

Compte-rendu réalisé le 13/05/2024

Par le Pr Patrick HENRY – Principal Investigateur de l'étude

Rappel du principe de l'étude

L'étude ADDICTO-USIC (initialement appelée « SPA-USIC ») s'intéressait à la fréquence et à l'impact de l'utilisation des drogues psychoactives chez les patients hospitalisés pour un accident cardiaque aigu. En effet, on sait que les drogues illicites de type cannabis ou cocaïne augmentent le risque d'événements cardiaques, mais il s'agit la plupart du temps d'études déclaratives. Aucune étude n'avait été réalisée en utilisant des dosages spécifiques de ces substances psychoactives pour évaluer leur incidence précise chez des patients hospitalisés pour un accident cardiaque aigu.

Deux types de drogues ont été investiguées, d'une part des drogues illicites avec le cannabis, les dérivés morphiniques, la cocaïne, les amphétamines et la MDMA et d'autre part les drogues psychoactives autorisées comme les antidépresseurs et les benzodiazépines notamment.

L'étude ADDICTO-USIC s'est déroulée entre le 07 et le 22 avril 2021, dans 39 centres, à travers la France (incluant des territoires d'Outre-Mer). L'ensemble des patients hospitalisés en Unités de Soins Intensifs Cardiologiques (USIC) ont eu une recherche de toxiques urinaires à leur arrivée enUSIC. L'originalité de ce travail repose incontestablement sur l'utilisation d'un kit de dosage urinaire « multi-drogues » de grande fiabilité (97%) et permettant une recherche simultanée de 10 types de substances (NarcoCheck).

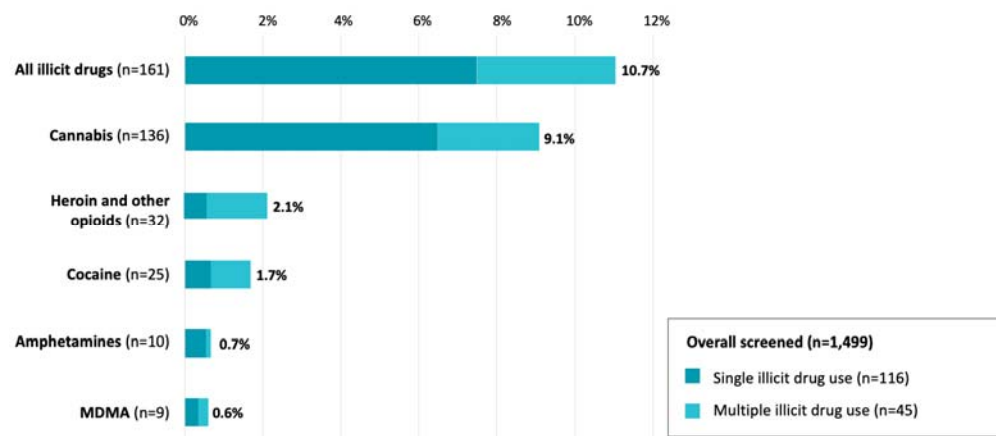


Par ailleurs, la mesure du CO expiré et un interrogatoire sur le tabac, ainsi que sur la consommation d'alcool ont été réalisés chez ces mêmes patients. Les paramètres vitaux, cliniques, biologiques, ECG et échographiques principaux ont été répertoriés.

Pendant cette période 1499 patients ont été recrutés. Ils avaient en moyenne 63 ans et 70% étaient des hommes. L'ensemble des données recueillies dans cette étude a été de très haute qualité, sous la forme d'un partenariat entre des médecins juniors du Collège des Cardiologues en Formation, CCF (internes, chefs de clinique) et des médecins seniors du Groupe USIC de la Société Française de Cardiologie. La qualité des données collectées a été extrêmement importante avec un taux de valeurs remplies qui approche les 99%.

Résultats de l'étude principale sur l'impact des drogues illicites

Dans le papier princeps publié dans *Heart* (IF 5.7), nous avons montré que des substances illicites ont été retrouvées chez 10,7% des patients recrutés, sous la forme de cannabis (9,1%), dérivés morphiniques (2,1%), cocaïne (1,7%), amphétamines (0,7%) et MDMA (0,6%). Les patients ayant utilisé ces drogues illicites étaient en général jeunes (33% des patients de moins de 40 ans sont utilisateurs contre 6% de plus de 60 ans et plus fréquemment des hommes (11,9% versus 8,1% de femmes).



