

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre l'intérêt des différents types de mortalité en recherche clinique : mortalité toute cause ou mortalité spécifique ?



T. PEZEL
Service de Cardiologie,
CHU Lariboisière, PARIS ;
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

Et s'il n'existait pas qu'une seule façon de mourir ? Réduire la mortalité de nos patients en augmentant leur espérance de vie est probablement l'ultime objectif en recherche clinique. En effet, la mortalité s'est imposée en cardiologie comme l'un des critères de jugement de référence pour les études thérapeutiques et observationnelles pronostiques. Ainsi, dans le cadre d'une étude thérapeutique, réduire la récurrence d'infarctus du myocarde ou d'hospitalisation pour décompensation cardiaque c'est bien, mais réduire la mortalité toute cause ou la mortalité de cause cardiovasculaire, c'est encore mieux. Cependant, la définition de la mortalité en recherche clinique peut varier en fonction de la méthodologie de l'étude, avec des conséquences parfois importantes. Ainsi, l'objectif de cet article vise à présenter les points clés permettant d'évaluer la robustesse de la définition de la mortalité dans une publication. Ensuite, nous détaillerons les avantages et inconvénients à choisir un critère de type mortalité spécifique ou mortalité toute cause.

■ Définitions

Choisir la **mortalité toute cause** (*all-cause mortality*) comme critère de jugement revient à analyser l'ensemble des patients décédés lors de l'étude, sans distinction liée à la cause du décès. C'est le critère de jugement de mortalité **le plus robuste** car il y a peu de chance de se tromper dans l'évaluation d'un patient pour le classer entre "vivant" ou "décédé".

La **mortalité spécifique** en cardiologie correspond le plus souvent à la "mortalité cardiaque ou cardiovasculaire" (*car-*

diovascular mortality). Autrement dit, on analyse dans l'étude l'ensemble des **patients décédés de cause cardiaque ou cardiovasculaire**. Bien que le concept semble simple à appréhender de prime abord, il pose en réalité de véritables questions lors de la réalisation d'une étude.

En effet, **que signifie "mourir de cause cardiovasculaire" ?** Doit-on comptabiliser les décès après un infarctus du myocarde ? une insuffisance cardiaque aiguë ? une mort subite avec ou sans troubles du rythme ventriculaire ? après un AVC ischémique, hémorragique,

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

les deux ? après une poussée hypertensive ? ... En pratique, la définition même de la mortalité cardiovasculaire et des événements cardiovasculaires qui la constituent peut significativement varier d'une étude à l'autre.

C'est pour cette raison qu'il existe même des **recommandations de "définitions des critères de jugements cardiovasculaires pour les études cliniques"**. Ainsi, la référence souvent citée que l'on peut retenir sont les *guidelines* américaines de l'ACC/AHA 2014 (Hicks KA *et al.* Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *JACC*, 2014). Cependant, un certain nombre d'études n'utilisent pas ces recommandations, et il nous faut dans ce cas rester très vigilants concernant la définition des critères de jugement fournie dans la partie "Méthodes" de ces articles.

Un outil puissant pour définir la mortalité toute cause : les registres nationaux et régionaux de mortalité

La façon la plus robuste de définir la mortalité toute cause est de se référer à un **registre régional, ou idéalement national de mortalité**. En effet, cela permet de s'amender du risque de biais lié aux perdus de vue, avec des patients qui ne répondent plus et pour lesquels on ne dispose pas de suivi clinique disponible.

En France, les chercheurs et épidémiologistes peuvent utiliser le **Registre national français des décès de l'Insee** (Institut national de la statistique et des études économiques) auquel on peut obtenir l'accès en vue de la réalisation d'une étude clinique. Il s'agit d'un registre mis à jour tous les mois avec un accès direct aux nom, prénom, date de naissance et commune de naissance des patients décédés depuis les années 1980. Ainsi, et après obtention de l'accord des comités éthiques et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil),

lorsqu'un chercheur souhaite utiliser ce registre pour renforcer la validité interne de son critère de jugement mortalité toute cause, il peut recouper sa base de données nominatives avec cette base de données de l'Insee. En pratique, ce n'est pas si simple que cela, car aucun logiciel n'est proposé par l'Insee pour faciliter ces recherches. Ainsi, lorsqu'on obtient l'accès au registre, il nous faut construire notre propre code sur un software dédié (R, python...), permettant ainsi de rechercher automatiquement les patients de notre étude parmi les dizaines de millions de lignes de décès répertoriés dans la base de données nationale. L'accès à la robustesse de ce critère mortalité toute cause n'est donc pas si simple que cela à obtenir en pratique.

Pourquoi préférer sur le plan méthodologique la "mortalité toute cause" à la "mortalité spécifique" ?

Tout l'intérêt de choisir un critère de type mortalité toute cause est que l'on **évite le risque de biais de classement de mesure**, toujours présent dans l'évaluation d'un critère de type mortalité spécifique. En effet, il n'est pas toujours simple de déterminer la cause d'un décès, *a fortiori* des décès extrahospitaliers. De plus, comme mentionné plus haut, on peut rajouter à cette difficulté des critères de définition de la mortalité spécifique souvent différents d'une étude à l'autre.

Par ailleurs, un autre intérêt majeur de la mortalité toute cause est de **permettre la prise en compte de décès d'apparence non spécifique mais qui sont en réalité bien liés à un problème d'origine cardiaque ou à un effet secondaire du traitement** donné. L'exemple classiquement donné est celui d'un décès, lors d'un accident de la route, lié à une syncope avec perte de connaissance sur arythmie ventriculaire, ou à une somnolence induite par le nouveau traitement. Un critère de mortalité cardiovasculaire n'intégrera jamais les décès lors d'un

accident de la route, alors même qu'un décès de cause cardiovasculaire peut exister comme nous venons de le voir...

