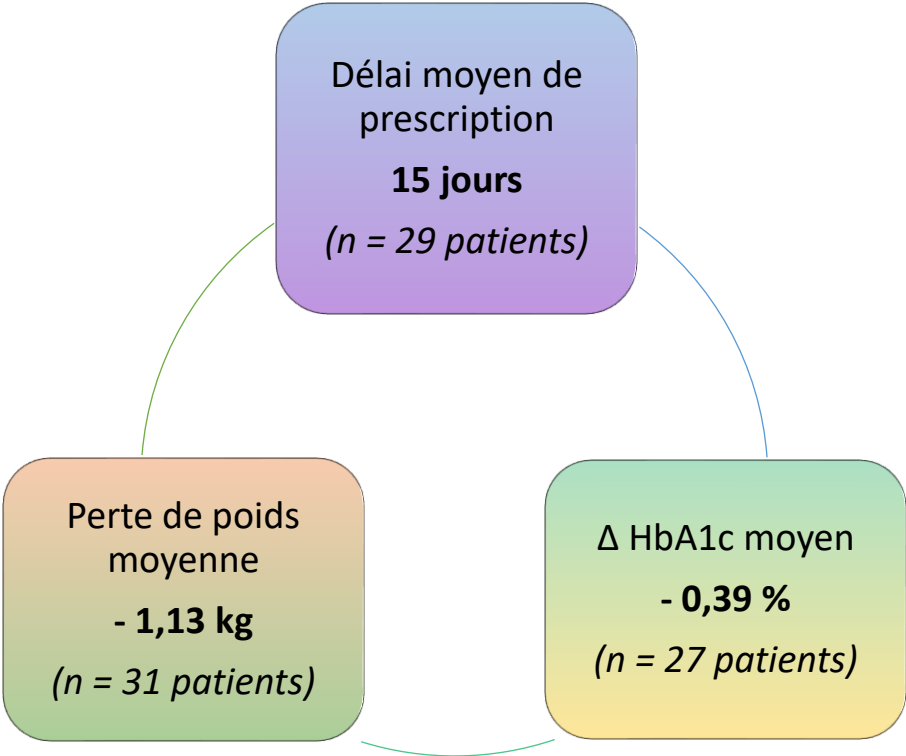


Figure 7



« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BOMPAIN Paul-Antoine

TITRE DE LA THESE : Adaptation thérapeutique ciblée pour les patients diabétiques de type 2 atteints de pathologies cardiovasculaires : expérience pilote de téléexpertise au CHU de Caen.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Etude descriptive évaluant l'apport de la téléexpertise dans l'adaptation thérapeutique des patients diabétiques de type 2, suivis pour des pathologies cardiovasculaires, selon les dernières recommandations en vigueur.

Revue de la bibliographie des essais cliniques ayant démontré le bénéfice cardioprotecteur et néphroprotecteur des dernières molécules antidiabétiques.

Présentation de la télémédecine dans le système de soin français et dans le monde.

MOTS CLES :

Téléexpertise, Diabète de type 2, inhibiteur SGLT2, analogue GLP1, cardioprotection, néphroprotection

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Targeted therapeutic adaptation for type 2 diabetic patients with cardiovascular diseases

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Descriptive study evaluating the contribution of tele-expertise in the therapeutic adaptation of type 2 diabetic patients, monitored for cardiovascular diseases, according to the latest recommendations in force.

Review of the bibliography of clinical trials that have demonstrated the cardioprotective and nephroprotective benefit of the latest antidiabetic drugs.

Presentation of telemedicine in the French healthcare system and around the world.

KEY WORDS : Teleexpertise, Type 2 diabetes, SGLT2 inhibitor, GLP1 agonist, cardioprotection, nephroprotection