A la question : « avez-vous utilisé dans les 24 dernières heures des drogues illicites ? » 56,5% des patients positifs, ont reconnu l'utilisation de drogues illicites. Ceci laisse supposer que dans près d'un cas sur deux, les patients ne donnent pas une information fiable sur leur consommation de drogues addictives.

Les caractéristiques de ces patients ont été bien évidemment étudiées de façon précise. Une interaction avec la survenue d'événements graves pendant l'hospitalisation a également été recherchée. Les événements graves recherchés ont été un composite de la survenue d'un décès, d'un arrêt cardiaque récupéré ou d'un état de choc cardiogénique traduisant une défaillance très importante de la pompe cardiaque.

Il a été montré que la présence de drogues illicites multipliait par 8 la survenue d'un événement grave pendant l'hospitalisation. Bien évidemment, comme les patients sont plus jeunes, il a fallu adapter les résultats en fonction de l'âge et ceci a été fait par la réalisation d'un ajustement sur un certain nombre de paramètres, notamment l'âge, le sexe, les critères pronostiques classiques des patients cardiologiques, des critères pronostiques retrouvés dans l'étude et le type de drogue. Une analyse également par un score de propension qui consiste à apparier des patients se ressemblant notamment en terme d'âge, de sexe, de facteurs de risque associés avec comme seule divergence la prise ou non d'une drogue illicite, a été réalisée.

L'ensemble de ces données montre que, quel que soit la méthode d'ajustement, la présence d'une drogue illicite multiplie entre 5 et 8 fois le risque de survenue d'un événement grave. Cette donnée n'a jamais été publiée. Lorsque l'on prend chaque drogue indépendamment, la présence de cannabis et de cocaïne, par eux-mêmes, augmente par 3,5 et 5,1 respectivement la survenue d'un événement grave. Par contre les différences ne sont pas significatives pour les autres drogues, notamment les dérivés opiacés, les amphétamines ou le crack en raison du nombre faible de patients les ayant consommés. A noter, que la présence d'une poly-addiction était notée chez 28% des patients positifs et était également associée à la survenue d'événements graves plus importante que chez les patients ne consommant qu'une seule drogue.

Réalisation du suivi à 1 an

Grâce au financement initial de la Fondation Cœur et Recherche, le suivi à 1 an a été réalisé entre le mois de mars et le mois de mai 2022, pour évaluer le pronostic de ces patients à 1 an de l'événement aigu. L'ensemble des événements collectés à 1 an a été adjudiqué par un comité d'experts indépendant.

Constitution d'un core lab d'analyse centralisé pour relecture des données d'angiographie coronaire

Le Dr Jean Guillaume Dillinger a organisé l'analyse centralisée de plus de 650 patients admis pour un SCA dans l'étude ADDICTO-USIC avec une analyse complète des résultats angiographiques traditionnels mais aussi de l'évaluation de nouveaux marqueurs comme la QFR et l'IMR angiographique réalisée à l'aide du logiciel Medis disponible au sein du Core Lab du service de Cardiologie de Lariboisière. Un total de 10 cardiologues experts et docteurs juniors ont été impliqué dans cette analyse avec plusieurs travaux en cours de publication.

Résultats de l'étude sur l'impact du CO expiré

Dans cette étude ancillaire publiée dans *EClinicalMedicine* (IF 15.1), nous avons montré qu'un niveau élevé de CO était un prédicteur indépendant de la mortalité toutes causes après un an de suivi. En effet, parmi les fumeurs actifs, le taux de CO était significativement associé avec un plus haut taux d'incidence de la mort toutes causes à 1 an (HR = 1,06 ; 95% IC = 1,02-1,11 pour chaque incrément de 1 ppm, $p=0,002$). Un taux de CO >11 ppm a été identifié comme étant le seuil permettant le mieux de stratifier le risque de ces patients (HR ajusté = 6,1 ; 95% CI = 2,5-14,8, $p<0,001$).



