



# Omique et clinique : étude du phénomène Application dans le domaine du diabète et ses complications



Prof Samy HADJADJ  
Doct Sarra SMATI GRANGEON

l'institut du thorax  
Nantes, France

## Liens d'intérêt S Hadjadj : 2018-2021

	Speaking fees	Honorarium	Investigator fees	Invitations to congress	Other research supports
AstraZeneca	x	x	x	x	
Abbott		x			x
Boehringer Ingelheim	x	x	x		
Eli-Lilly		x	x		
Janssen/Mundi Pharma	x		x	x	
Merck Sharpe Dome	x	x		x	
Novartis	x				
Novo Nordisk	x	x	x		
Sanofi	x	x	x	x	
Servier	x	x			
Valbiotis		x		x	

# DEFINITIONS

- System biology (wikipedia – OCT 2021)

La **biologie systémique** cherche à intégrer différents niveaux d'informations pour comprendre comment fonctionne réellement un [système biologique](#). En étudiant les relations et les interactions entre différentes parties du système biologique ([organites](#), [cellules](#), systèmes physiologiques, réseaux de [gènes](#) et de [protéines](#) permettant la communication des cellules), le chercheur tente de former un modèle de fonctionnement de la totalité du système.

- Phenome (Wiktionnaire)

Le **phénome** est l'ensemble des [phénotypes](#) observés chez un [organisme](#) vivant.

**phénotype** Ensemble des caractères apparents d'un individu

- Exposome

L'**exposome** est un concept correspondant à la totalité des expositions à des [facteurs environnementaux](#) (c'est-à-dire non génétiques) que subit un [organisme humain](#) de sa [conception](#) à sa fin de vie en passant par le développement [in utero](#), complétant l'effet du [génom](#).

# “P4” medicine : what are we talking about ?

« P4 » medicine :

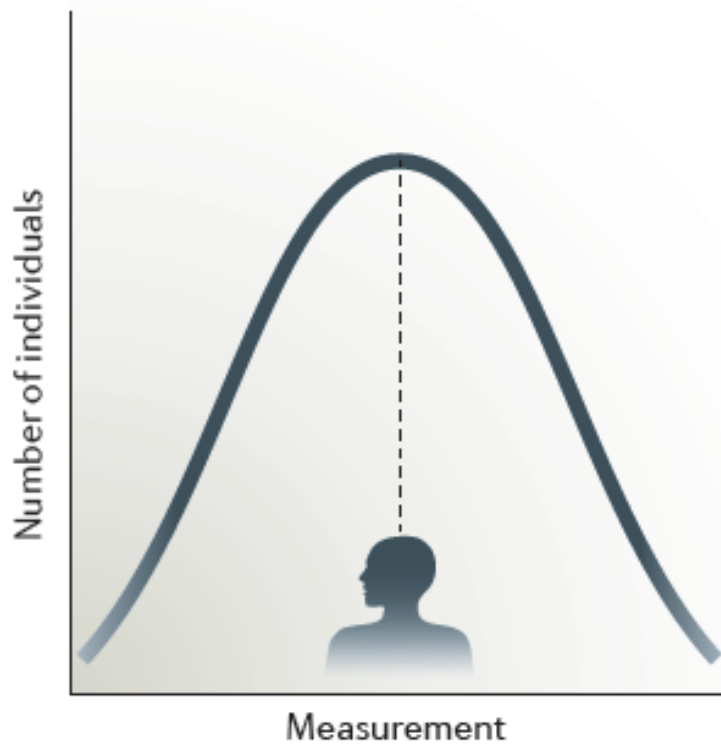
- predictive
- preventive
- personalized
- (participative)

The **Precision Medicine Initiative** : effort de recherche à long terme, impliquant les National Institutes of Health (NIH) et plusieurs autres centres de recherche, qui visent à comprendre comment la génétique, l'environnement et le mode de vie d'une personne peuvent aider à déterminer **la meilleure approche pour prévenir ou traiter maladie.**

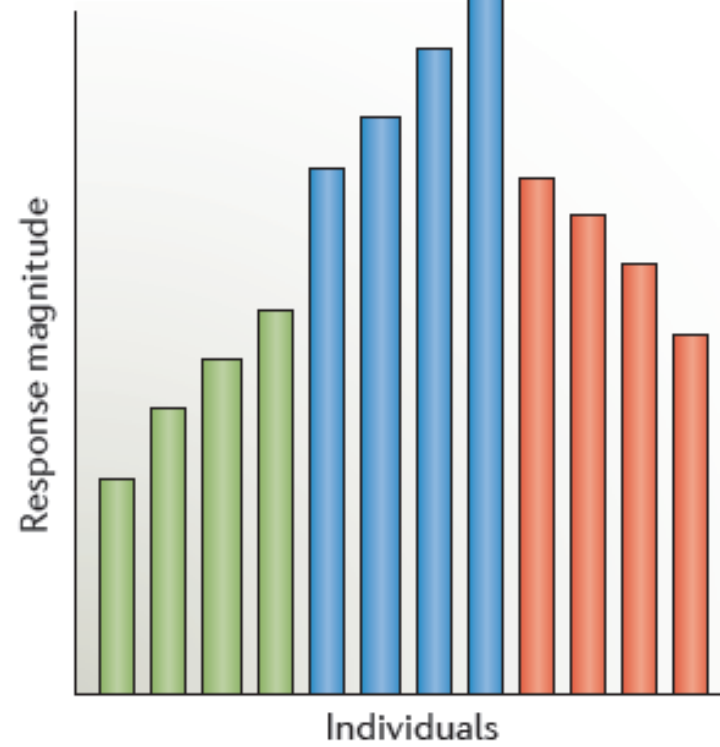
### a Biological continuum of disease



### b Current approach of clinical trials



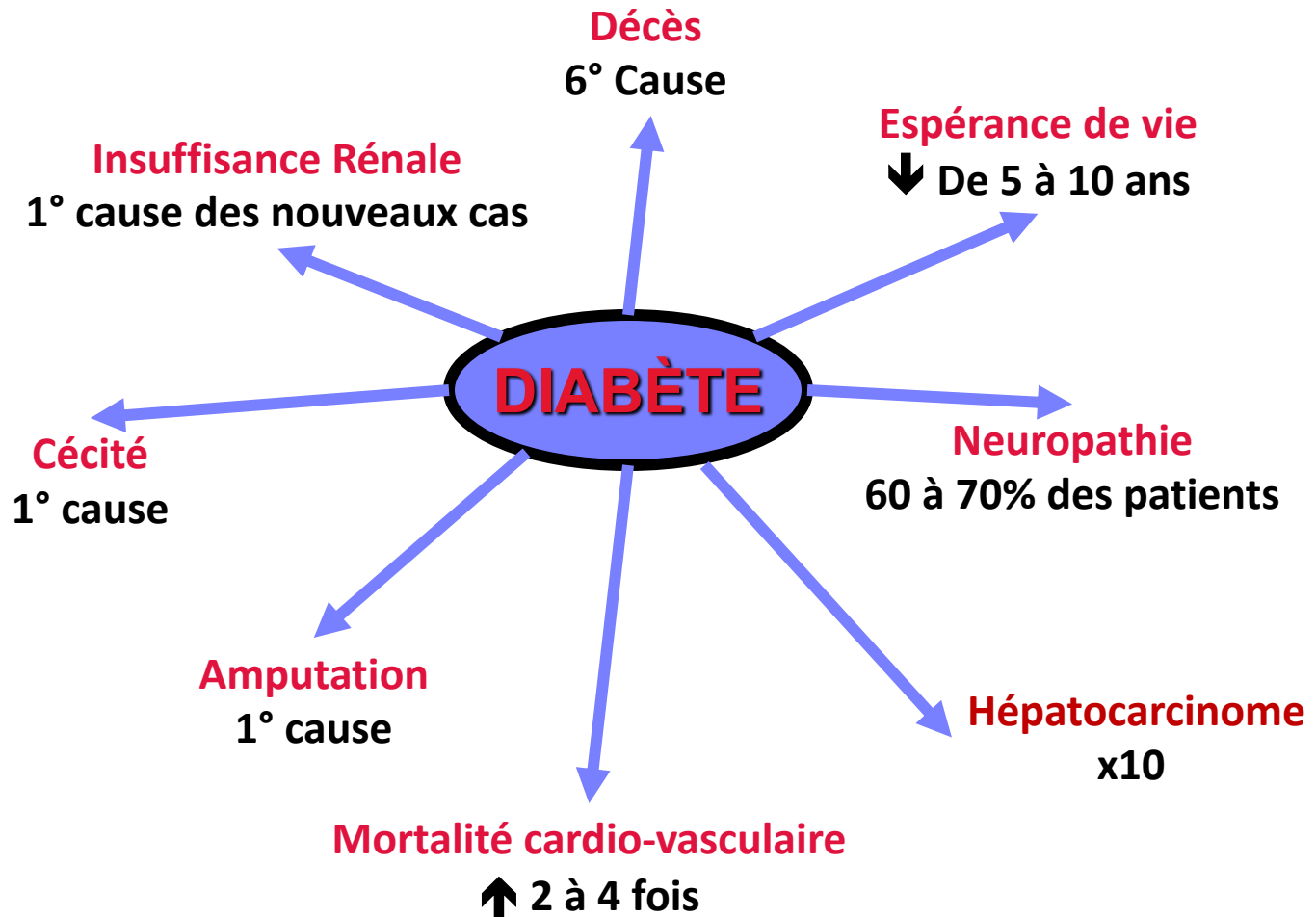
### c Individual variation in the response to treatment



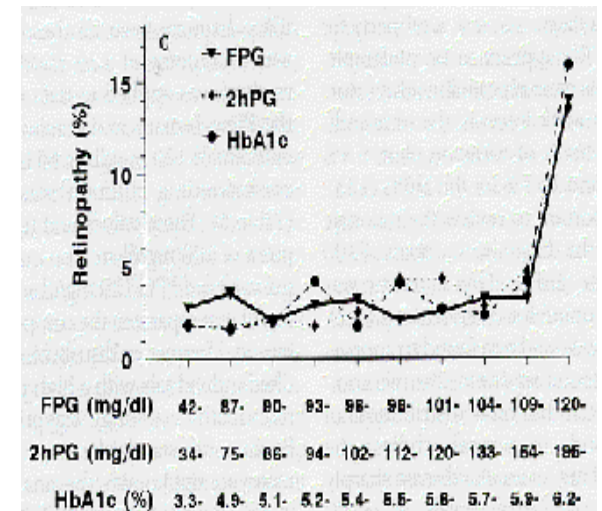
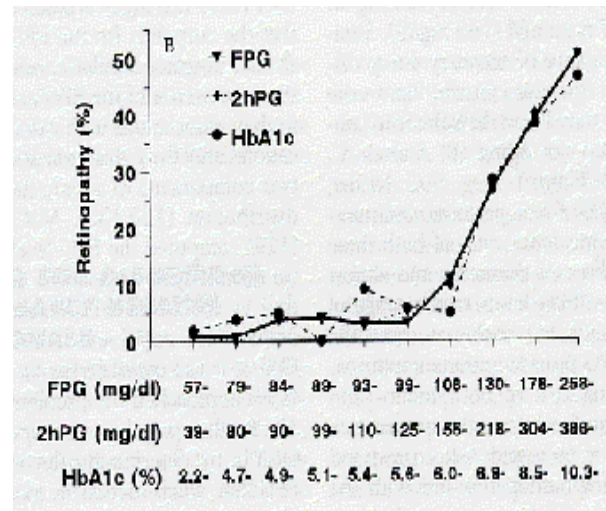
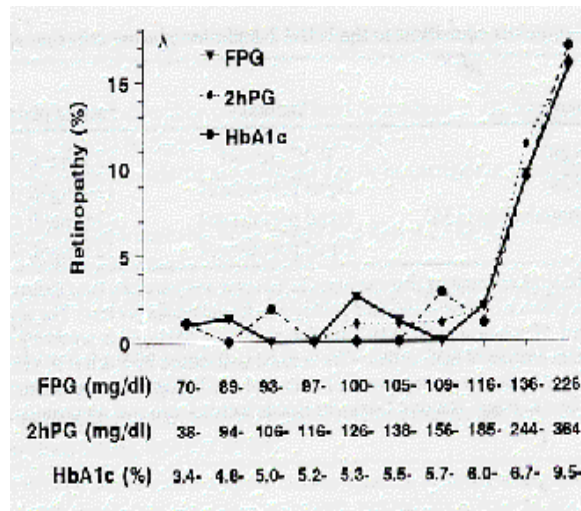
# DÉFINITION DU DIABÈTE SUCRÉ

