

Lundi du GIRCI Grand Ouest - Plateforme de données inter-régionale Ouest Data Hub

*GAVROCHE - projet HUGO*

**G**lycemia **A**nd its **Va**Riability **O**n **C**ongestive **H**ear**f**ailur**E**

Nantes, le 7 juin 2021

Dr Matthieu Wargny, CHU de Nantes

Investigateur principal : le Pr Samy Hadjadj, endocrinologue, CHU de Nantes



# Plan

---

## Introduction

- Les acteurs
- Rationnel et objectif

## Matériel et Méthode

- Population
- Données : revue générale, qualité
- Traitement automatique du langage naturel (TALN), annotation
- Implication des cliniciens

## En résumé

- Sollicitations envisagées : revue des rôles de chacun
- Retombées attendues, Conclusion

## Questions et discussion collective

# GAVROCHE – Les acteurs du projet

**Investigateur coordinateur :** Samy Hadjadj

**Co-investigateur :** Matthieu Wargny

## Angers

Bio : Françoise Larcher

Endoc : Claire Briet

Cardio : Alain Furber

CDC : Jean-Marie Chrétien

## Brest

Bio : Jean-Luc Carré

Endoc : Véronique Kerlan

Cardio : Jacques Mansourati

CDC : Stéphane Quesnot

## Rennes

Bio : Nicolas Collet, Claude Bendavid

Endoc : Isabelle Guilhem

Cardio : Guillaume Leurent

CDC : Guillaume Bouzillé

## Nantes

Bio : Edith Bigot-Corbel

Endoc : Bertrand Cariou

Cardio : Jean-Noël Trochu

CDC : Thomas Goronflot

## Tours

Bio : Eric Piver

Endoc : Pierre-Herni Ducluzeau

Cardio : Laurent Fauchier

CDC : Leslie Grammatico-Guillon



<https://www.girci-go.org/les-reseaux>

## Accompagnement du projet

DPO ODH : Christine Riou

Coordination RiCDC : Frédéric Ossant, Pascal Van Hill

RSSI/DPO Nantes : Cédric Cartau, Marie Lebigre

Chef de projet Nantes : David Lair

Responsable juridique Nantes : Maxime Caillier

SIM Nantes : Christophe Leux

CIC-EC Nantes : Pierre-Antoine Gourraud

## Développement TALN

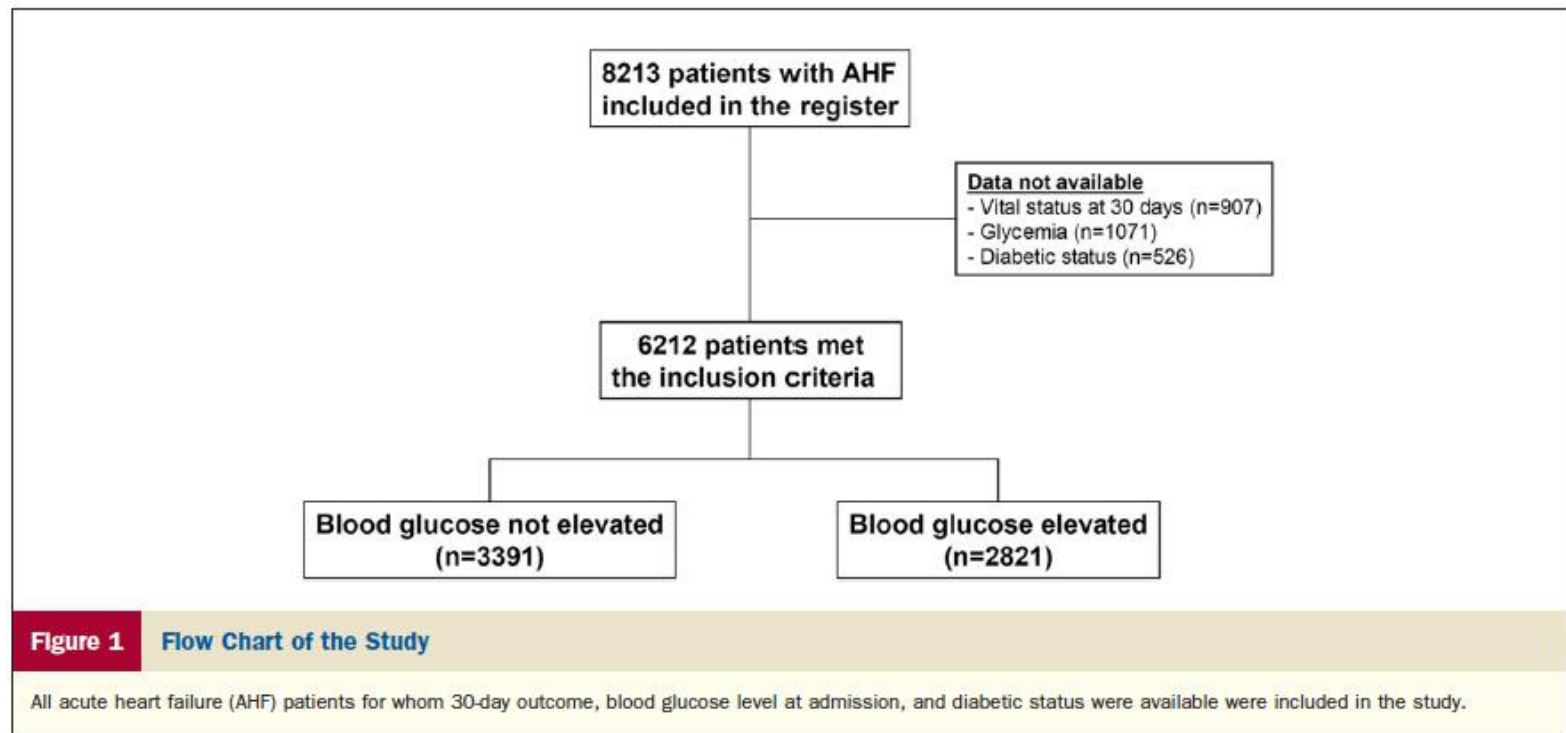
CHU Rennes : Guillaume Bouzillé

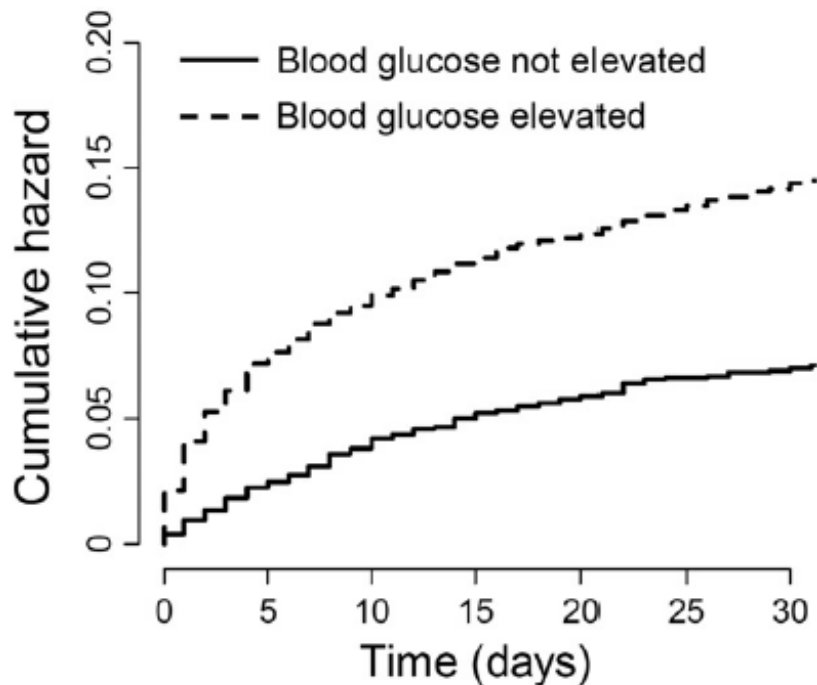
CHU Nantes : Adrien Bazoge