Résultats sur l'utilisation des données ECG par intelligence artificielle

Dans le cadre de l'étude ADDICTO-USIC, nous avons prévu a priori la collection de l'ECG d'entrée en USIC chez tous les patients à l'aide d'un ECG numérisé ou d'une photographie réalisée à l'aide d'une tablette tactile avec appareil photo de haute résolution fourni pour chaque centre.

Dans le cadre d'une collaboration académique avec l'équipe de CARDIOLOGS spécialisé en intelligence artificielle (IA) et traitement du signal, nous sommes en train de valoriser ces résultats avec le développement de modèle d'IA permettant la détection de drogues illicites et la stratification pronostique uniquement à partir des données ECG d'entrée.

Études ancillaires

Au-delà des études sur les drogues illicites et le CO expiré chez les patients, l'étude ADDICTO-USIC constitue une cohorte multicentrique de patients consécutifs hospitalisés en USIC avec une excellente qualité de collection de données et de suivi.

Dans ce sens, nous avons également pu proposer de nombreux travaux ancillaires forts sans lien direct avec les drogues illicites comme : l'évaluation de la valeur pronostique de nouveaux paramètres d'échocardiographie comme le ratio TAPSE/PAPs, mais aussi de nouveaux paramètres d'angiographie coronaire QFR et IMR. Enfin, cette base de données a permis de proposer un total de 5 travaux innovants de machine learning ou clustering publiés ou en cours de publication.

Au total

L'ensemble de cette base de données ADDICTO-USIC constitue donc une base de données extrêmement importante et intéressante concernant la prise en charge d'une manière générale des patients en USIC, mais également du rôle de ces substances psychoactives.

Au total, l'ensemble des investigateurs de l'étude ont pu réaliser un **total de 11 publications acceptées** dans des journaux à comité de lecture (voir le tableau ci-dessous). A noter qu'un total de **7 publications supplémentaires** sont déjà lancées par les investigateurs d'ADDICTO-USIC.

Dans l'état d'esprit du projet soulignant l'importance du lien entre les jeunes du Collège des Cardiologues en Formation (CCF) et les seniors experts du groupe USIC, ces travaux ont permis de réaliser :

- 6 thèses de médecine pour des internes DES de Cardiologie
- 2 Master 2 pour des internes de Cardiologie
- 1 Master 2 pour une ingénieure en data science

Les résultats d'ADDICTO-USIC en quelques chiffres clés !

Publications (cf tableau ci-dessous)

- **11 publications d'articles scientifiques**
- 7 manuscrits rédigés soumis en cours de révision

Travaux de recherche

- **6 thèses de médecine pour des internes DES de Cardiologie**
- **2 Master 2 pour des internes de Cardiologie**
- **1 Master 2 pour une ingénieure en data science**

Congrès

- **2 Communications orales en *Late-Breaking Science* au congrès de l'ESC 2022 (Pr Patrick Henry) et 2023 (Dr Jean Guillaume Dillinger)**
- **13 présentations orales ou e-posters lors du congrès de l'ESC 2022 et 2023**
- **18 présentations orales ou e-posters lors des JESFC 2022 et 2023**
- **3 présentations orales au congrès « Cours avancé USIC » de la SFC en 2022 et 2023**

Promotion nationale

- **4 articles présentant l'étude dans des revues de Cardiologie en français (Cardiologie Pratique, Journal du CCF, Réalités Cardiologiques, Cordiam)**



Synthèse des publications issues de l'étude « SPA USIC » (ou ADDICT-ICCU study)