Enfin, une dernière notion importante à mentionner est l'utilisation d'un critère de type "mortalité toute cause" **dans le cadre des essais cliniques randomisés**. Lorsqu'on évoque l'utilisation de la mortalité toute cause plutôt que de la mortalité spécifique, cela peut initialement faire craindre une perte de spécificité, et donc un risque de manquer de puissance pour montrer une différence de mortalité entre les deux groupes. Cependant, il n'en est rien, car **la randomisation assure a priori une comparabilité initiale des deux groupes** (même moyenne d'âge, même proportion d'insuffisants rénaux, même proportion de fumeurs...). On peut alors supposer que, si les deux groupes sont comparables en tous points en dehors de la nouvelle intervention, les deux groupes devraient avoir la même espérance de vie, avec une probabilité de mortalité toute cause similaire. De ce fait, **l'utilisation de la mortalité toute cause ne diminue pas la probabilité de montrer une différence liée à l'intervention entre les deux groupes**, si elle existe bien.

Qui, en pratique, détermine le critère de jugement mortalité dans les études ?

Lorsqu'il s'agit d'un **critère de mortalité toute cause** l'évaluation se fera par le médecin qui réalisera le certificat de décès ou l'un des investigateurs de l'étude. Cette évaluation peut d'ailleurs être réalisée en ouvert, signifiant que le médecin qui constate le décès peut parfaitement connaître le groupe auquel appartenait le patient (nouveau traitement ou contrôle). En effet, comme la mortalité toute cause est un critère de jugement dit "**objectif**", **il n'existe jamais de risque de biais de classement à l'évaluation en ouvert du critère de jugement**.

À l'opposé, en cas de **critère de type mortalité spécifique**, il existe bien un **risque**

de biais de classement si le médecin en charge de déterminer la cause de la mort connaît le groupe auquel appartenait le patient (nouveau traitement ou contrôle). Pour ce faire, il est de plus en plus indispensable, dans les grandes études randomisées, d'avoir recours à un **comité d'adjudication constitué d'experts indépendants**, en aveugle du groupe. C'est un point clé à relever lors de notre lecture de l'article car cela **renforce la validité interne** des résultats de l'étude sur ce critère.

Un outil puissant pour définir la mortalité spécifique : l'autopsie

Comme mentionné plus haut, la principale limite d'un critère de jugement principal de type mortalité spécifique est le risque de biais de classement de mesure correspondant à la difficulté de déterminer la cause de la mort dans la vraie vie. Une réponse possible, et de plus en plus pratiquée dans certaines grandes études, est l'**autopsie**.

Ainsi, si dans un article les auteurs précisent que le critère de mortalité cardiovasculaire repose sur la **réalisation systématique ou quasi systématique d'une autopsie**, cela constitue un point clé très important de l'étude permettant d'**augmenter la fiabilité des résultats en réduisant le risque de biais de classement de mesure**.

Limite de la "mortalité toute cause"

Nous venons de voir que la mortalité toute cause est **incontestablement l'un des critères de jugement les plus**

robustes, a fortiori, lorsqu'il repose sur l'accès à un registre national de décès. Cela signifie que le résultat mesuré sur la différence est très fiable ("le nouveau médicament diminue bien à coup sûr la mortalité"). Le problème n'est donc pas lié à la validité interne de la mesure – elle est excellente – mais à son interprétation.

En effet, une fois que l'on a montré que le nouveau traitement permet de diminuer la mortalité cause, **comment l'expliquer et quelles conséquences en déduire ?**

Il est parfois surprenant de découvrir qu'un nouveau traitement prescrit initialement pour limiter la progression d'événements cardiovasculaires permet en réalité de diminuer la mortalité toute cause à travers un mécanisme d'action sans rapport avec le système cardiovasculaire. Ainsi, rappelons-nous l'**étude CANTOS** publiée dans le *NEJM* en 2017 qui évaluait l'efficacité du canakinumab, un antagoniste de l'interleukine 1 bêta, dans la réduction du risque d'événements cardiovasculaires chez des patients en prévention secondaire avec maladie coronaire connue. La grande surprise de cette étude était une réduction significative de la survenue du cancer du poumon dans le groupe traité par canakinumab. Dans cette étude, la réduction de mortalité toute cause n'est donc pas simple à évaluer, car liée à la fois à l'effet cardiovasculaire de la molécule, mais aussi à l'effet anti-cancérogène de ce nouveau traitement.

Conclusion

La **mortalité** est probablement l'un des critères de jugement les plus importants dans les études de cardiologie. Cet

article avait comme objectif de discuter des deux grands types de mortalité, toute cause ou cardiovasculaire, en les opposant pour en comprendre les différences. Cependant, **il est important de souligner que l'on peut bien sûr mesurer les deux et les associer dans une même étude !**

Ainsi, il est recommandé dans les études observationnelles de privilégier au maximum l'évaluation de la mortalité toute cause, sachant qu'il sera toujours possible de compléter ensuite les analyses de l'étude en évaluant la mortalité cardiovasculaire pour affiner le message.

POUR EN SAVOIR PLUS

- HICKS KA, TCHENG JE, BOZLURT B *et al.* 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:403-469.
- RIDKER PM, EVERETT B, THUREN T *et al.* CANTOS study. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1119-1131.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. *Paris, édition Estem-Vuibert*. Septembre 2020 ; 5^e édition.