LS2N : Béatrice Daille, Emmanuel Morin

# Association Between Elevated Blood Glucose and Outcome in Acute Heart Failure

Results From an International Observational Cohort





**Figure 3** Cumulative Hazard for Death Associated With Hyperglycemia on Arrival at Hospital With AHF

Mortality was higher within few days in acute heart failure patients with elevated blood glucose levels.

**Table 5** 30-Day Mortality Hazard Ratio In Various Clinically Relevant Subgroups

	Risk of Death in Patients With Elevated Blood Glucose		p Value Interaction
	No.	OR (95% CI)	
Diabetic	2,543	2.18 (1.67–2.83)	< 0.0001
Nondiabetic	3,669	1.65 (1.23–2.22)	
No anemia	3,059	2.87 (1.95–4.23)	< 0.0001
Anemia	2,203	1.61 (1.09–2.38)	
De novo HF	3,116	2.23 (1.58–3.16)	0.005
Decompensation of chronic HF	3,071	2.10 (1.42–3.11)	
No history of CAD	3,107	2.27 (1.58–3.25)	< 0.0001
History of CAD	2,946	2.1 (1.45–3.06)	
Age, yrs			
≤80	4,537	2.34 (1.67–3.28)	<0.0001
>80	1,670	2.04 (1.38–3.03)	
No history of hypertension	1,918	2.12 (1.40–3.20)	0.005
History of hypertension	4,146	2.19 (1.58–3.06)	
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>			
≥60	2,516	2.36 (1.4–3.98)	<0.0001
<60	3,616	2.12 (1.58–2.86)	
Male	3,258	2.53 (1.72–3.71)	< 0.0001
Female	2,954	2.02 (1.42–2.86)	
LVEF, %			
≥40	1,764	3.30 (1.92–5.67)	< 0.0001
<40	1,682	2.54 (1.55–4.18)	
≥50	1,156	5.41 (2.44–12)	< 0.0001
<50	2,290	2.37 (1.57–3.59)	
BNP			
Median or lower*	1,035	1.63 (0.79–3.38)	<0.0001
Greater than median*	1,035	2.54 (1.30–4.96)	
SBP, mm Hg			
≤140	3,613	1.90 (1.42–2.54)	<0.0001
>140	2,505	3.25 (1.78–5.93)	

# Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure

Mikhail Kosiborod, MD; Silvio E. Inzucchi, MD; John A. Spertus, MD, MPH; Yongfei Wang, MS; Frederick A. Masoudi, MD, MSPH; Edward P. Havranek, MD; Harlan M. Krumholz, MD, SM

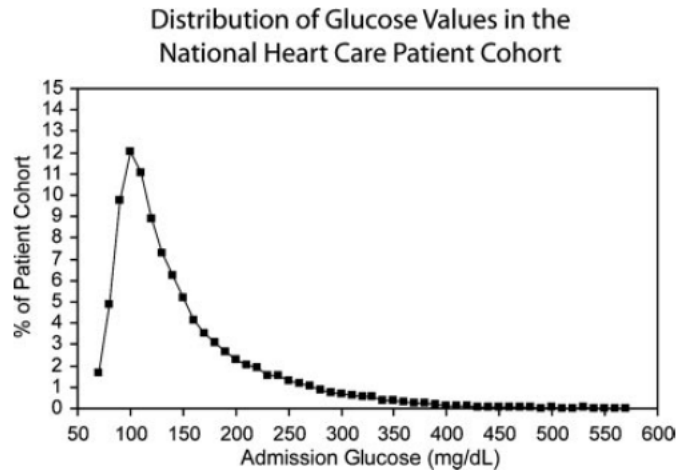


Figure 1. Distribution of glucose values in the patient cohort.