- Groupe de maladies
- Hyperglycémie chronique
- Défaut de sécrétion d'insuline
- Défaut d'action de l'insuline
- Complications spécifiques  
**(œil, rein, nerf, cœur, vaisseaux)**
- Type 1 - Type 2

# Complications chroniques



# Le diabète : une maladie micro-vasculaire



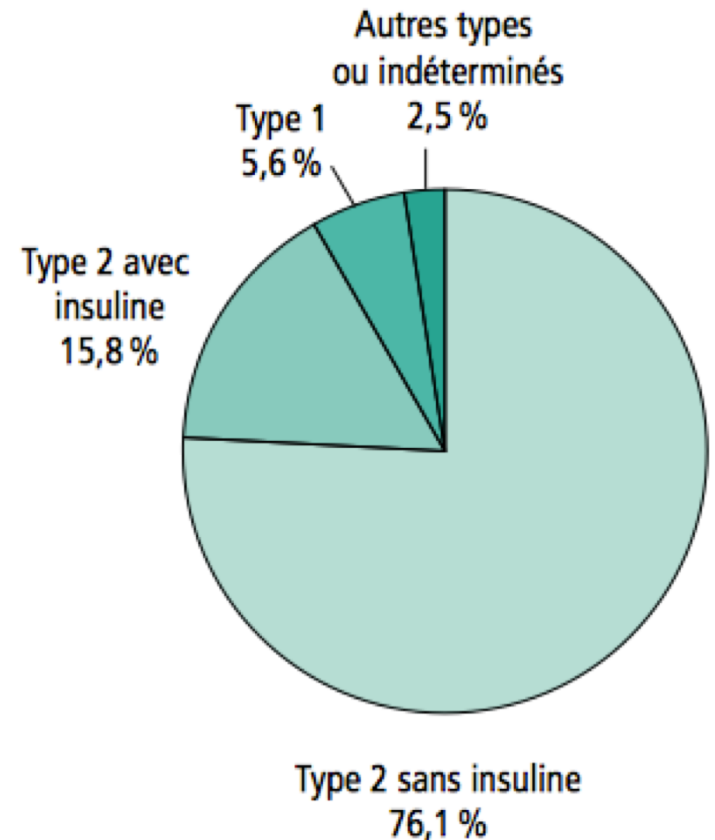
Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of FPG, 2hPG and HbA1c in Pima Indians (A), Egyptians (B) and in NHANES III



# Diabète

## Classification habituelle

- **Diabète de type 1**
  - Auto-immun
  - Destruction rapide des cellules bêta du pancréas
  - Découverte sur syndrome cardinal
- **Diabète de type 2**
  - Surpoids ou obésité
  - Insulino-résistance
- **Autres causes**
  - Monogéniques
  - Iatrogènes
  - Secondaires



Distribution des différents types de diabète d'après l'étude Entred 2007-2010

# Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables



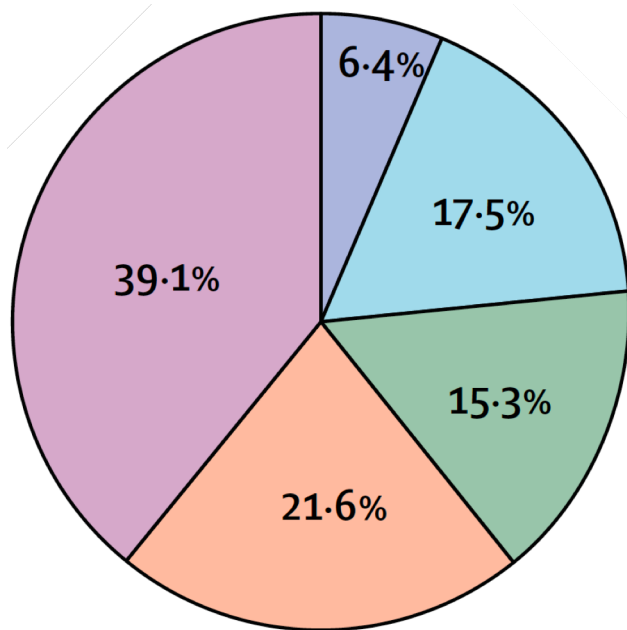
Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki\*, Mats Martinell\*, Mozghan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spéjel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop

## Clustering hiérarchique

- Étude de cohortes
  - Suède et Finlande
- Données cliniques
  - Age à la découverte du diagnostic, IMC
  - Rétinopathie, néphropathie, événements cardiovasculaires, AVC
- Données biologiques
  - Glycémie à jeun, HbA1c, peptide C, Anticorps, transaminases, créatinine
- Génotypage

# Proposition d'une nouvelle classification

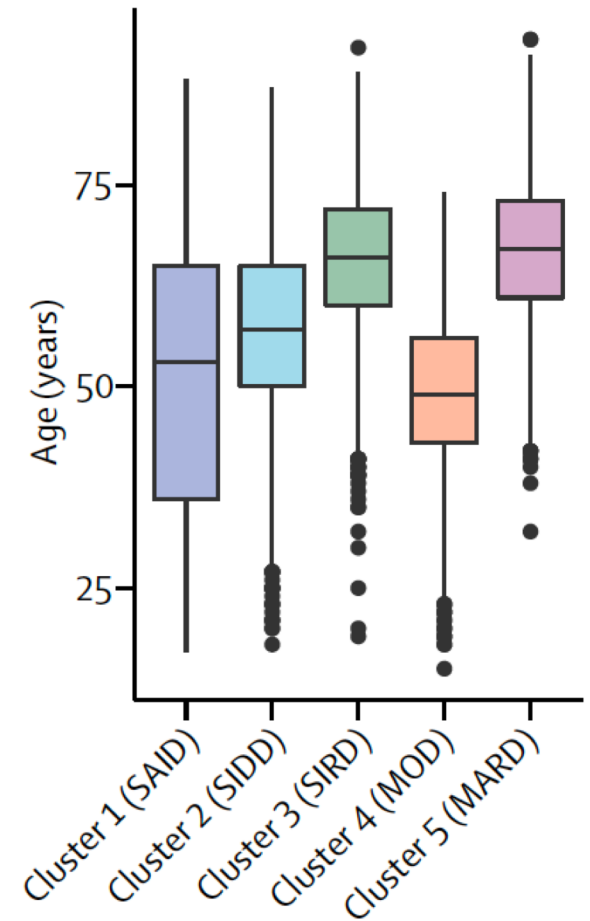
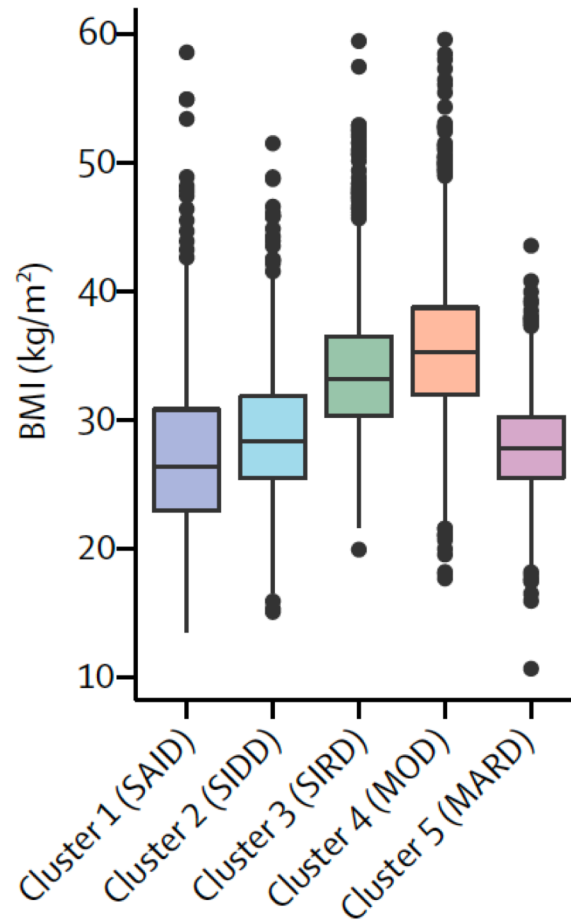
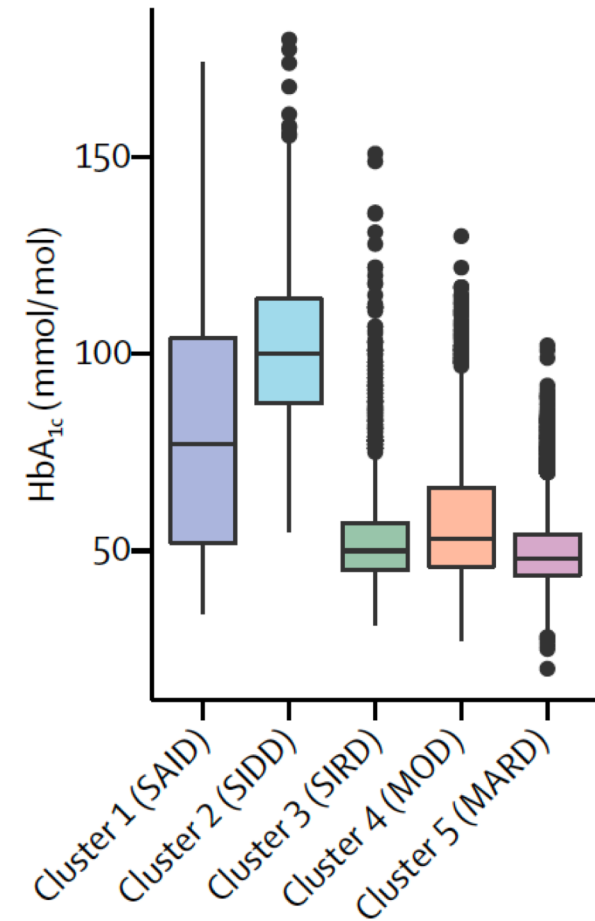
- 8980 patients analysés



- Cluster 1 (SAID) Severe autoimmune diabetes
- Cluster 2 (SIDD) Severe insulin-deficient diabetes
- Cluster 3 (SIRD) Severe insulin-resistant diabetes
- Cluster 4 (MOD) Mild obesity-related diabetes
- Cluster 5 (MARD) Mild age-related diabetes

# Proposition d'une nouvelle classification

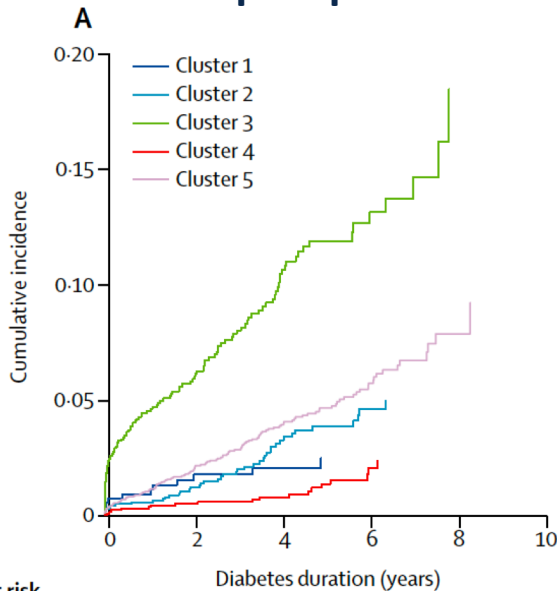
SAID : Severe autoimmune diabetes  
SIDD : Severe insulin-deficient diabetes  
SIRD : Severe insulin-resistant diabetes  
MOD : Mild obesity-related diabetes  
MARD : Mild age-related diabetes