Publication	Titre	Journal	Année	Statut	Référence
#1	Prevalence of psychoactive drug use in patients hospitalized for acute cardiac events: Rationale and design of the ADDICT-ICCU study	Arch Cardiovasc Dis. (IF 3.4)	2022	Publié	Dillinger JG, et al. Arch Cardiovasc Dis. 2022 Oct;115(10):514-520. doi: 10.1016/j.acvd.2022.05.012.
#2	Prevalence and impact of recreational drug use in patients with acute cardiovascular events.	Heart (IF 5.7)	2023	Publié	Pezel T, et al. Heart. 2023;109(21):1608-1616. doi: 10.1136/heartjnl-2023-322520.
#3	Recreative drug use and cardiovascular disease.	Ann Cardiol Angeiol (IF NA)	2023	Publié	Clement A, et al. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2023;72(5):101638. French. doi: 10.1016/j.ancard.2023.101638.
#4	Carbon monoxide and prognosis in smokers hospitalised with acute cardiac events: a multicentre, prospective cohort study.	EClinicalMedicine. (IF 15.1)	2024	Publié	Dillinger JG, et al. EClinicalMedicine. 2024;67:102401. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102401.
#5	TAPSE/sPAP prognostic value for In-Hospital Adverse Events in Patients Hospitalized for Acute Coronary Syndrome.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging. (IF 6.2)	2024	Publié	Fauvel C, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2024:jeae110. doi: 10.1093/ehjci/jeae110.
#6	Prevalence and Prognostic Impact of Drug Use in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure.	JACC Heart Fail. (IF 13)	2024	Publié	Fauvel C, et al. JACC Heart Fail. 2024:S2213-1779(24)00038-6. doi: 10.1016/j.jchf.2023.12.010.
#7	Profile of patients hospitalized in intensive cardiac care units in France: ADDICT-ICCU registry.	Arch Cardiovasc Dis. (IF 3.4)	2024	Publié	Gall E, et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024 Mar;117(3):195-203. doi: 10.1016/j.acvd.2023.12.009.
#8	In-hospital Prognosis of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with Recent Recreational Drug use.	Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. (IF 4.1)	2024	Publié	Clement A, et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2024:zuae024. doi: 10.1093/ehjacc/zuae024.
#9	In-hospital Prognostic Value of TAPSE/sPAP in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging. (IF 6.2)	2024	Publié	Fauvel C, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2024:jeae059. doi: 10.1093/ehjci/jeae059.
#10	Phenotypic Clustering of Patients Hospitalised in Intensive Cardiac Care Unit: insights from the ADDICT-ICCU study	Arch Cardiovasc Dis. (IF 3.4)	2024	Accepté	Hamzi K, et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024
#11	In-hospital and 1-year Incremental Prognostic Value of Drug Abuse Detection in Acute Heart Failure	ESC Heart Failure (IF 3.8)	2024	Accepté	Fauvel C, et al. ESC HF. 2024

#12	Machine-learning score to predict in-hospital outcomes in patients Hospitalized in Intensive Cardiac Care Unit.	Canadian journal of cardiology (IF 6.2)	2024	Major Revision	Weizman O, et al. 2024
#13	Machine learning model to predict in-hospital cardiac events after acute coronary syndrome: results from ADDICT-ICCU study.	Circ CV imaging (IF 7.5)	2024	Major Revision	Gall E, et al. 2024
#14	Association of Illicit Drug use on Coronary Angiographic Findings in Patients with Acute Coronary Syndrome	Arch Cardiovasc Dis. (IF 3.4)	2024	Major Revision	Lequipar A, et al. 2024
#15	ICCU-HF Score, a Multiparametric Prognostic Tool to Predict 1-Year Heart Failure Outcomes after Discharge in Patients Hospitalised in Intensive Cardiac Care Unit	JACC Heart Fail. (IF 13)	2024	Reviewing	Bugge Tinggaard A. et al 2024
#16	Supervised Machine Learning using Environmental Factors to Predict In-Hospital Outcomes in Acute Heart Failure Patients.	Circulation Heart Fail. (IF 9.7)	2024	Reviewing	Sibilia B, et al. 2024
#17	Psychoactive consumption, in-hospital major adverse events and one-year prognosis in cancer patients admitted for acute cardiovascular events: insights from the ADDICT-ICCU study.	JACC Cardio-oncology (IF 11.1)	2024	Reviewing	Jaëck M, et al. 2024
#18	In-hospital outcomes following an acute coronary syndrome in patients with a recent cannabis use: results from ADDICT-ICCU trial	Cannabis and Cannabinoid Research (IF 3.8)	2024	Reviewing	Lequipar A, et al. 2024

Pr. Patrick HENRY, au nom des investigateurs de l'étude ADDICTO-USIC

Pr Patrick HENRY, Pr Patrick HENRY
 Professeur Patrick HENRY
 Service de Cardiologie - Hôpital LARIBOISIÈRE
 2, rue Ambroise Paré - 75475 Cedex 10
 Tél. : 01 49 95 82 24
 N° FINESS 750100042