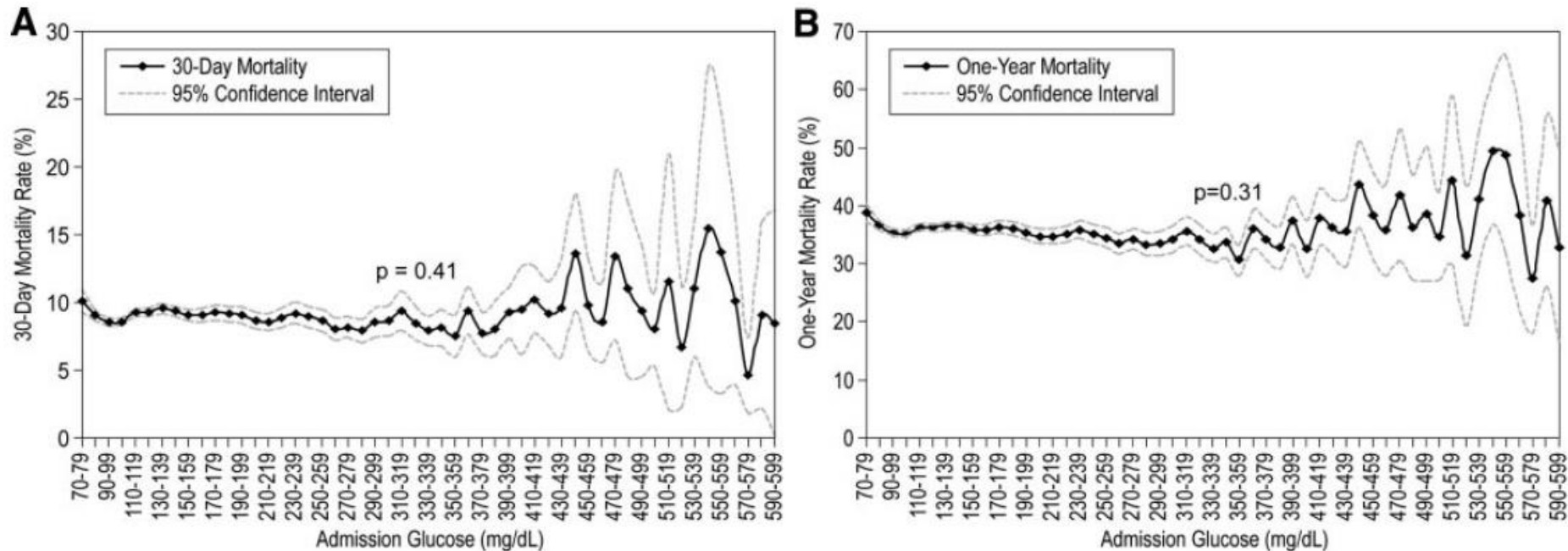
Table 2. Unadjusted Association Between Admission Glucose and Mortality

Mortality, %	Admission Glucose Groups (mg/dL)					P for Trend
	≤110 (n=15 181)	>110–140 (n=13 623)	>140–170 (n=7591)	>170–200 (n=4503)	>200 (n=9634)	
30-d mortality, %	8.1	9.5	10.5	9.9	8.2	0.49
1-y mortality, %	35.8	36.5	36.9	36.7	34.5	0.25

*(Circulation. 2009;119:1899-1907.*

# Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure

Mikhail Kosiborod, MD; Silvio E. Inzucchi, MD; John A. Spertus, MD, MPH; Yongfei Wang, MS; Frederick A. Masoudi, MD, MSPH; Edward P. Havranek, MD; Harlan M. Krumholz, MD, SM



**Figure 2.** Adjusted 30-day and 1-year mortality rates with admission glucose analyzed as a continuous variable (in 10-mg/dL increments).

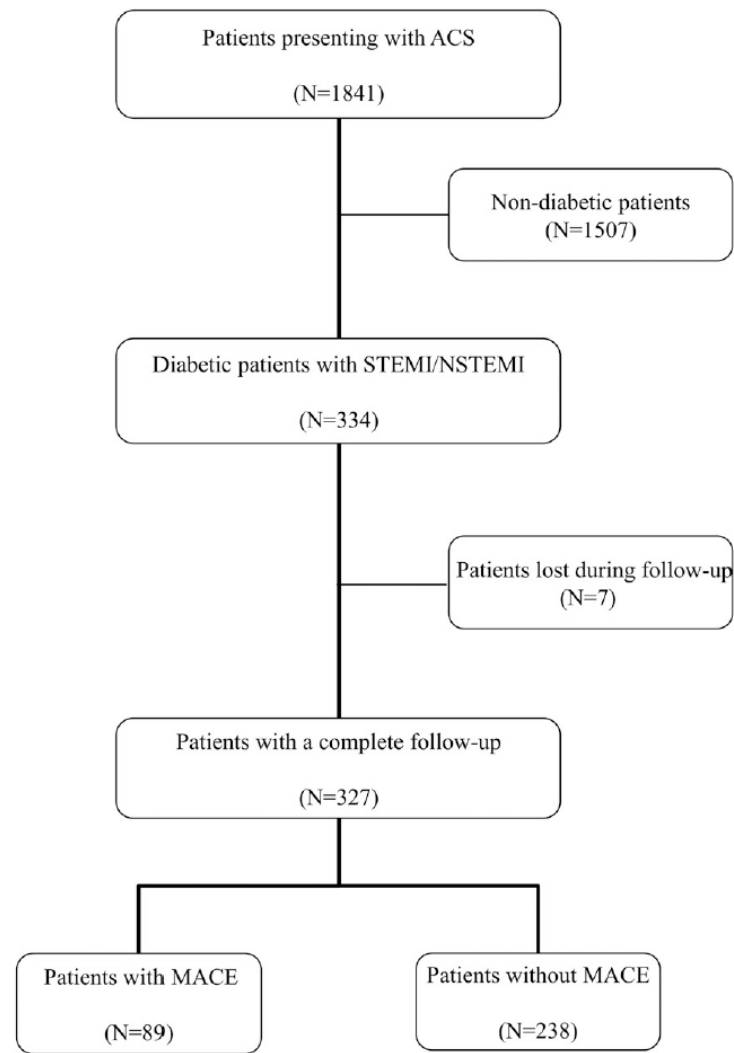
*(Circulation. 2009;119:1899-1907.*

# Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome

Edouard Gerbaud,<sup>1,2</sup> Romain Darier,<sup>1</sup>  
 Michel Montaudon,<sup>2</sup>  
 Marie-Christine Beauvieux,<sup>3</sup>  
 Christine Coffin-Boutreux,<sup>4</sup> Pierre Coste,<sup>1,2</sup>  
 Hervé Douard,<sup>5</sup> Alexandre Ouattara,<sup>6,7</sup> and  
 Bogdan Catargi<sup>8</sup>