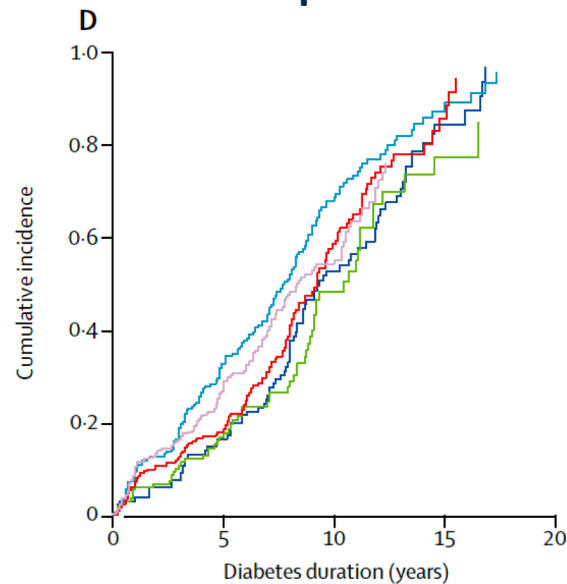
# Survenue des complications selon les clusters

- Cluster 1 (SAID) Severe autoimmune diabetes
- Cluster 2 (SIDD) Severe insulin-deficient diabetes
- Cluster 3 (SIRD) Severe insulin-resistant diabetes
- Cluster 4 (MOD) Mild obesity-related diabetes
- Cluster 5 (MARD) Mild age-related diabetes

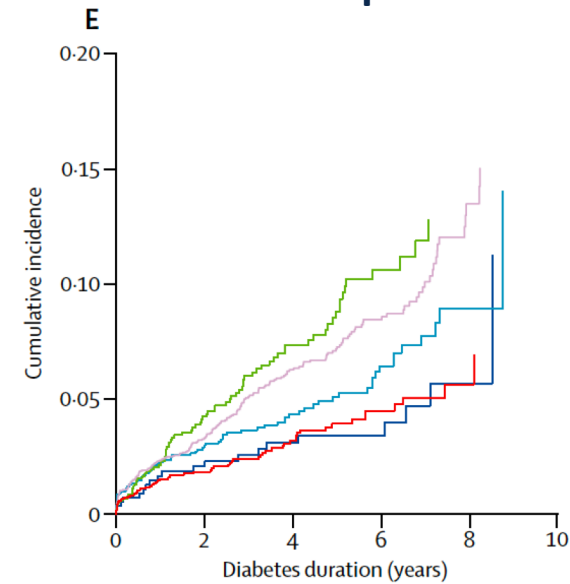
## Néphropathies



## Rétinopathies



## Coronaropathies



**Number at risk**

	0	2	4	6	8	10
Cluster 1	496	362	220	82	11	
Cluster 2	1325	912	511	180	17	
Cluster 3	1061	669	337	105	13	
Cluster 4	1607	1082	596	206	27	
Cluster 5	2880	1968	1128	414	55	

158	123	70	22
298	248	153	40
239	166	81	21
307	261	157	43
514	381	184	42

499	376	245	106	16
1325	936	557	215	32
996	658	349	118	20
1594	1115	647	252	43
26415	18450	1095	444	77

# Les apports de cette méthode de classification

- Combinaison des différents facteurs permet une meilleure précision
- Mise en évidence de groupes à risque de complications
- Permettrait la mise en place de traitements et de surveillances plus personnalisés
- 1<sup>er</sup> pas vers l'étude du phénomène

## Les limites

- 5 clusters ne signifient pas 5 étiologies
- Continuum entre les clusters ?
- Données spécifiques aux populations scandinaves, extrapolables aux autres populations ?
- Possibilité d'ajouter de nombreux biomarqueurs pour affiner le clustering (cliniques, lipidiques, d'imagerie, biomarqueurs sanguins, données génétiques)

# PHENOTYPE DIABETE ET COMPLICATIONS

QUEL PHÉNOTYPE RÉNAL / HÉPATIQUE

PROPOSERIEZ VOUS D'ÉTUDIER DANS UNE COHORTE DE SUJETS  
DIABÉTIQUES ?

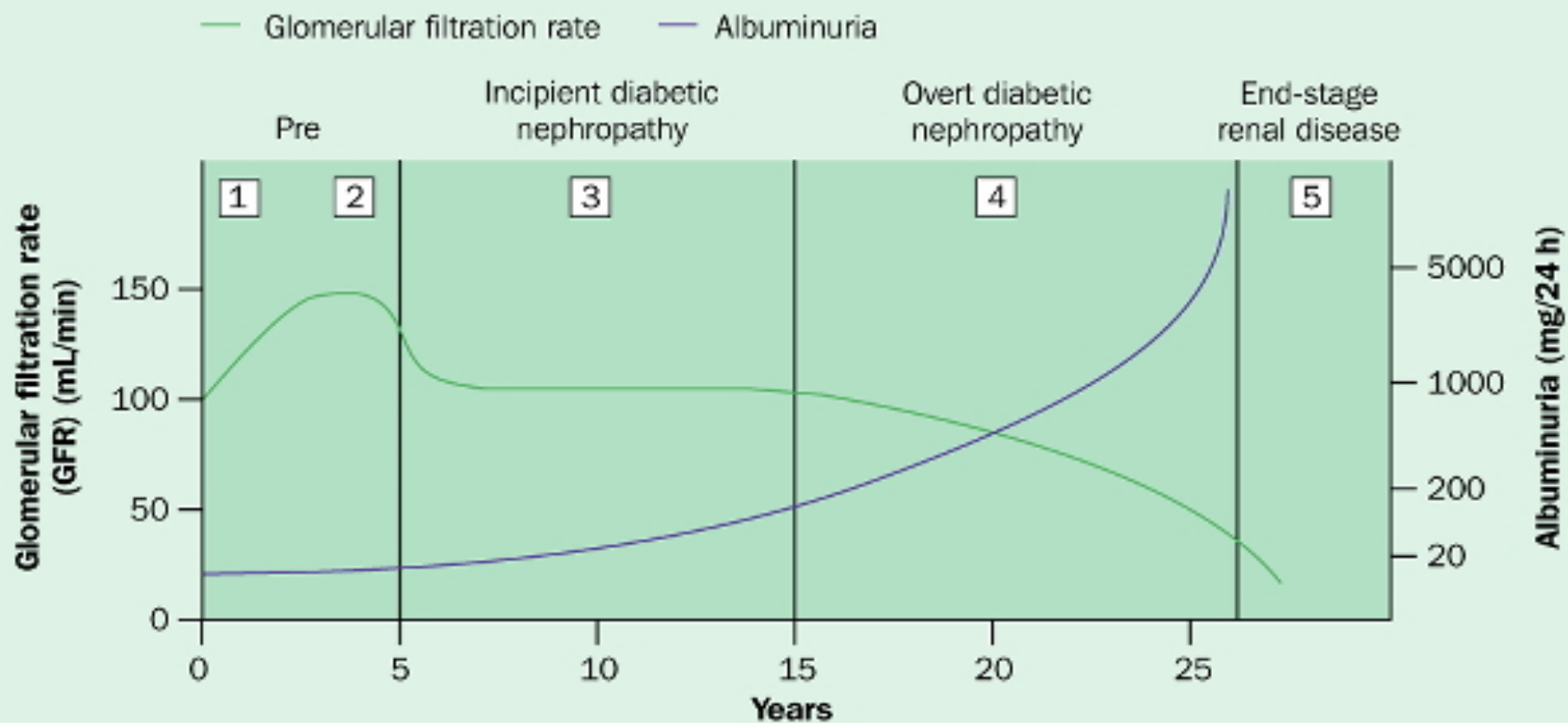
# PHENOTYPE DIABETE ET COMPLICATIONS

QUELS PHÉNOTYPE.S RÉNAUX PROPOSERIEZ VOUS D'ÉTUDE DANS UNE COHORTE DE SUJETS DIABÉTIQUES ?

## Evènements clinico-biologiques

- Apparition d'une Insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min)/greffe/dialyse
- Protéinurie et autres biomarqueurs rénaux
- Renal function Loss 30/40/50/57
- Doublement de la créatinine plasmatique

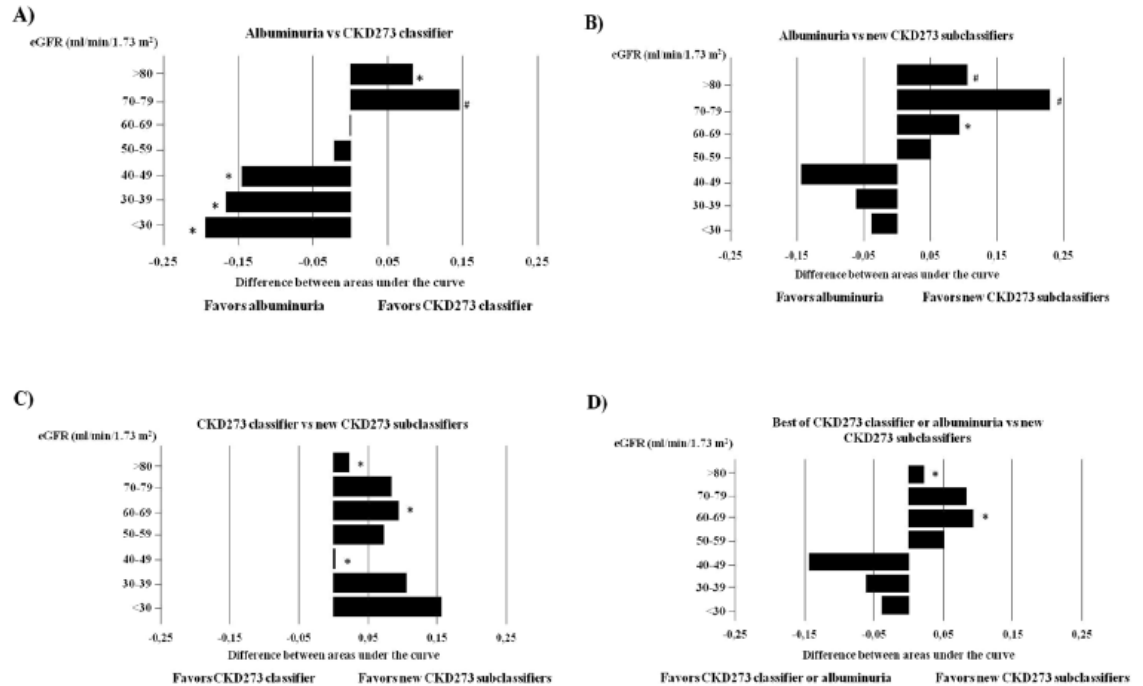




Stage	Pre	Incipient	Overt
Functional	GFR ↑ (25–50%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
Structural	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, glomerular basement membrane thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel–Wilson lesions) Tubulointerstitial fibrosis

# Novel Urinary Biomarkers For Improved Prediction Of Progressive eGFR Loss In Early Chronic Kidney Disease Stages And In High Risk Individuals Without Chronic Kidney Disease

María E. Rodríguez-Ortiz<sup>1</sup>, Claudia Pontillo<sup>2</sup>, Mariano Rodríguez<sup>3</sup>, Petra Zübig<sup>2</sup>, Harald Mischak<sup>2,4</sup> & Alberto Ortiz<sup>1</sup>

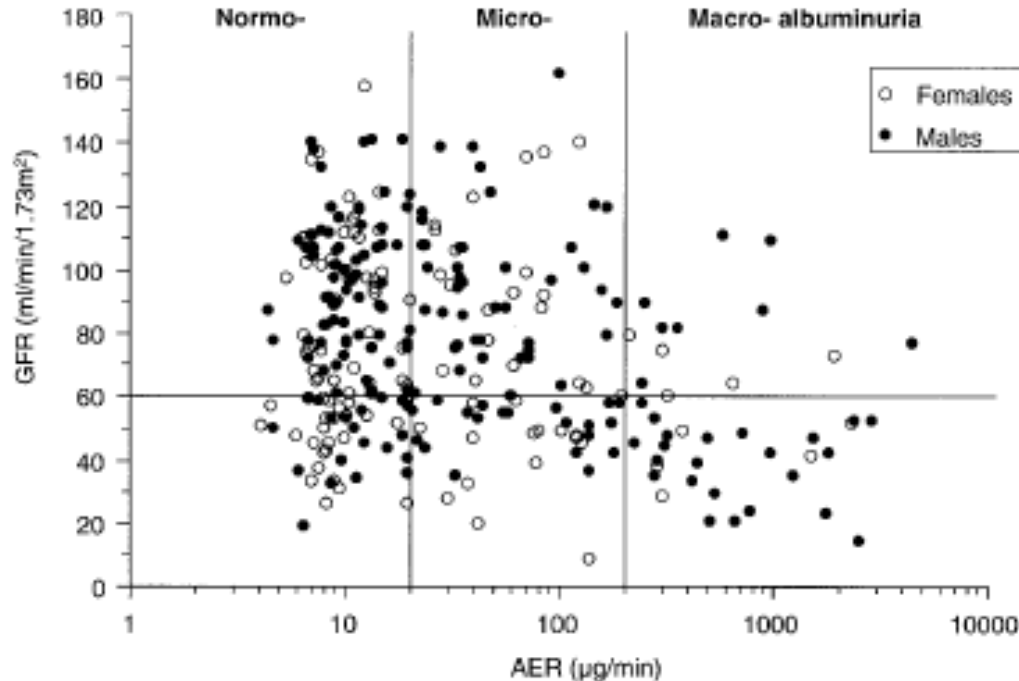


**Figure 2.** Comparative performances of predictors of CKD progression. (A) When comparing the performances of albuminuria and the CKD273 classifier in each eGFR stratum, CKD273 classifier outperformed albuminuria in patients with eGFR > 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. (B) The CKD273 subclassifiers performed better in predicting rapid CKD progression in the strata of patients with eGFR > 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. (C) The CKD273 subclassifiers developed for specific ranges of eGFR were statistically superior to CKD273 classifier in strata 1 and 3. (D) The performance of the best of either CKD273 classifier (strata corresponding to an eGFR > 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) or albuminuria (eGFR < 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) in each stratum was compared with that of the CKD273 subclassifiers, finding an improvement of the latter in strata of patients with eGFR > 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, that reached statistical significance in patients with eGFR > 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The horizontal axis displays the difference between the AUC of both comparators for each figure. \*P < 0.05 and \*\*P < 0.001 vs the contrasted variable.

# Nonalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes

RICHARD J. MACISAAC, PHD, MBBS, FRACP<sup>1,2</sup>  
CON TSALAMANDRIS, MBBS<sup>1,2</sup>  
SIANNA PANAGIOTOPOULOS, BSC (HONS), PHD<sup>1</sup>

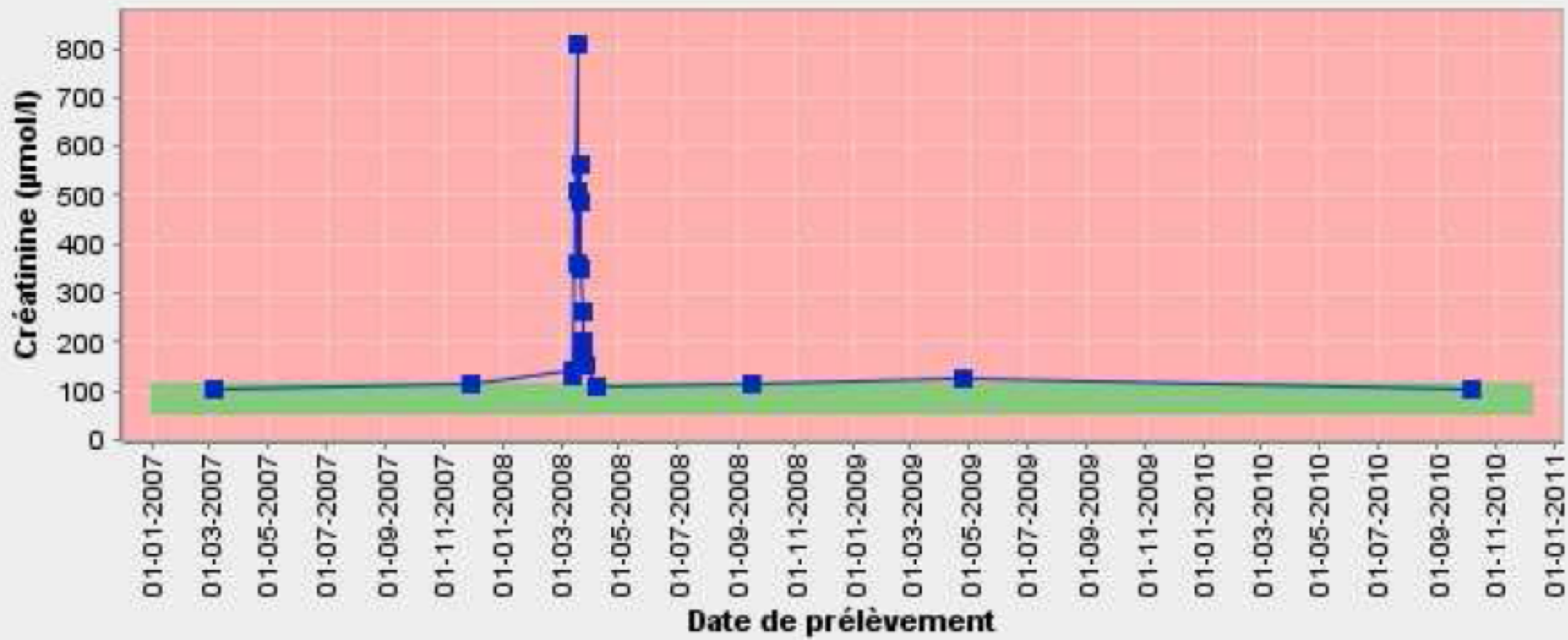
TRUDY J. SMITH, BSC, MAPPSC<sup>1</sup>  
KAREN J. McNEIL, MBBS<sup>1</sup>  
GEORGE JERUMS, MBBS, FRACP, MD<sup>1,2</sup>



**Figure 1**— The distribution of 301 patients with type 2 diabetes attending a single tertiary referral clinic divided on the basis of GFR, i.e.,  $<$  or  $\geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  and AER, i.e., normo- ( $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ), micro- ( $20\text{--}200 \mu\text{g}/\text{min}$ ), or macroalbuminuria ( $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$ ). There was a significant correlation between a decreasing GFR with increasing levels of AER ( $r = -0.29$ ,  $P < 0.0001$ ). The overall relationship between GFR with AER was similar for both males and females. Although patients with a  $\text{GFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  with normoalbuminuria were more likely to be female, those with macroalbuminuria were more likely to be male.

# Nouveaux paradigmes dans la néphropathie

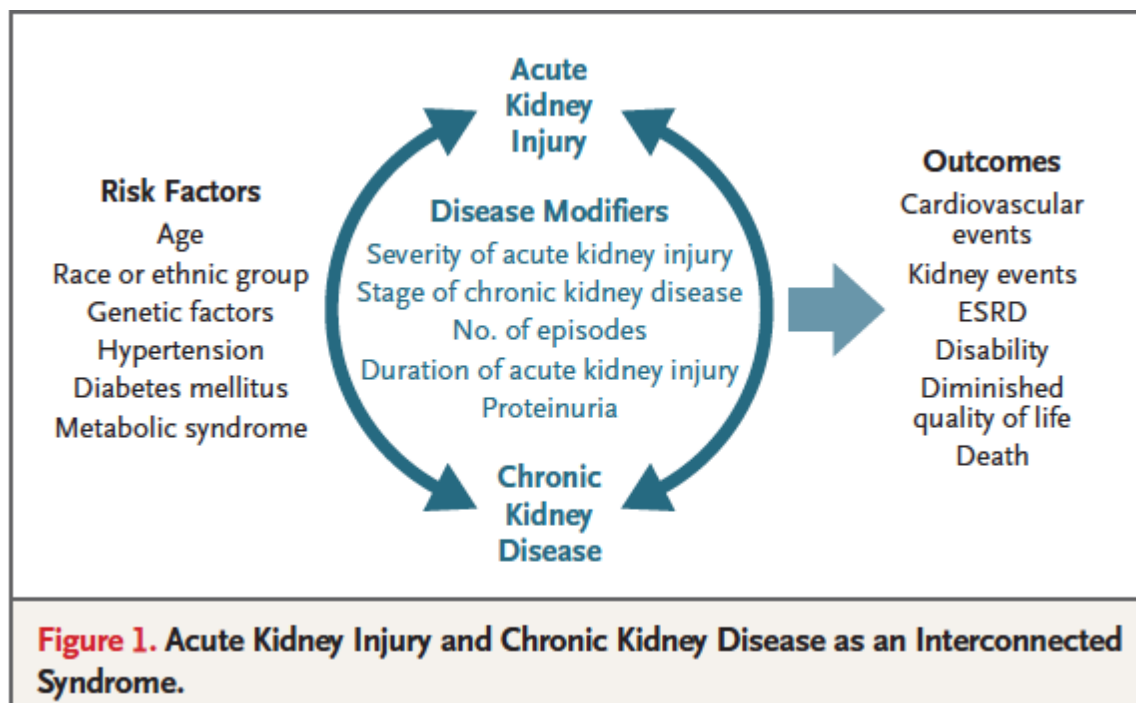
- Néphropathie normo albuminurique
- **Insuffisance rénale aigue : AKI (Acute Kidney Injury)**
- Le déclin de la fonction rénale



Julie R. Ingelfinger, M.D., *Editor*

# Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes

Lakhmir S. Chawla, M.D., Paul W. Eggers, Ph.D.,  
Robert A. Star, M.D., and Paul L. Kimmel, M.D.



# Acute Kidney Injury Predicts Major Adverse Outcomes in Diabetes: Synergic Impact With Low Glomerular Filtration Rate and Albuminuria

DOI: 10.2337/dc15-1222

*Mathilde Monseu,<sup>1,2,3,4</sup> Elise Gand,<sup>4</sup>  
Pierre-Jean Saulnier,<sup>1,2,3</sup>  
Stéphanie Ragot,<sup>1,2,3</sup> Xavier Piguel,<sup>4</sup>  
Philippe Zaoui,<sup>5,6</sup> Vincent Rigalleau,<sup>7</sup>  
Richard Marechaud,<sup>4,8</sup> Ronan Roussel,<sup>9,10</sup>  
Samy Hadjadj,<sup>1,2,3,4,8,11</sup> and  
Jean-Michel Halimi,<sup>12,13</sup> for the  
SURDIAGENE study group*

# AKI

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

Variables	All ( <i>n</i> = 1,371)	AKI ( <i>n</i> = 411; 30%)	No AKI ( <i>n</i> = 960; 70%)	<i>P</i> value
Sex, <i>n</i> (%)				0.0003
Men	794 (58)	268 (65)	526 (55)	
Women	577 (42)	143 (35)	434 (45)	
Age (years)	65.2 ± 10.6	69.1 ± 9.6	63.5 ± 10.6	<0.0001
African ethnicity, <i>n</i> (%)	31 (2)	8 (2)	23 (2)	0.6081
Follow-up duration (month)	57.3 ± 35.1	62.4 ± 31.2	55.1 ± 36.4	0.0004
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.4 ± 6.3	31.4 ± 6.7	31.4 ± 6.1	0.9994
Active smoking, <i>n</i> (%)	144 (11)	43 (11)	101 (11)	0.9141
Diabetes duration (years)	14.5 ± 10.0	17.4 ± 10.5	13.2 ± 9.6	<0.0001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.8 ± 1.5	7.9 ± 1.5	7.7 ± 1.5	0.0197
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	61.7 ± 16.4	62.8 ± 16.4	60.7 ± 16.4	0.0197
Serum creatinine (μmol/L)	82 (32)	94 (46)	79 (27)	<0.0001
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	73.6 ± 23.9	64.0 ± 24.6	77.7 ± 22.4	<0.0001
uACR (mg/mmol)	3.0 (12.0)	7.7 (33.9)	2.3 (6.8)	<0.0001
Medical history at baseline, <i>n</i> (%)				
Myocardial infarction	210 (15)	82 (20)	128 (13)	0.0018
Stroke	79 (6)	31 (8)	48 (5)	0.0632
Peripheral artery disease	309 (23)	128 (31)	181 (19)	<0.0001
Amputation	69 (5)	38 (9)	31 (3)	<0.0001
Diabetic retinopathy	549 (41)	203 (50)	346 (37)	<0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	132.3 ± 17.7	135.7 ± 18.7	130.9 ± 17.0	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.3 ± 11.2	72.7 ± 11.7	72.2 ± 10.9	0.4585