**Table 1—Baseline characteristics of the study population**

Baseline characteristics	N = 327
Age (years)	69 ± 11.9
Male sex	252 (77.1)
Smoking status	
Nonsmoker	159 (48.6)
Former smoker	101 (30.9)
Current smoker	67 (20.5)
Hypertension*	253 (77.4)
Type of diabetes	
Type 1	18 (5.5)
Type 2	307 (93.9)
Secondary (chronic pancreatitis)	2 (0.6)
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.55 ± 1.44
Cholesterol	
Total (mmol/L)	4.55 ± 1.40
LDL (mmol/L)	2.72 ± 1.19
HDL (mmol/L)	1.06 ± 0.51
Hypertriglyceridemia (mmol/L)	4.56 ± 3.96
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.5 ± 4.7
Family history of CAD	40 (12.2)
Personal history of CAD	126 (38.5)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	77.6 ± 25.0
STEMI presentation	100 (30.6)
Nonreperused STEMI†	31 (9.5)
PCI-related delay (ECG to needle) (min)	240 (170–500)



**Figure 1—Flowchart of the study.** NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.



**Table 2—Univariate logistic regression analysis for MACE**

Variables	OR	95% CI	P value
Age (years)	1.03	1.01–1.06	<b>0.003</b>
Male sex	1.72	0.99–2.99	0.053
Current smoker status	2.56	1.16–5.55	<b>0.02</b>
Hypertension	0.68	0.37–1.26	0.22
Diabetes type	1.79	0.50–6.39	0.37
HbA <sub>1c</sub> ≥6.5%	1.14	0.80–1.62	0.47
Cholesterol (mmol/L)			
Total	2.08	1.22–3.57	<b>0.007</b>
LDL	2.33	1.24–4.35	<b>0.009</b>
HDL	1.69	0.04–7.66	0.69
Hypertriglyceridemia (mmol/L)	0.90	0.73–1.11	0.33
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.04	0.98–1.10	0.17
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1.03	1.01–1.05	<b>&lt;0.001</b>
Admission glucose level (mmol/L)	1.00	1.00–1.01	<b>0.03</b>
Mean glycemia (mmol/L)	1.01	1.00–1.02	<b>0.002</b>
Hypoglycemia (%)	1.11	1.00–1.24	<b>0.042</b>
Hyperglycemia (%)	1.01	1.00–1.03	<b>0.005</b>
GV (SD, mmol/L)	1.04	1.02–1.05	<b>&lt;0.001</b>
GV >2.70 (SD, mmol/L)	2.31	1.78–3.01	<b>&lt;0.001</b>
GV tertiles			
First	0.83	0.57–1.19	0.31
Second	1.38	0.70–2.75	<b>0.006</b>
Third	3.00	1.69–5.35	<b>&lt;0.001</b>

Variabilité glycémique équivalente à

- Hypoglycémie
- Glycémie moyenne
- Glycémie à l'admission

**Table 3—Multivariate logistical regression analysis of predictive factors for MACE**

Variables	OR	95% CI	P value
Personal history of CAD	1.42	1.05–1.91	<b>0.03</b>
SS >34 (compared with SS ≤34)	1.88	1.26–2.82	<b>0.002</b>
LVEF <40% (compared with LVEF ≥40%)	1.71	1.14–2.54	<b>0.009</b>
GRACE score >140	1.07	0.77–1.49	0.69
Vasopressor/inotropic agents	1.73	0.87–3.44	0.12
GV (SD) >2.70 mmol/L	2.21	1.64–2.98	<b>&lt;0.001</b>

P values in boldface type indicate numbers that are significant at the 95% CI.

# OBJECTIF DE LA RECHERCHE

## Rechercher une relation entre glycémie à l'admission/variabilité glycémique et pronostic

“Design” : Etude observationnelle sur données rétrospectives présentes dans les entrepôts de données de santé.

Evénements cliniques : décès hospitalier

### Données d'intérêt - exposition

- Variabilité glycémique ( $\geq 3$  données dans les 72 heures suivant admission)
- Statut diabétique, pour stratification
- Autres variables cliniques ou biologiques dont créatininémie, K+, Na+, ...
- Effet des différentes thérapeutiques (notamment hypoglycémiantes)