# AKI (renal attack)

**Table 2—AKI, eGFR, and albuminuria as predictors of death**

	Univariate			Multivariate*		
	HR	95% CI	<i>P</i> value	HR	95% CI	<i>P</i> value
<b>All-cause deaths</b>						
AKI (yes vs. no)	7.38	5.76–9.46	<0.0001	5.53	4.24–7.21	<0.0001
eGFR (per 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.80	0.77–0.84	<0.0001	0.92	0.87–0.97	0.0033
Albuminuria (log mg/mmol)	1.88	1.66–2.13	<0.0001	1.38	1.19–1.59	<0.0001
<b>Cardiovascular deaths</b>						
AKI (yes vs. no)	7.43	5.33–10.37	<0.0001	4.81	3.39–6.82	<0.0001
eGFR (per 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.74	0.70–0.79	<0.0001	0.87	0.81–0.94	0.0002
Albuminuria (log mg/mmol)	2.13	1.80–2.52	<0.0001	1.46	1.20–1.77	0.0002
<b>Noncardiovascular deaths</b>						
AKI (yes vs. no)	7.31	5.03–10.63	<0.0001	6.43	4.35–9.51	<0.0001
eGFR (per 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.89	0.83–0.96	0.0014			
Albuminuria (log mg/mmol)	1.60	1.32–1.94	<0.0001	1.28	1.05–1.57	0.0167
<b>Cancer-related deaths</b>						
AKI (yes vs. no)	5.85	3.13–10.93	<0.0001	5.80	3.08–10.90	<0.0001
eGFR (per 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.96	0.85–1.09	0.5438			
Albuminuria (log mg/mmol)	1.43	1.03–1.99	0.0326			
<b>Infection-related deaths</b>						
AKI (yes vs. no)	9.98	4.06–24.53	<0.0001			
eGFR (per 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.79	0.67–0.94	0.0062			
Albuminuria (log mg/mmol)	1.46	0.91–2.35	0.1128			

During follow-up, 281 (29%) patients died: causes of death were cardiovascular ( $n = 157$ ), cancer ( $n = 45$ ), infection ( $n = 22$ ) and other ( $n = 57$ ). HR, hazard ratio. \*A stepwise descending procedure was used to determine every final multivariate model: All-cause death, optimized model adjusted for AKI, eGFR, albuminuria, and smoking status; Cardiovascular deaths, optimized model adjusted for AKI, eGFR, albuminuria, and history of myocardial infarction; Noncardiovascular death, optimized model adjusted for AKI, albuminuria, and smoking status; Cancer-related deaths, optimized model adjusted for AKI and smoking status.

# PHENOTYPE DIABETE ET COMPLICATIONS

QUELS PHÉNOTYPES RÉNAUX PROPOSERIEZ VOUS D'ÉTUDE DANS UNE COHORTE DE SUJETS DIABÉTIQUES ?

## Phénotypes imagerie

- Échographie rénale (index de différenciation cortico papillaire)
- IRM rénale (zones avec différents indices d'utilisation de l'O<sub>2</sub>)
- Indice de résistance rénale

## Phénotypes histologiques

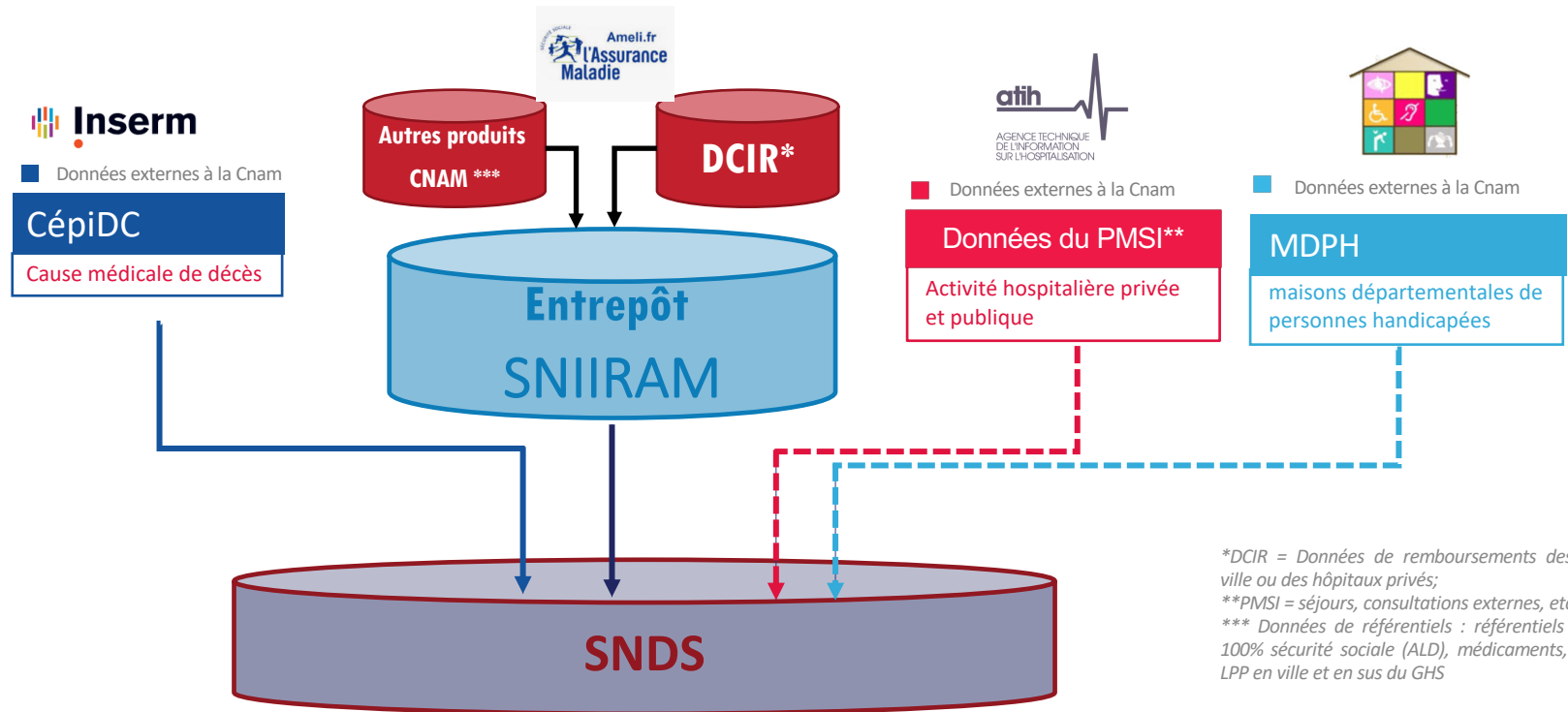
### Phénotypes dynamiques

- Épreuves fonctionnelles rénales (hémodynamique rénale)
- Réponse à des médicaments
- Réponse à des modifications des apports en sel

# PHENOME – big data en clinique

# Système National des Données de Santé (SNDS) : un système multi-source temps-dépendant

Source : CNAMTS



\*DCIR = Données de remboursements des activités de ville ou des hôpitaux privés;  
 \*\*PMSI = séjours, consultations externes, etc.,  
 \*\*\* Données de référentiels : référentiels bénéficiaires, 100% sécurité sociale (ALD), médicaments, actes CCAM, LPP en ville et en sus du GHS



Chaque base de données possède :

- Son rythme d'alimentation du SI,
- Une variabilité « inter-régime » (DCIR +++)
- Une variabilité de disponibilité des variables au sein même des bases (PMSI +++)

# Les informations disponibles via le portail

JOU	Age du patient en jours pour les enfants de moins d'un an	ZOU		num	RSA	RIPaa
SEX	Sexe du patient	2007		char	1 RSA	T RIPaa
Liste_tables	Liste_variables	R3A	R3AD	RSA	RSAD	C E S STC FA FB FC FH FI FL FM FP (+)



## Liste des variables par table

Nom variable		Libellé	Année de création	Année avant disparition	Observation CNAMTS	Type	Longueur	Ongl	Table	Description table	Séjour / ACE	Public / privé
ETA_NUM_EPMSI	N° FINESS e-PMSI		2007			char	9	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
FOR_NUM	N° format		2007			char	3	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
FOR_NUM_ORI	N° format RIM d'origine		2007			char	3	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
ETA_NUM_TWO	Second n° FINESS		2007			char	9	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
IIPP_IRR_CRY	Cryptage irréversible de IIPP		2007			char	16	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
SEJ_IDT	Identifiant de séjour		2007			char	5	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
AGE_ANN	Age du patient en années à la date de réalisation de l'acte		2007			num		R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
AGE_JOU	Age du patient en jours pour les enfants de moins d'un an		2007			num		R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
COD_SEX	Sexe du patient		2007			char	1	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
BDI_COD	Code géographique de résidence		2007			char	5	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
BDI_DEP	Code département de résidence		2007		Variable créée par CNAMTS	char	2	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
FOR_ACT	Forme d'activité		2012			char	2	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
SEC_NUM	N° de secteur ou de dispositif intersectoriel		2007			char	5	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
MOD_SOI	Mode légal de soins		2012			char	1	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
ORD_NUM	N° d'ordre		2007			char	8	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
RAL_ACT_MOI	Mois de la date de réalisation de l'acte		2007			char	2	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
RAL_ACT_ANN	Année de la date de réalisation de l'acte		2007			char	4	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
ACT_NAT	Nature de l'acte		2007			char	1	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
ACT_LIEU	Lieu de l'acte		2007			char	3	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
PRO_CAT	Catégorie professionnelle de l'intervenant		2007			char	1	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
INT_NBR	Nombre d'intervenants		2007			num		R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
ANO_IND	Indicateur d'anomalie		2012			char	1	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
ACT_LIB_IND	Indicateur d'activité libérale		2007			char	1	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
DGN_PAL	Diagnostic principal ou motif de prise en charge principale		2007			char	6	R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
NBR_DGN	Nombre de diagnostics et facteurs associés		2007			num		R3A	T RIPaaR3A	Résumé par acte ambulatoire anonymisé	Externe	Public (et qq privé)
ETA_NUM_EPMSI	N° FINESS e-PMSI		2007			char	9	R3AD	T RIPaaR3AD	Diagnostic associé à l'acte	Externe	Public (et qq privé)
ETA_NUM_TWO	Second n° FINESS		2007			char	9	R3AD	T RIPaaR3AD	Diagnostic associé à l'acte	Externe	Public (et qq privé)
SEJ_IDT	Identifiant de séjour		2007			char	5	R3AD	T RIPaaR3AD	Diagnostic associé à l'acte	Externe	Public (et qq privé)



Un fichier par année et par champ (MCO, SSR, HAD et RIM-P)

# Éléments préliminaires à la mise en place de l'étude (cohorte)

## ✓ Définition de la population → Quels régimes à prendre en compte ?

- Décès :
  - SLM, MSA, RSI, autres régimes : qualité de l'information ?
- Identifiant unique :
  - Degré de remontée variable selon les régimes,
  - Âge : tranche 16-20 ans difficile à suivre (SLM)
- ;
- Critères géographiques :
  - Pas d'indice de défavorisation dans les DOM
  - Données de Mayotte depuis 2011

Note Technique  
Suivi des consommations de soins d'un bénéficiaire tout au long de sa vie,  
notamment lors de son passage « d'enfant à étudiant »,  
en utilisant les variables *ben\_nir\_ano* et *ass\_nir\_ano*

## ✓ Quelles variables à utiliser pour répondre aux objectifs de notre étude

- Variables pour proxy « épidémiologiques » (avoir déterminer l'algorithme de ce que l'on veut identifier)
  - Médicales : ALD ++,
  - Prestations : CIP7 ou CIP13 (Codification Dispositifs médicaux et autres Produits de santé)
- Variables d'intérêt pour le volet « économie », avec perspectives « assurance maladie » et/ou « collective »

## Quelles variables les plus fréquemment utilisées pour nos études ?

### ✓ DCIR (dépenses de soins de ville) – informations ALD et prestations

- ALD, date de décès, identifiant unique, régime d'affiliation ;
- Médicament (ville et rétrocession); actes médicaux de ville (CCAM) hors hôpitaux privés ; dispositifs médicaux (LPP); actes biologie (NABM) de ville ;
- Consultations médicales et de professionnels de santé (PRS)

### ✓ PMSI – Informations diagnostiques

- Type d'hospitalisation : MCO; SSR; HAD; PSY
- Tables des séjours (B) : Informations sur le séjour
  - Diagnostics (DP/DR, DAS, DA, AE, MOR\_PRP, FP\_PEC, PEC\_PAL, PEC\_ASS) ...
  - Type d'UM, mode entrée/sortie, nb jours séjours, ...
- Tables de chainage (C) : Informations sur le séjour

### ✓ PMSI – Informations complémentaires

- Tables utilisées : FA, MED, MEDATU, DMIP, FM, FH, FP, FL, FMSTC...