# MATERIEL ET METHODE

# La Population - Eligibilité

---

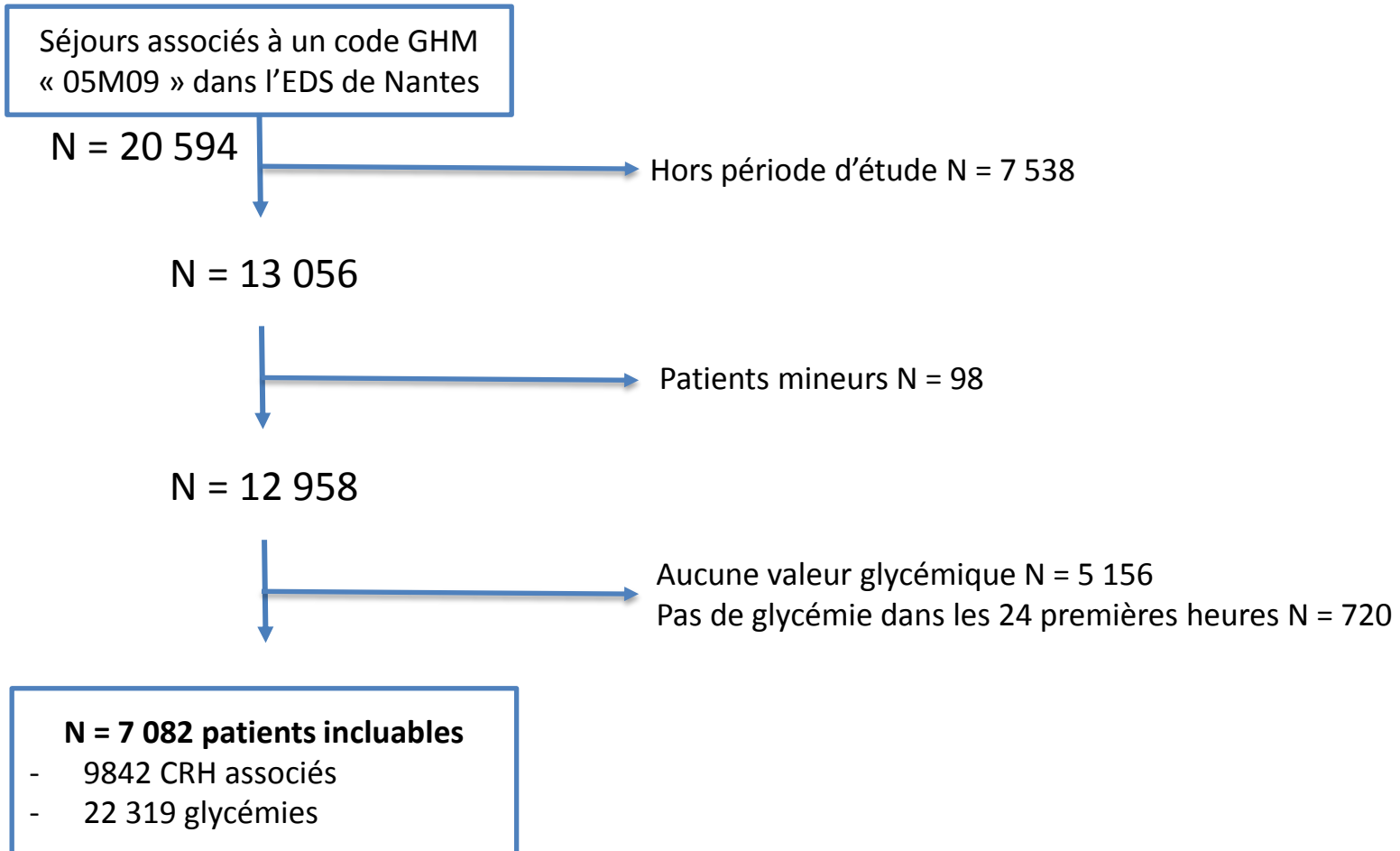
## Principaux critères d'inclusion

- Age  $\geq$  18 ans
- Hospitalisé dans l'un des 5 centres hospitaliers du groupe HUGO
  - Entre le 01/01/2011 et le 31/12/2019, *dans la limite des données disponibles*
  - Avec un GHM débutant par 05M09 « Insuffisance cardiaque – état de choc circulatoire »
  - Avec  $\geq$  1 CRH/lettre de sortie/synthèse disponible associé à l'hospitalisation
  - Avec  $\geq$  1 valeur de glycémie disponible à l'admission
- Dont le traitement des données est autorisé dans les limites approuvées par la CNIL

## Principaux critères de non-inclusion

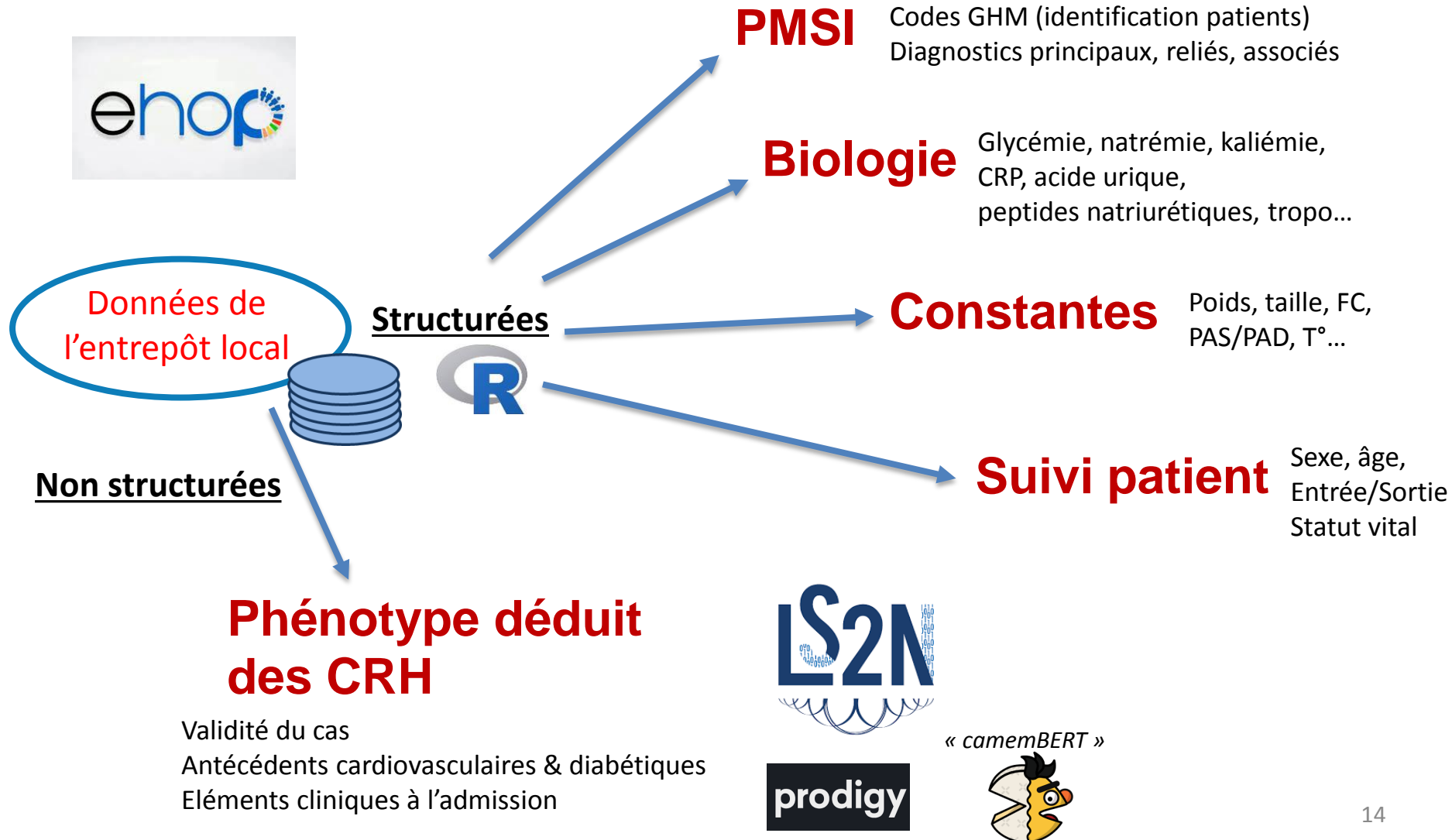
- Personne ayant manifesté sa volonté de ne pas voir ses données utilisées à des fins de recherche par l'établissement