### ✓ DCIR – informations coûts

- PRS et tables affinées

### ✓ PMSI – informations coûts

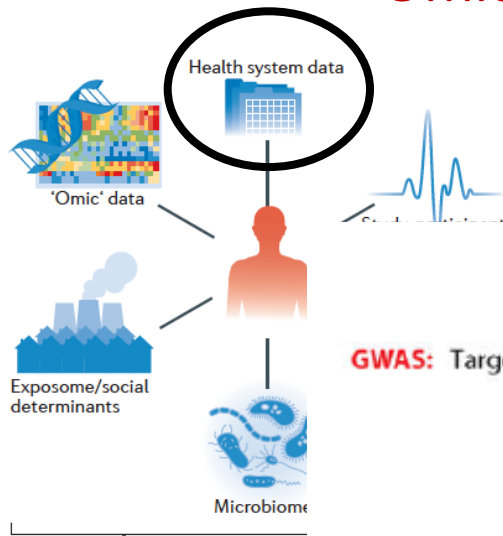
- Public : VALO, STC, MED, DMIP ; Privé : FA, FH....

## Nomenclatures et Référentiels 1/2

- La **CIM** (classification mondiale des maladies) est gérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
  - ✓ Accessible sur le net par <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#>
  - ✓ *Nomenclature Téléchargeable sur le site de l'ATIH* [http://www.atih.sante.fr/plateformes-de-transmission-et-logiciels/logiciels-espace-de-telechargement/id\\_lot/456](http://www.atih.sante.fr/plateformes-de-transmission-et-logiciels/logiciels-espace-de-telechargement/id_lot/456)
- Aide au codage atih (l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation) : [www.aideaucodage.fr](http://www.aideaucodage.fr)
- La **CCAM** (classification commune des actes médicaux) est gérée par la CNAMTS (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) en collaboration avec l'ATIH.
  - ✓ Mises à jour pluriannuelles. *Téléchargeable sur le site AMELI.FR*
  - ✓ <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php>
- **LPP** (liste des produits et prestations) en sus privé et publique– liste variable selon les années
  - ✓ Nomenclature sur <http://www.atih.sante.fr/dispositifs-medicaux-pris-en-charge-en-sus> (**peu précis, libellé très générique**)
- **LPP** ville (DCIR) : interrogeable sur [ameli.fr](http://www.ameli.fr)
- **REFERENTIEL LPP**: ORAREF.NT\_LPP, le plus précis, contient tous les codes

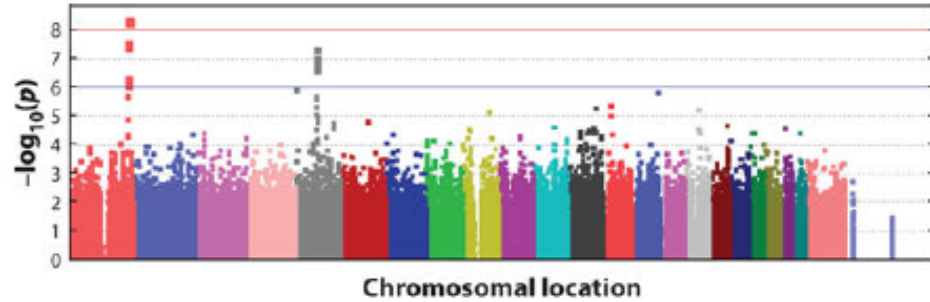


# Omic generation: Phenome & PheWAS



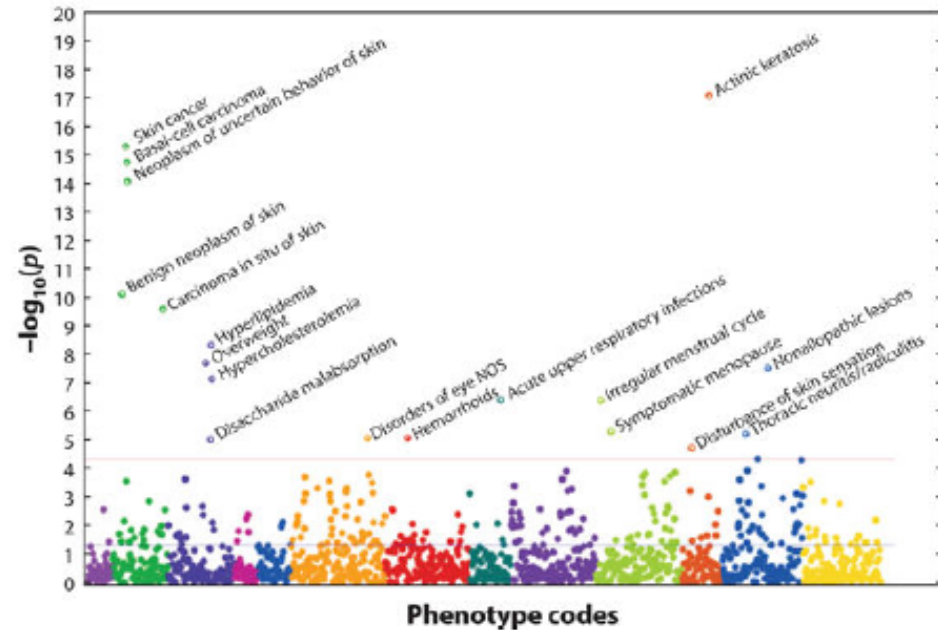
**GWAS:** Target phenotype

Association  
 $p$  value

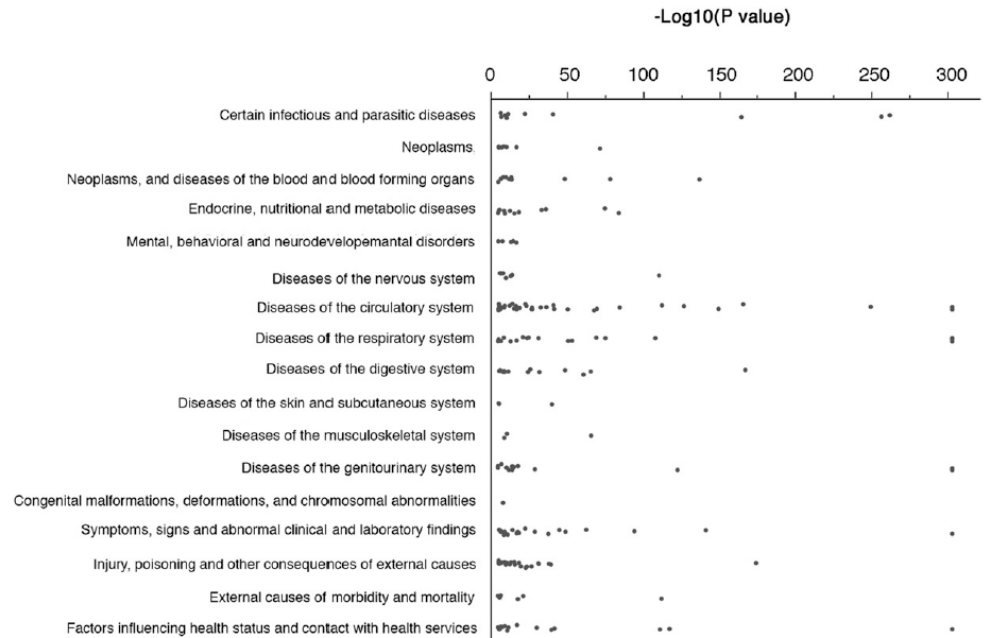


**PheWAS:** Target genotype  
(or other input variable,  
e.g., a specific disease,  
trait, or exposure)

Association  
 $p$  value



# PheWAS approach – AKI & CV outcomes



**Figure 1.** | ICD-10 codes positively and significantly associated with HA-AKI have a specific distribution pattern. A total of 1730 ICD-10 diagnoses were reported within the whole cohort; of these diagnoses, 217 were present in only one or two patients and were, therefore, excluded from the analysis. Multiple comparisons were performed on 1513 patients (1730–217), leading to a *P* value considered statistically significant of  $(0.05/1513)=3.3 \times 10^{-5}$  after Bonferroni correction. The scatter plot represents the 208 ICD-10 codes significantly ( $P < 3.3 \times 10^{-5}$ ) and positively ( $OR > 1$ ) associated with HA-AKI, and classified according to diagnosis family. HA-AKI, hospital-acquired AKI; ICD-10, International Classification of Diseases–10.

**Table 1.** Characteristics of patients

Characteristic	No HA-AKI	HA-AKI
Individuals, <i>n</i> (%)	118,257 (92)	8479 (8)
Age, yr	61 (47–74)	71 (58–83)
Sex ratio, M/F	1.18	1.66
eGFR at admission, <i>n</i> (%)		
<15 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	1558 (1.5)	1118 (13)
15–29 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	4311 (3.5)	1180 (14)
30–59 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	20,842 (17.5)	2668 (31)
60–89 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	45,246 (38)	2134 (25)
>90 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	45,873 (39)	1379 (16)
Intensive care unit, <i>n</i> (%)	12,072 (10)	3976 (46)
Length of stay, d	2 (0–7)	10 (5–18)
In-hospital mortality, <i>n</i> (%)	2800 (2.4)	2062 (25)
In ICU	1528 (13)	1573 (40)
Not in ICU	1272 (1.2)	489 (11)

## PheWAS approach – AKI & CV outcomes

Table 3. ICD-10 diagnoses positively associated with HA-AKI

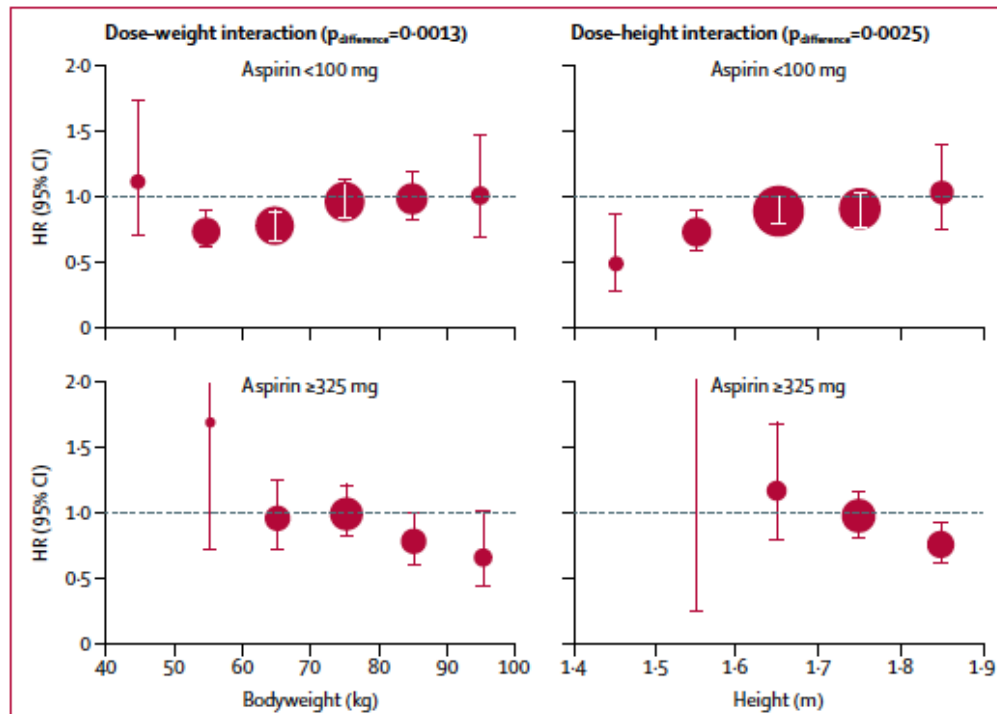
ICD-10	Diagnosis	Occurrences	P Value	OR (95% CI)
J80	Adult respiratory distress syndrome	1281	$5 \times 10^{-330}$	16.8 (15 to 18.8)
N17	Acute kidney failure	5568	$5 \times 10^{-330}$	15.9 (15 to 16.8)
R57	Shock	4777	$5 \times 10^{-330}$	14.4 (13.5 to 15.3)
I46	Cardiac arrest ←	1633	$5 \times 10^{-330}$	12.8 (11.5 to 14.1)
Z99	Dependence on enabling machines and devices	1800	$5 \times 10^{-330}$	9.1 (8.2 to 10)
R40	Somnolence, stupor, and coma	1955	$5 \times 10^{-330}$	9 (8.2 to 9.9)
J96	Respiratory failure	7672	$5 \times 10^{-330}$	6 (5.7 to 6.4)
I50	Heart failure ←	8858	$5 \times 10^{-330}$	4.8 (4.6 to 5.1)
N18	CKD	8085	$5 \times 10^{-330}$	5.3 (4.9 to 5.7)
J15	Bacterial pneumonia	4081	$4.4 \times 10^{-323}$	4.1 (3.9 to 4.4)
B96	Other specified bacterial agents	2871	$4.8 \times 10^{-262}$	5.6 (5.2 to 6.1)
A41	Other sepsis	1948	$1.4 \times 10^{-256}$	7.1 (6.5 to 7.9)
T81	Complications of procedures, not elsewhere classified	2681	$2.7 \times 10^{-174}$	4.5 (4.1 to 5)
K72	Hepatic failure	685	$3.4 \times 10^{-167}$	11.4 (9.8 to 13.3)
B95	<i>Streptococcus</i> and <i>Staphylococcus</i> as the cause of diseases	1552	$1.2 \times 10^{-164}$	6 (5.4 to 6.8)
I97	Postprocedural disorders of the circulatory system	937	$1.1 \times 10^{-149}$	8 (7 to 9.2)
R58	Hemorrhage, not elsewhere classified	1031	$2.2 \times 10^{-141}$	7.1 (6.3 to 8.1)
D62	Acute posthemorrhagic anemia	1797	$2.9 \times 10^{-137}$	4.9 (4.4 to 5.5)
I21	Acute myocardial infarction ←	2028	$7.3 \times 10^{-127}$	4.4 (3.9 to 4.9)
N99	Postprocedural disorders of the genitourinary system	295	$1.1 \times 10^{-122}$	20.2 (16 to 25.4)

# PHENOME – REPONSE AUX TRAITEMENTS

# Past of precision medicine personalized (best way to treat)

## Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials

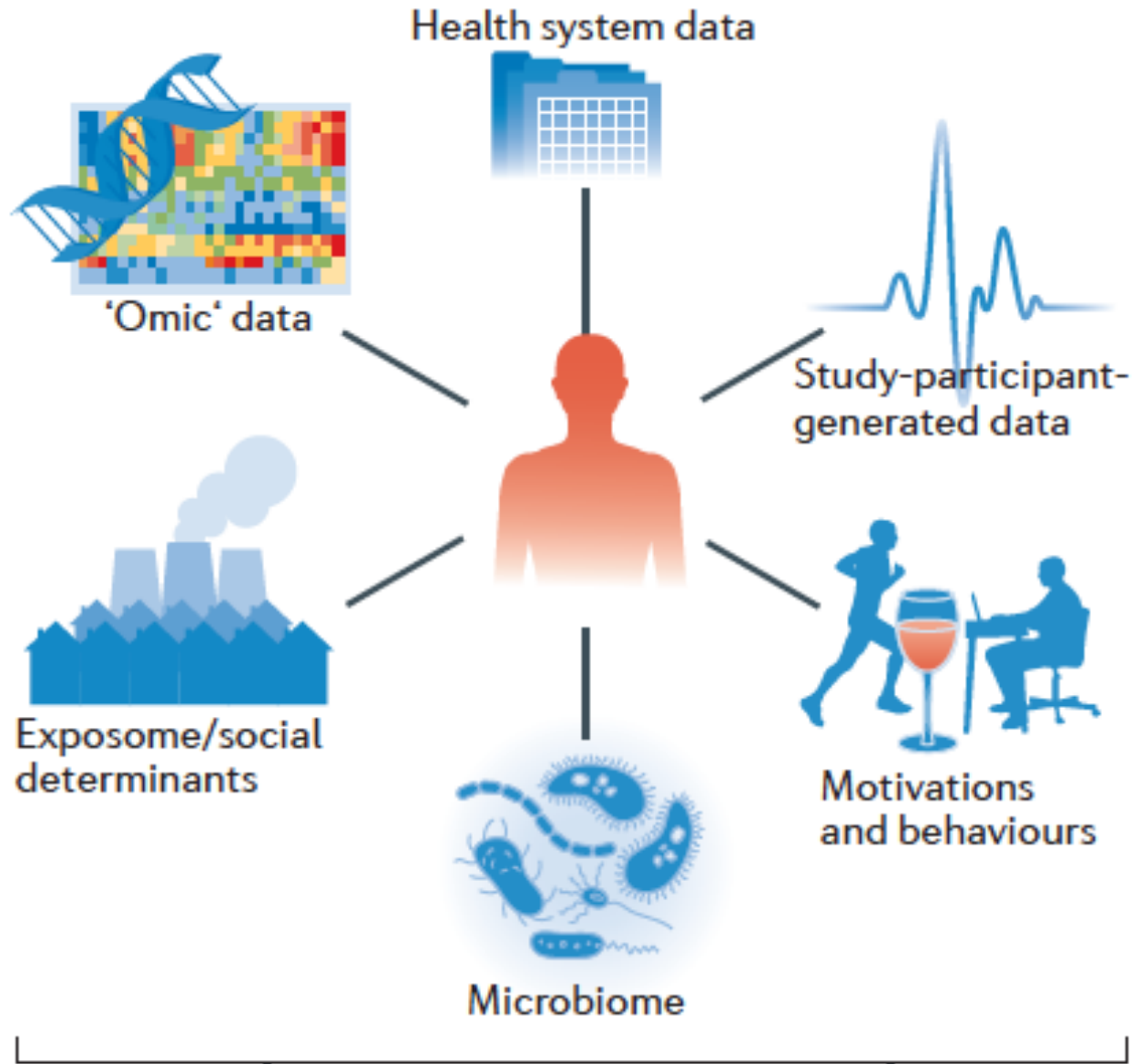
Peter M Rothwell, Nancy R Cook, J Michael Gaziano, Jacqueline F Price, Jill F F Belch, Maria Carla Roncaglioni, Takeshi Morimoto, Ziyah Mehta



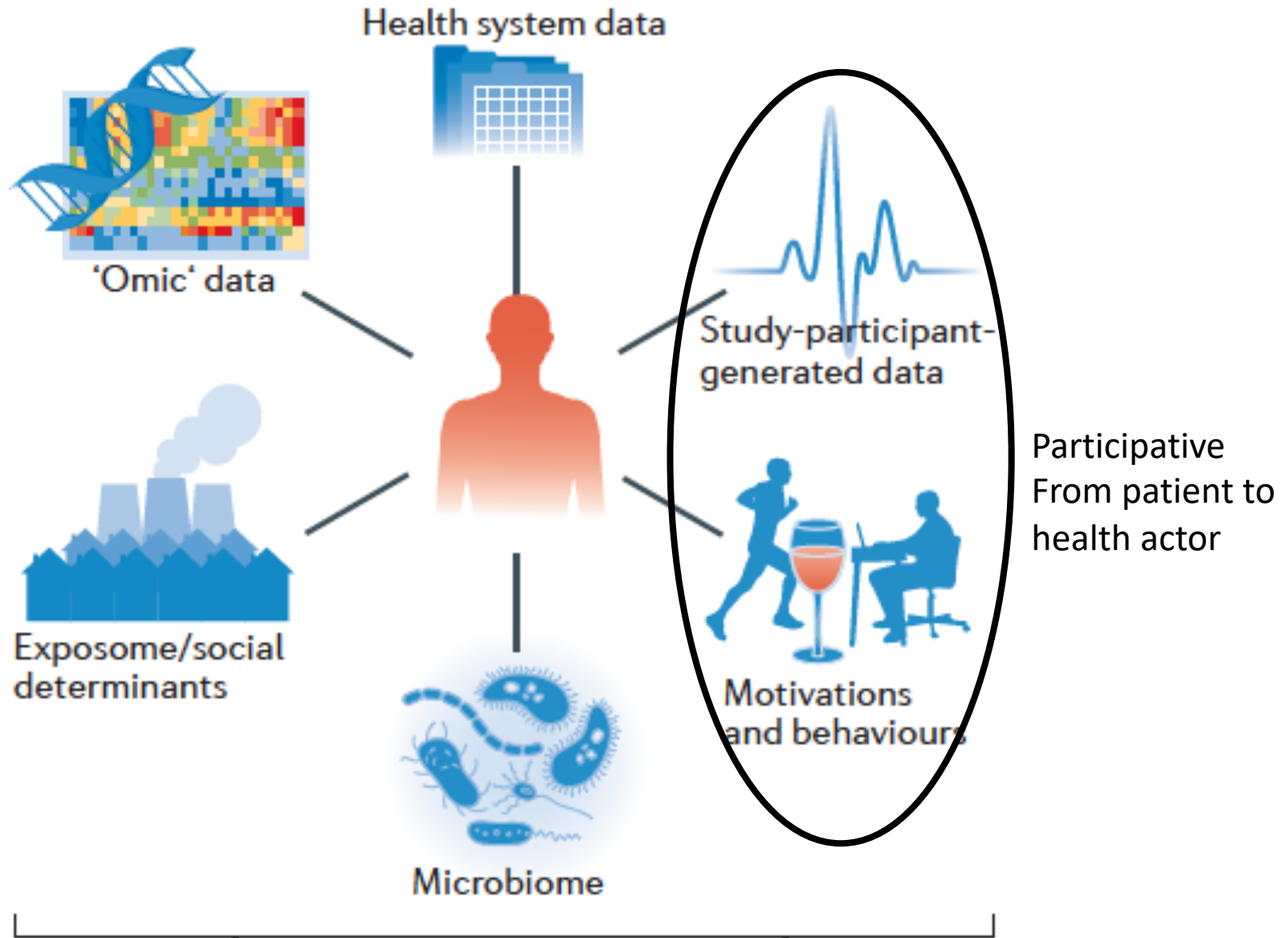
**Figure 4: Effect of aspirin versus control on risk of cardiovascular events in trials in primary prevention, stratified by bodyweight, height, and dose**

The size of the circles representing the point estimates of the HRs is proportional to the inverse of the variance of the estimate. The analysis was limited to participants who were not obese (body-mass index <30 kg/m<sup>2</sup>). HR=hazard ratio.