# La Population – Flow-chart nantais

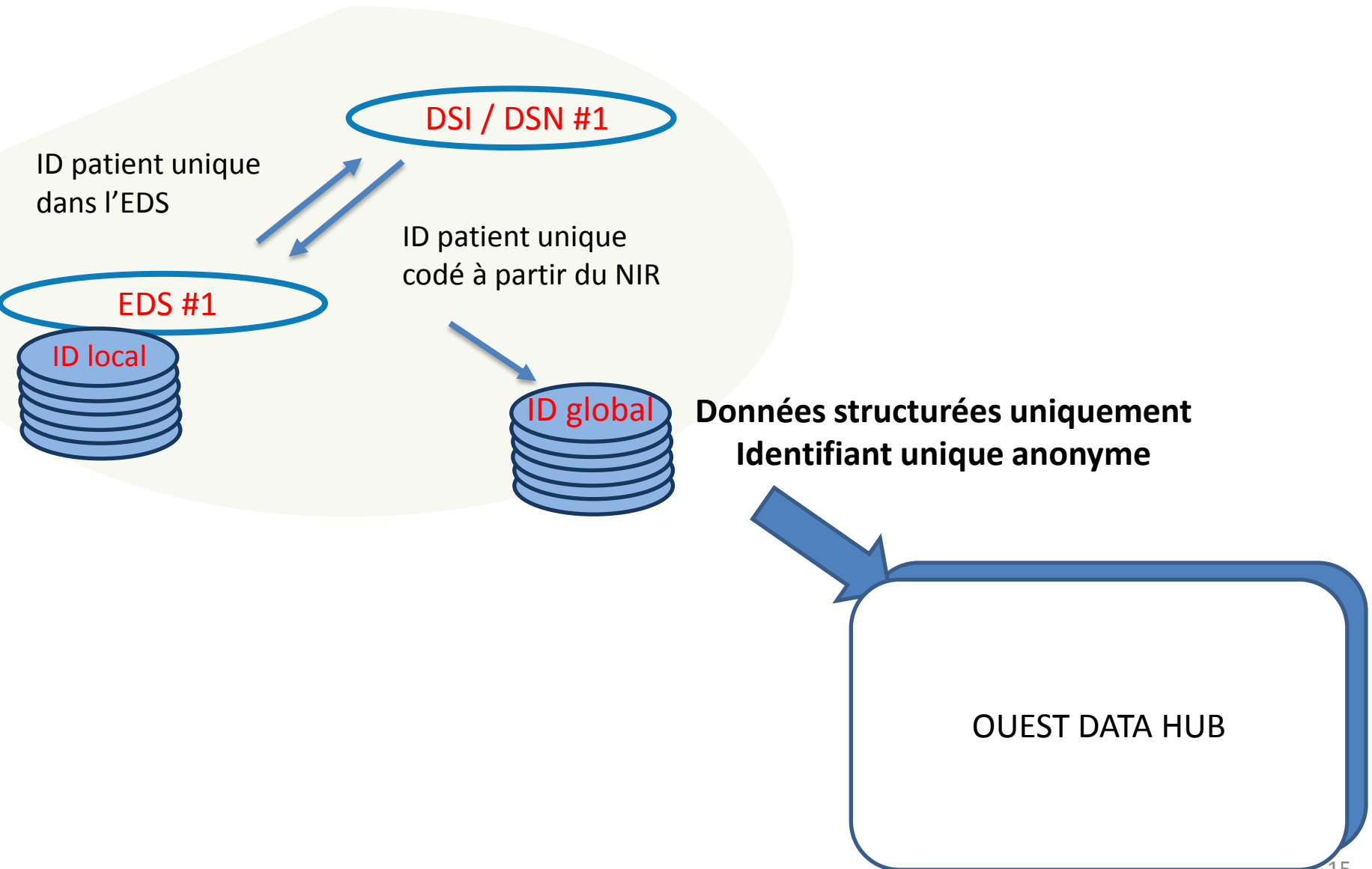


*Soit 700-800 patients/an*

# Les Données – échelle locale (CHU)

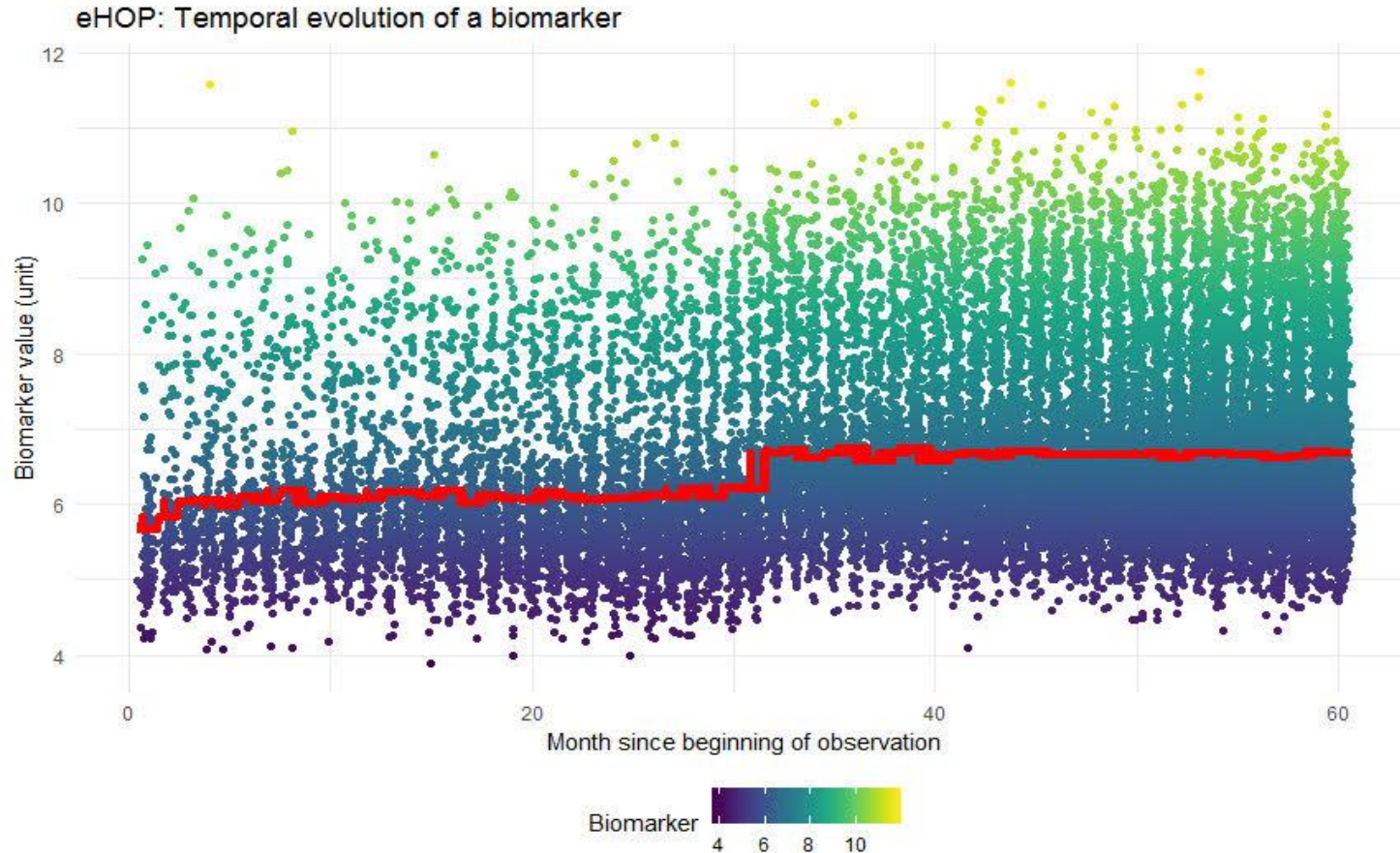


# Les Données – échelle HUGO



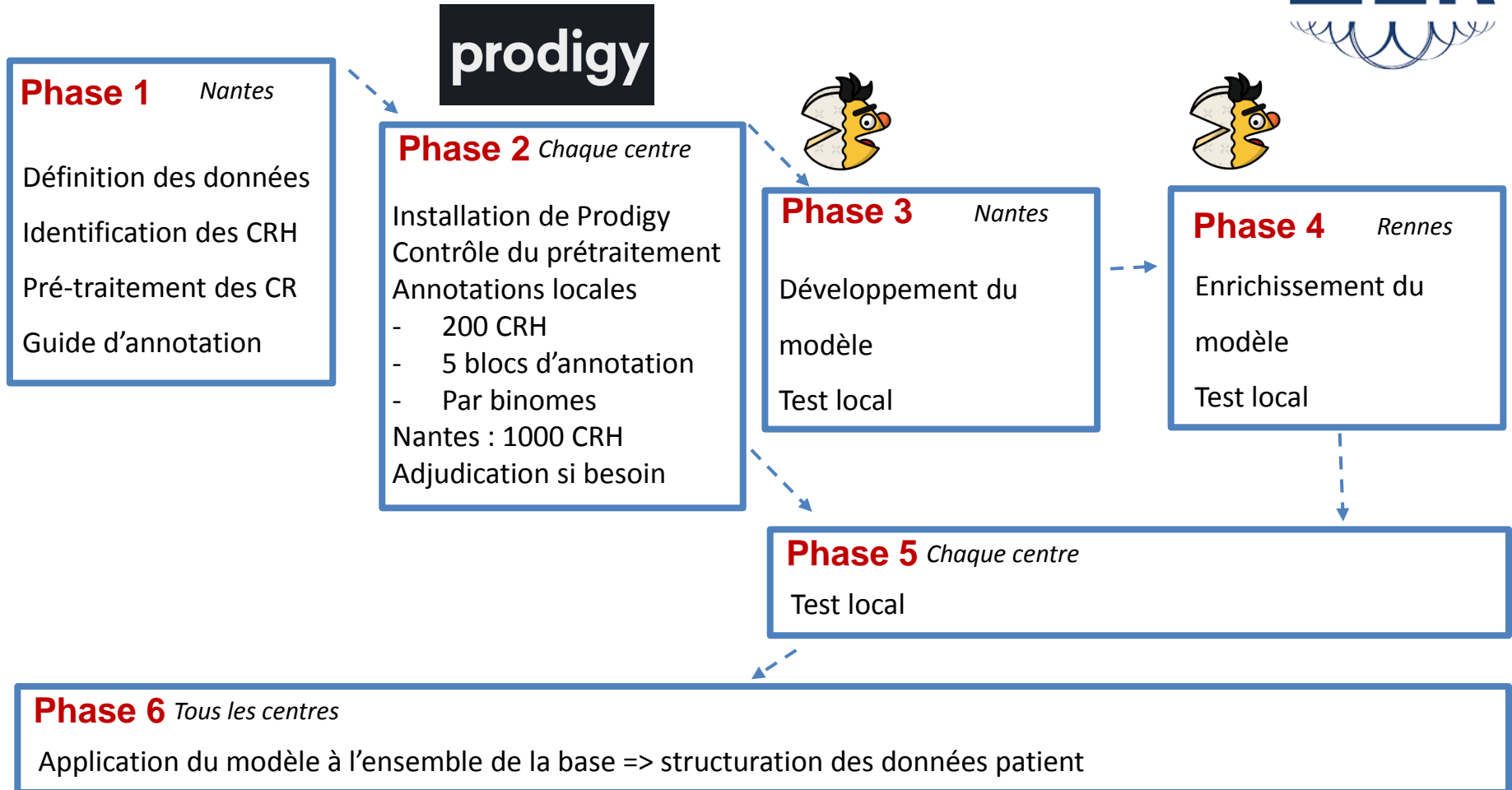
## Représentation temporelle d'une donnée qualitative

- Biomarqueur à l'échelle d'une population – données simulées, ici glycémie de distribution gaussienne
- Nombre de dosages : progression logarithmique  $f^\circ$ (mois)
- Valeurs : point de rupture à 33 mois





## Phénotype déduit des CRH



# Implication des cliniciens #1 : annotation

---

## DANS CHAQUE CENTRE

**4 cliniciens (2 diabéto / 2 cardio) relisent des CR et sélectionnent les informations clés sur 5 blocs de données**

- Eligibilité (ICA confirmée O/N), date d'admission, traitement
- ATCD CV
- ATCD respiratoires / diabète
- Données cliniques à l'admission et première FEVG
- ATCD ACFA et déclenchement de l'ICA

**2 couples de binomes à constituer dans chaque centre**

- Annotation par un binome
- 200 dossiers par clinicien (2 ou 3 blocs)
- Si discordance, alors confrontation entre membres du binome
- Décision commune
- Si discordance persiste, avis d'un comité inter-régional

**Mise à disposition des programmes : selon disponibilité des CDC**

Date limite espérée – **1<sup>er</sup> Octobre 2021**

# Implication des cliniciens #2 : exploitation

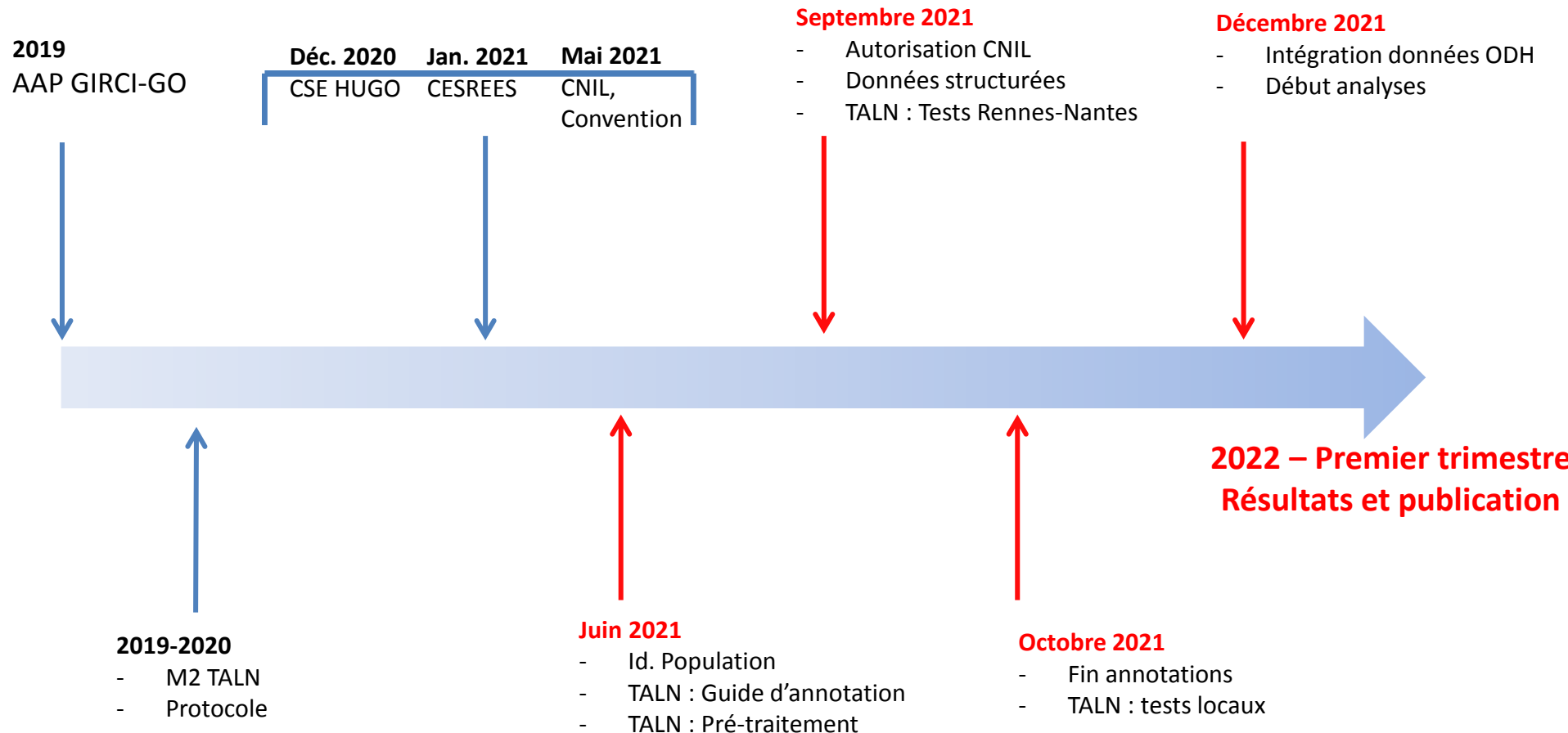
---

## APRÈS MISE EN COMMUN DES DONNÉES

- Confrontation des données (qualité de la base)
- Discussion sur analyses
- Écriture de l'article
- Valorisation de la publication

# RESUME

# Chronologie



# Quel est le rôle de chacun ? (1/2)

---

## Les CDC (Centres de Données Cliniques)

eHOP : flux nécessaires disponibles

- Version eHOP CNIL - compatible
- PMSI, Biologie (mapping LOINC), CR d'intérêt (mapping RiCDC), Anthropométrie (facultatif)
- Appariement décès INSEE

Pour la qualité

- Population : Diagramme de flux local
- Données : Produire les figures pour les biomarqueurs

Pour les données

- Application/adaptation locale du script
- Identifiant unique via DSI/DSN

Pour le TALN

- Mise à disposition de l'échantillon des CRH sur serveur local
- Superviser l'annotation locale :
  - Déploiement de Prodigy
  - Revue des discordances locales, avec Nantes
- Tester localement le modèle de TALN
- Appliquer le modèle à l'ensemble des CRH

# Quel est le rôle de chacun ? (1/2)

---

## Tous les acteurs

Contribution aux analyses et à la publication

## Biologistes

Expertise locale données de biologie  
Appui CDC / mapping LOINC si besoin

## Cardiologues et Diabétologues

Appui CDC pour valider l'identification des patients et des CRH d'intérêt  
Annotation des CRH (200/centre)  
Adjudication si discordance d'annotation

# CONCLUSION - Retombées du projet

## GAVROCHE est un projet « démonstrateur »

### En lien avec l'objectif de l'étude

La variabilité glycémique comme élément pronostic dans l'ICA

Etude des autres variabilités biologiques

Identification des patients & évaluation de la qualité de cette identification

### Conduite de projet, éthique et réglementaire

Démarche collective : mise en rapport de tous les acteurs, investigateurs, différentes disciplines et différents CHU

Retour d'expérience, Temps de réalisation d'un projet « simple »

Circuit réglementaire : CSE, CESREES, CNIL

Mise en place des conventions, aspects juridiques

Identification des décès non hospitaliers suite appariement INSEE

### En lien avec le TALN

Mise en place du « Pipeline »

Logiciel d'annotation

Capitalisation de la base d'annotation, qui pourra servir d'autres projets (non exclusivement cardio/bio/diabéto)

### Données et autre projets HUGO-ODH

« Preuve de Concept » des projets inter-régionaux

Mise à l'épreuve des nomenclatures : CR, biologie

Circuit NIR, dédoublonnage malgré la dé-identification « forte »

Identification des décès non hospitaliers suite appariement INSEE

Valorisation de cette typologie de publication



**MERCI POUR  
VOTRE  
ATTENTION**