# Present & Future of precision medicine

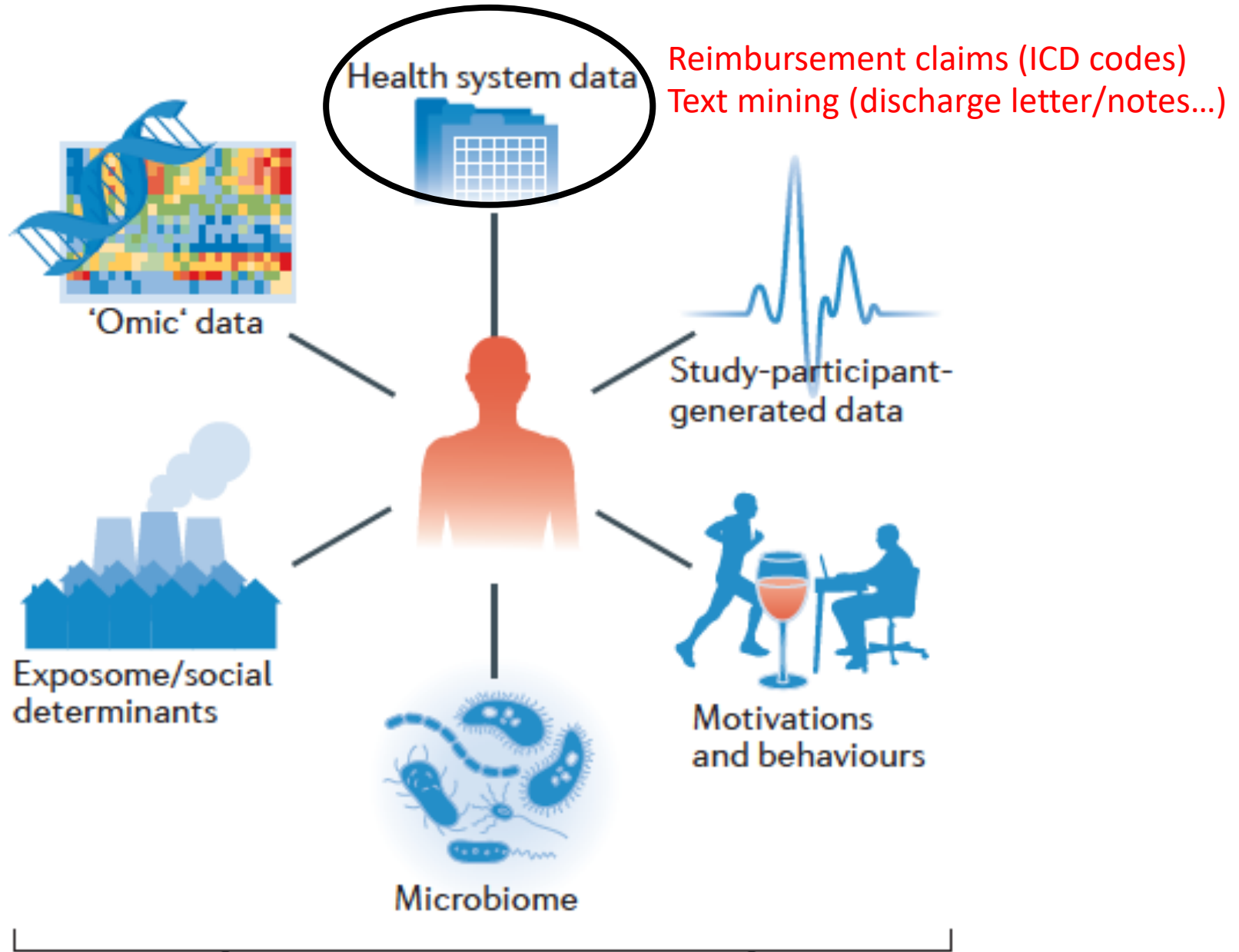


# Omic generation: smartphone-generated health information



# Omic generation: Phenome

Collecte de grands ensembles de données d'informations phénotypiques pertinentes





# Challenges for precision medicine

- **Limites de la personnalisation – risque lié à l’analyse des sous groupes**
- Phénomène :
  - Sous-groupe de phénotype
  - Temps d’acquisition
  - Précision des déterminations
  - Disponibilité des informations
  - Importance de collecter les informations des entrepôts de données (IA)
- Un.e médecin est un traducteur. Comment allons nous traduire la combinaison des omics ?

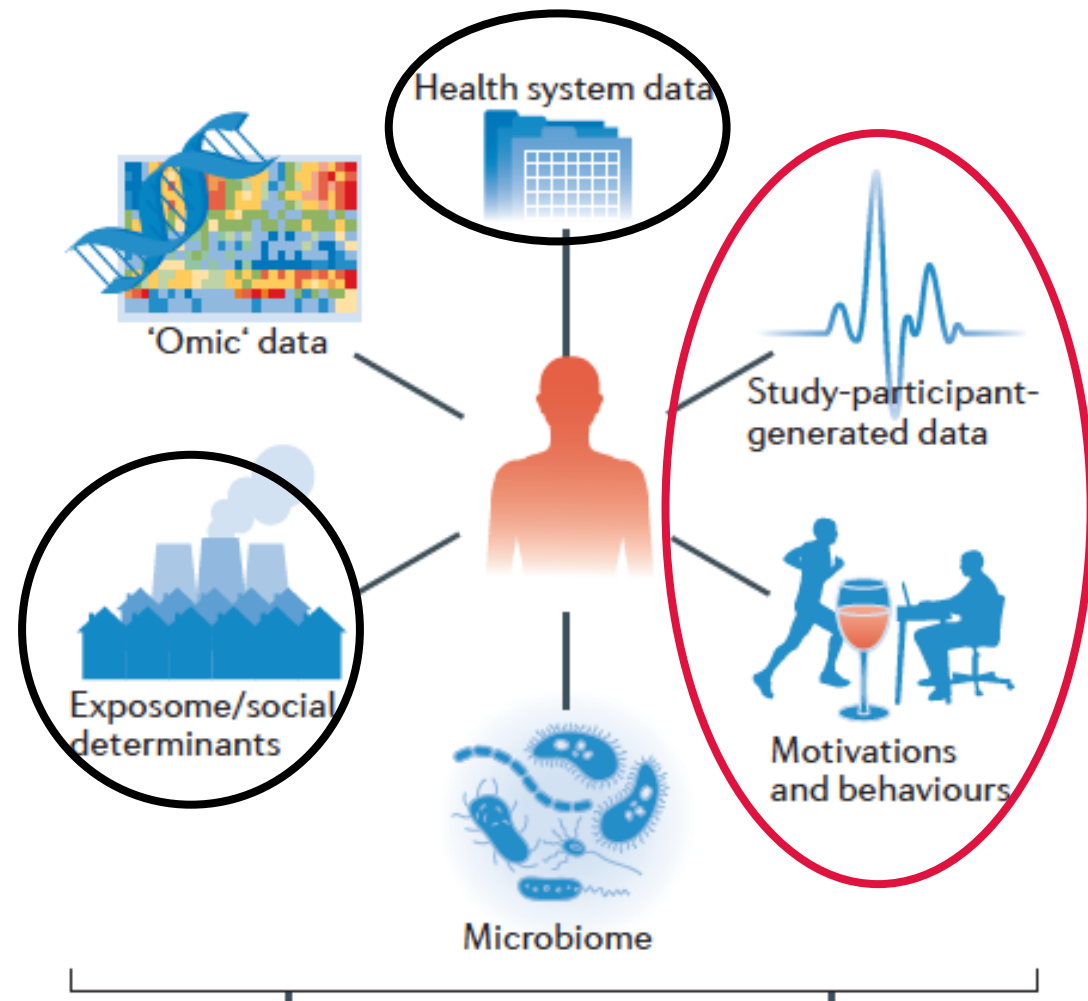
# Challenges for precision medicine

**Table 1** False-negative mortality effect in a subgroup defined only by the medieval astrological birth sign: the ISIS-2 trial of aspirin among over 17 000 patients with acute myocardial infarction

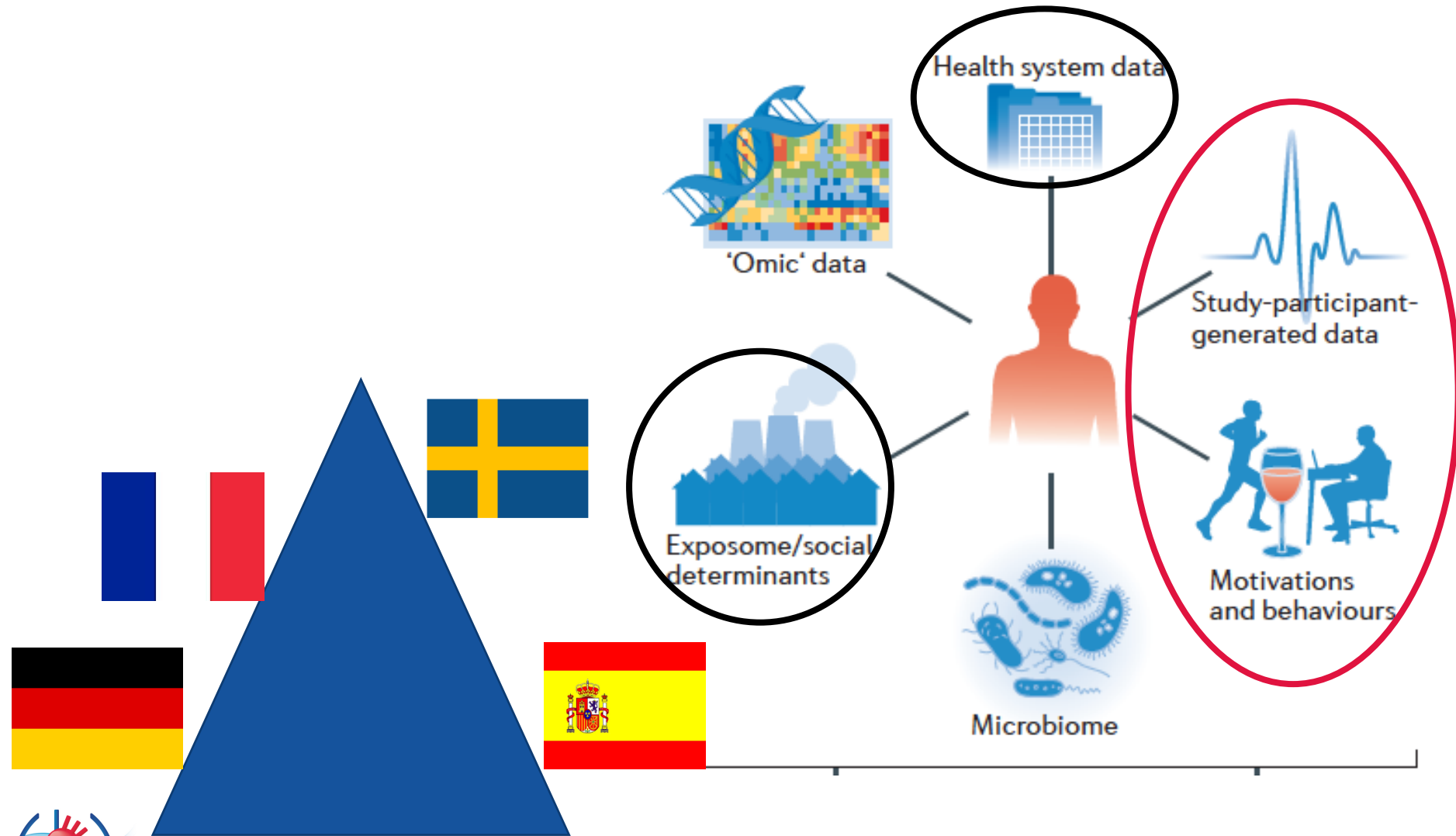
<b>Astrological birth sign</b>	<b>No. of 1-month deaths (aspirin vs placebo)</b>	<b>Statistical significance</b>
Libra or Gemini	150 vs 147	NS
All other signs	654 vs 869	$2P < 0.000001$
Any birth sign <sup>a</sup>	804 (9.4%) vs 1016 (11.8%)	$2P < 0.000001$

<sup>a</sup>Appropriate overall analysis for assessing the true effect in all subgroups. Astrology divides birth dates into 12 'birth signs' (which depend only on the day and month of birth, not the year of birth). To demonstrate the potential unreliability of subgroup analyses, the ISIS-2 patients were divided into 12 subgroups according to their astrological birth sign, and the apparent effects of aspirin were calculated separately in each of these 12 subgroups. Because of the play of chance, the apparent effects differed from one subgroup to another, ranging from no apparent effect of aspirin in two subgroups (Libra and Gemini) to aspirin apparently halving the mortality in another (Capricorn).

# Politics of precision medicine- generation of information



# Politics of precision medicine- generation of information



# Politics of precision medicine generation of information

